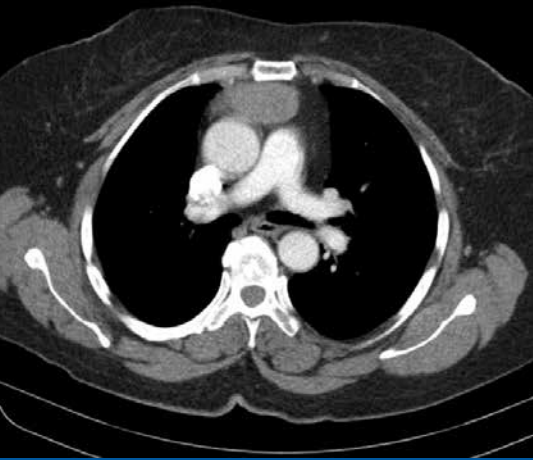
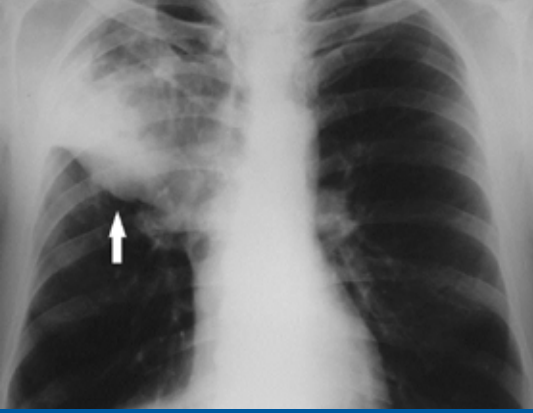


# Akciğer



## Bu Sayıda

- ▶ **Önsöz**  
*Prof. Dr. Akın KAYA, Prof. Dr. Nurhan KÖKSAL*
- ▶ **Bu defa UASK 2016**  
*Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ*
- ▶ **Kamil Furtun Anısına...**  
*Uzm. Dr. Salih BİLGİN*
- ▶ **Sağlıkta Şiddet Nedenleri ve Çözüm Önerileri**  
*Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ*
- ▶ **KOAH Tedavisinde Yeni Uzun Etkili Bronkodilatör: İndakaterol**  
*Doç. Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI*
- ▶ **KOAH Atak Tedavisi: Tedavi ve Önlemede Yeni Ne Var?**  
*Doç. Dr. Ayşegül KARALEZLİ*
- ▶ **Atelektazi**  
*Prof. Dr. Kemal ÖDEV*
- ▶ **Maluliyet**  
*Prof. Dr. İbrahim AKKURT*
- ▶ **Pulmoner Vaskülitler**  
*Doç. Dr. Hilal ERMİŞ*
- ▶ **Timik Tümörler**  
*Prof. Dr. Muzaffer METİN*
- ▶ **Obstrüktif Akciğer Hastalıkları ve Mekanik Ventilasyon**  
*Prof. Dr. Levent KART*
- ▶ **Evde Uzun Süreli Noninvaziv Mekanik Endikasyonları**  
*Doç. Dr. Aydın ÇİLEDAĞ*
- ▶ **Tümör Nekrozan Faktör İnhibisyonu Yapan İlaçlara Genel Bir Bakış**  
*Doç. Dr. Metin ÖZGEN*
- ▶ **Fotoğrafçının Gördükleri: Çelişkiler Ülkesi Hindistan**  
*Prof. Dr. Rüştü GÜNER*



**Prof. Dr. Akın KAYA**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
E-mail: kayaakin@gmail.com



**Prof. Dr. Nurhan KÖKSAL**

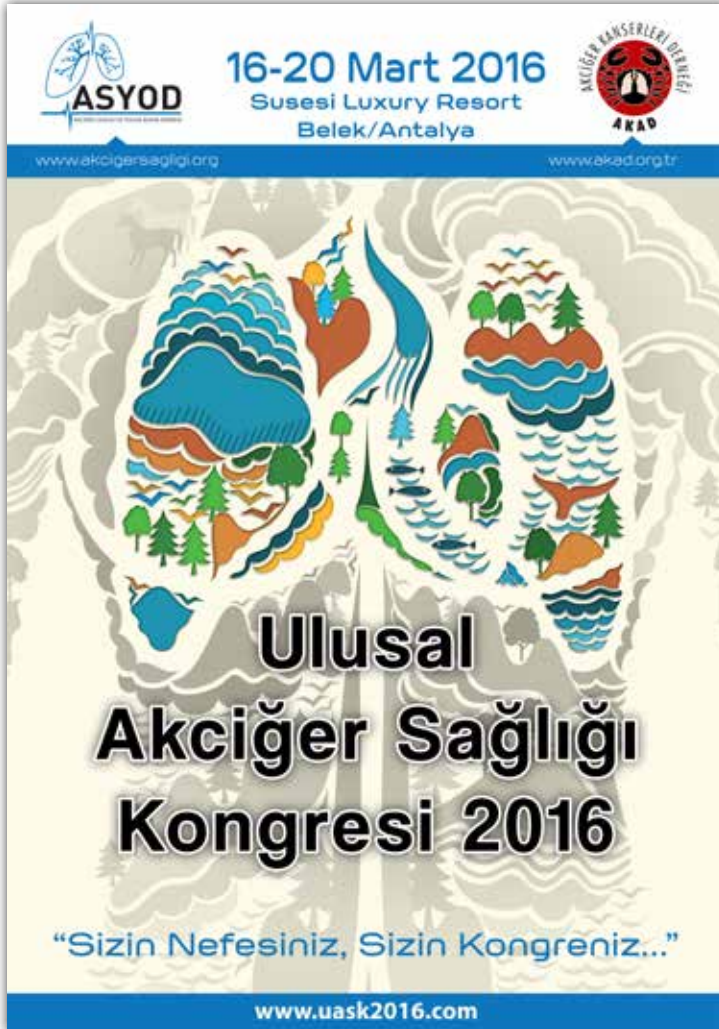
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun  
E-mail: knurhan@gmail.com

Değerli Meslektaşlarımız..

Akciğer Bülten'in belki en zor sayısı... Arkadaşımız meslektaşımız Kamil Furtun'u kaybetmekten büyük üzüntü duyuyoruz. Kendisine Allah'tan rahmet, yakınlarına başsağlığı diliyoruz. Sağlık yöneticilerini bir an önce bu konuda önlem alması ve harekete geçmesini bekliyoruz.

Güncel konular bu sayıda fazlaca yer aldı ve diğer başlıkları sonraki sayıya bıraktık. Tüm yazarlarımıza katkılarından dolayı teşekkür ederiz. Ramazan bayramınızı kutlarız...

Saygılarımızla...





**Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon  
E-mail: ozlutevfik@yahoo.com

# Bu defa UASK 2016

“Sizin Nefesiniz, Sizin Kongreniz...”

**D**eğerli Meslektaşlarımız; Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi (UASK) 2016'nın organizasyon komitesi-ne asıl üye olarak seçildiniz.

Ben, sen, o, biz, siz, onlar; bu kongreyi hep birlikte yapacağız. Sizin kongrenizi yapacağız. Kongre denilince gönlünüzde yatan; aklınızdan geçen; hayallerinizi süsleyen ne varsa, onları hayata geçirmek istiyoruz. Mutfakta birileri tarafından pişirilip önümüze konanı yemek yerine; birlikte pişirip birlikte yiyelim; UASK-2016 ortak aklın, ortak vicdanın sesi, soluğu olsun diyoruz. Sizin isteklerinizi, görüşlerinizi, önerilerinizi alarak; sizlerin daha önceki kongre deneyimlerinizde yaşadığımız sorunları dinleyerek, yani **SİZİN NEFESİNİZ**'i arkamıza alarak, **SİZİN KONGRENİZ**'i yapacağız.

Bugüne kadar katıldığınız kongrelerde görüp beğendiğiniz ya da “keşke şöyle olsaydı” dediğiniz ne varsa onları sizden öğrenmek istiyoruz. Kongre bilimsel ve sosyal programlarını siz belirleyeceksiniz. UASK 2016'ya geldiğinizde **“İşte, tam böyle olsun istemiştım”** demenizi amaçlıyoruz. **“Bunu ben önermişim, bu benim**

**fikrimdi”** diyeceğiniz bir şeyler olsun istiyoruz. Bu kongreye imzanızı atmanızı istiyoruz. Kendinizi sınırlamayın, **“Olur mu, acaba”** demeden bize yazın. Olmazlarınızı da yazın. Yaşadığınız sorunları, olumsuz deneyimlerinizi de bizimle paylaşın. Görüş ve önerilerinizi [uask2016@gmail.com](mailto:uask2016@gmail.com) adresine bekliyoruz.

Kongre ezberinizi bozmaya talibiz. Kolay izlenebilen bir kongre yapacağız. Binadan binaya, otelden otele, alt kattan üst kata koşturup durmayacaksınız. Her şey yatay konsept içinde planlandı. Oturumların birinden diğerine; poster alanına; stantlara kolayca geçebileceksiniz. Bunun için en uygun altyapıyı ve servisi sunabilecek bir kongre oteli seçildi. UASK 2016'ın, gerçekleştirileceği Antalya Belek'teki Susesi Luxury Resort ve Ela Quality Resort Otel ekibi, bizleri en güzel şekilde ağırlamak üzere heyecanla bekliyor.

UASK-2016'yı, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD) ile Akciğer Kanseri Derneğinin (AKAD) işbirliğiyle hayata geçiriyor; bu birlikteliğin kolektif organizasyonlar için bir başlangıç olmasını diliyoruz.

Kongre programımızı akciğer hastalıklarının tanı, tedavi ve izleminde bize rehberlik edecek, günlük pratiğimizi yönlendirecek en güncel gelişmelerin interaktif olarak paylaşılacağı kurs, panel, sempozyum, karşıt görüş, workshop, uygulama odaları, olgu tartışmaları ve uzman seminerleri gibi çeşitli interaktif oturumlarla, sizlerin ihtiyacına cevap verecek, beklentilerinizi karşılayacak şekilde yapılandırıyoruz. Kongreden eve dönerken yanınızda götüreceğiniz çıktıkları öngöreyerek bilimsel programı hazırlıyoruz.

Bilimsel programların yorgunluğunu dengeleyecek, farklı beklentileri, tercihleri karşılayacak, zengin sosyal programlarla, UASK-2016'nın, zihinlerinizde unutulmaz bir anı olarak kalmasını planlıyoruz. Hepinizin 2016 Ulusal Kongre kontenjanınıza talibiz.

Farklı bir deneyim yaşamak, yeni ufuklara açılmak, yeni heyecanlar yaşamak, isteyen tüm meslektaşlarımızı UASK 2016'ya bekliyoruz.

“Bu sefer UASK 2016”...





**Uzm. Dr. Salih BİLGİN**

Medicana Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, Samsun  
E-mail: drsalihbilgin@hotmail.com

# KAMİL FURTUN *Anısına...*

**K**amil Furtun'un anısına bir yazı yazmam istendiğinde, onu nasıl ifade edebilirim , onu en uygun şekilde onu tanımayanlara anlatabilirim diye düşündüm. Öncelikle söylemek isterim ki onu tanımaktan ve birlikte çalışmaktan çok keyif aldım ve mutluluk duydum.

Kamil Furtun ile ilk Samsun'a tayin olduğumda tanışma şansım oldu. Ondan sonra beraber birçok hasta takip ettik. Daha sonra da 2005 yılında Göğüs Hastalıkları Hastanesinin Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Hastanesine dönüştükten sonrada beraber aynı hastanede çalışmaya başladık. Bu hastanede Göğüs Cerrahisini kuran ve belli bir yere getiren, yaşatan ve vazgeçilmez hekimlerin başında geldi.

Kamil Furtun ilk başta insan gibi insandı. Hastalara nasıl davranılması gerektiğini, nasıl kendi isteğini hastaya bağırmeden inciltmeden, kızmadan hastaya yaptırıldığını görerek, onu izleyerek öğrendim. Çalıştığım süre içinde hastaya bir kez daha bağırıldığını ters davrandığını görmedim.

Onunla çalışmakta da ayrı bir güzeldi ve zevkti. Onunla çalışırken her an size herhangi bir şekilde şaka yapılmasına ve ya size takılmasına hazırlıklı olmalıydınız. Hastanede dahili







bir anons yapıldığında bu anons gerçek mi yoksa Kamil'in bir şakası mı olduğunu düşünmeniz gerekirdi. Hiç üşenmeden gider uğraşır, her türlü hazırlığı yapar ve size şakayı yapardı. Aynı zamanda şakayı da kaldırır.

Kamil aynı zamanda çok iyi bir cerrah. Göğüs Cerrahisi ile ilgili bir hasta olunca bölgede ilk fikri alınması, danışılması

gerekten, en güvenilir hekimlerden biriydi. Bu, bölgede çalışan tüm hekimlerin hemen hemen ortak fikri idi.

Kamil'i Samsun doktorları, sağlık çalışanları, halkı uğurladı. Aslında tüm Türkiye Kamil'i uğurladı.

Sonuç olarak Kamil, çok çok iyi bir insandı, iyi bir hekimdi, iyi bir dostu, en

önemlisi iyi bir eşi ve iyi bir baba idi. Bu insanın, özellikle bu şekilde hunharca katledilmesi de çok üzüntü verici bir olay. Kamil'in bu şekilde katledilmesinde özellikle tüm yöneticilerin en azında bir özeleştiri yapması gerektiğine inanıyorum. Ve de sağlık yöneticilerinden beklediğim oğlu ve eşine Kamili koruyamadığımız için bir özür. Çok mu acaba?...





Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon  
E-mail: ozlutevfik@yahoo.com



# SAĞLIKTA ŞİDDET

## Nedenleri ve Çözüm Önerileri

### NEDENLERİ

Şiddet kimden gelirse gelsin, kime karşı ve hangi nedenle olursa olsun kabul edilemez. Şiddeti haklı kılacak bir sebep olmaz. Kişi haklı bile olsa, şiddete yöneldiği anda haksız hale gelir.

Sağlıkta şiddetin bu denli yoğun yaşanması bir çok nedenle ilişkilidir. Öncelikle sağlık çalışanlarının muhatap olduğu kişiler hasta ve hasta yakınlarıdır. Bu kişilerle optimal bir ilişki kurabilmek güçtür. Çünkü, maruz kaldıkları hastalık, sakatlanma veya ölüm olayı ya da tehdidi nedeniyle bu kişiler, genellikle kederli, isyankar, gergin, paniklemiş, endişeli, ağırlı haldedirler. Bazen de muhatap, alkolik veya madde bağımlılığı veya psikiyatrik bozukluğu olan kişilerdir. Bu durumdaki kişilerin şiddete başvurma eğilimleri, ortalama kişilere kıyasla çok daha yüksektir.

Sağlık kurumlarında gözlenen şiddetin, toplumdaki profilin bir yansıması olduğu unutulmamalı ve toplumsal nedenlerden bağımsız değerlendirilmemelidir. İnsan doğasında var olan "şiddet uygulama" eğiliminin, yararlı alanlara/faaliyetlere kanalize edilememesi; çocukluktan itibaren sorunları şiddet kullanarak çözmeye alışkanlığının pekiştirilmesi; gençlerin televizyonda her gün onlarca şiddet sahnesi seyrederek yetişmeleri; toplumsal ahlakta, gücü kutsayan değişim ile "güçlü olanın haklı olduğu" fikrinin yaygınlaşması; genel olarak sorunları açıklıkla konuş-

ma, dinleme ve empati alışkanlığının pek olmaması, bir sorunla yüzleşen bireyleri, hemen şiddete yöneltmektedir.

Sağlık çalışanlarına dönük şiddetin nedenleri arasında, en başta sistemden kaynaklanan sorunlar sayılmalıdır. Sağlık kurumlarında alt yapı ve donanım eksiklikleri, personel yetersizliği veya kötü işletmecilikten kaynaklanan beklentiler, uzayan kuyruklar, geciken randevular, boş yatak bulunamaması; hastalar için asgari konfor ve güvenliğin sağlanamaması ile iltimas, adam kayırmacılık şiddeti doğurmaktadır. Eğitimsiz, deneyimsiz ve iletişim becerileri iyi olmayan personelle çalışma; özellikle nöbetlerde, yemek ve ziyaret saatlerinde servislerde personel sayısının azalması; bazı birimlerde ve mesai saatleri dışında sağlık personelinin tek başına çalışması; hastane güvenliğinin yetersizliği; silah taşımanın yaygınlaşması; hastanede sınırsız dolaşma özgürlüğünün olması; hasta bekleme alanlarının konforsuz olması; personel ve hastane idaresinde kriz yönetimi politikası eksikliği; sağlık kurumlarının yönetiminde gözlenen iş odaklılık, verimsizlik ve ticarileşme şiddeti körüklemektedir. Sağlıkta sık değişen uygulamalar, örneğin bugün ödenen bir ilacın, yarın geri ödemedi çekilmesi; hasta sevk ve kabul usullerinin değişmesi hastaları isyana sevk etmekte ve maalesef faturayı hastanın muhatapı olan sağlık çalışanları ödemektedir.

Sağlık çalışanlarının üstlendikleri aşırı iş yükü ve olumsuz çalışma koşulları, özellikle eğitim hastanelerinde sık ve yoğun geçen nöbetlerin ertesinde hekimlerin çalışmaya devam etmeleri; polikliniklerde günde 70-100 hastaya bakmak zorunda kalmaları, hekimlerin hastalarına yeterince zaman ayırmalarını ve gerekli özen ve ilgiyi göstermelerini engelleyerek ve tıbbi karar ve müdahalelerinde hata yapmalarına yol açarak şiddeti beslemektedir. Volüm dayalı performansa göre ek ödemenin getirdiği daha fazla hasta muayene etme, daha fazla çalışma, mesai dışı çalışma, izin kullanmama, tatil yapmama baskısı, sağlık çalışanlarında aşırı ve kronik yorgunluk ve tükenmişliğe yol açmaktadır. Mesleğini seçerken umduğu beklentilerini karşılayamaması ve sık gözlenen stres, sağlık çalışanlarının yetersiz motivasyonu ile sonuçlanmakta ve hasta memnuniyetinin elde edilmesini engellemektedir.

Medyada, sağlıkta yaşanan sorunların hekimlere mal edilmesi; malpraktis olgularında hizmet kusuru-kişisel kusur ayrımı yapılmadan hekimin suçlanması; her meslekte olabilecek bazı kötü örneklerden yola çıkılarak, tüm hekimlerin "gözü paradan başka bir şey görmeyen" tipler şeklinde lanse edilerek, hekimin değersizleştirilmesi de hekimlere yönelik şiddeti teşvik etmektedir. Politikacıların, yöneticilerin, yazarların, çizerlerin, kamuoyunda etkili ve yetkili kişilerin, hekimleri rencide edici, küçük düşürücü söylemleri



de, giderek hekimlik mesleğine karşı saygıyı törpülemektedir. Hekim örgütlerinin, meslektaşları arasından hastalarıyla veya medikal firmalarla etik/hukuk dışı ilişkileri ortaya çıkarları açıkça kınayıp, dışlama konusunda yetersiz kalmaları da, meslek saygınlığının yitilmesine yol açmaktadır.

Hasta ve yakınlarının, hekimden ve sağlık kurumlarından rasyonel olmayan yüksek beklentileri de şiddeti doğurmaktadır. Hasta ve yakınlarının, hekimin, dilediği hastayı iyi etme gücüne sahip olduğuna inanmaları; hekimin iyileştirmekle değil; hasta için gereken müdahaleyi güncel tıbbı ve hukuka uygun olarak ve özenle yapmakla yükümlü olduğunu bilmemeleri; hastanın iyileşmemesi, ölüm veya sakatlanma olması durumunda bunun, hekimin zamanında ve doğru teşhis koyup, uygun tedaviyi yapmamasından kaynaklandığını düşünmeleri, şiddet uygulamakta kendilerini haklı görmelerine yol açmaktadır.

Hekim hasta ilişkisindeki sorunlar, şiddetin en önemli nedenleri arasındadır. Paternalistik (babacıl, buyurgan) tutum, iletişim becerisindeki yetersizlikler, sabırsızlık, empati becerisinden yoksunluk, aktif dinlemeyi uygulayamama ve sözün gücünden yararlanamamak, şiddetin önlenmesi veya etkisinin sınırlandırılması olanağını yok etmektedir. Hastalar arasında iltimas, ayrımcılık yapılması; deontolojiye ve meslek etiğine uymama; hasta ve yakınlarına karşı meslektaşını yerme, tıbbın bir kazanç kapısı haline getirilmesi; bilgilendirme, riskleri açıklama, aydınlatılmış onam alma ve mahremiyet gibi temel hasta haklarının ihlal edilmesi, şiddetin nedenleri, arasında sayılabilir.

Malpraktis (kusurlu tıbbi uygulama) olarak adlandırılan mesleki ödev ve bilime aykırı davranışlar; hukuka/yasaya aykırı tıbbi girişimler; dikkatsizlik, tedbirsizlik, özensizlik; meslek ve sanatta acemilik; yanlış veya geciken teşhis veya tedaviler; gereksiz tedavi ve müdahaleler; hatalı araç, yöntem ve ilaç seçimi; hasta takibinin yapılmamasından (gecikmeli-hatalı sevk; yetersiz gözlem; erken taburculuk gibi) kaynaklanan mağduriyetler, hekimlere dönük şiddetin nedenleri arasında sayılmalıdır.

Görüldüğü gibi, sağlıkta gözlenen şiddetin çok sayıda ve farklı nedenleri söz konusudur. Dolayısıyla çözüm arayışlarında,

bunların tümünü dikkate alan bir yaklaşım geliştirmemiz gerekmektedir.

### ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Şiddet bir olgudur. Şiddeti besleyen nedenler doğru tespit edildiğinde, kontrolü için yapılması gerekenler de açığa çıkacaktır. Öncelikle toplumda şiddetin hiç bir türüne prim vermeyen bir ahlaki ve hukuki sistem benimsenmeli ve yaygınlaştırılmalıdır. Medya şiddeti teşvik eder yayınlarından vazgeçmelidir. Sevgi, barış, uzlaşmacı kültür ile kavga etmeden tartışma alışkanlığı genç nesillere kazandırılmalıdır. Sağlık çalışanları en fazla şiddete maruz kalan kişiler olduğuna göre, özellikle sağlık kurumlarında şiddetin önlenmesine dönük planlamalar yapılmalı ve sağlık kurumlarında personel güvenliği mutlaka sağlanmalıdır. Hasta ve hasta yakınları silahla hastane içerisinde dolaşamamalıdır. Her sağlık kurumu, şiddetin önlenmesi ve personelin korunması üzerine gerçekçi ve uygulanabilir bir plan yapmalıdır. Şiddetin sık rastlandığı acil servisler gibi birimlerde, fiziksel ortama ilişkin gerekli değişiklikler yapılmalıdır. Şiddete maruz kalan çalışanlara, anında ve yeterli güvenlik desteği sağlanmalıdır. Yaşanan şiddet eylemleri, mutlaka kayıt altına alınmalı ve hukuka intikal ettirilmelidir. Saldırganlar gecikmeden adaletin hükmüne çarptırılmalıdır. Yaşanan şiddet olayları karşısında tüm sağlık çalışanları ortak tepki verebilmeli ve kamuoyu desteği elde edilmelidir. Sağlık Bakanlığı, İçişleri Bakanlığı ve Adalet Bakanlığı şiddet olaylarının önlenmesi ve şiddetin faillerinin yakalanıp en ağır cezaya çarptırılmaları hususunda etkin bir ortak proje geliştirmelidir.

Hasta ve yakınlarıyla yoğun teması olan birimlere, eğitilmiş ve deneyimli personel istihdam edilmelidir. Sağlık kurumlarında hastaların yaşadığı sorunlar, idare tarafından görülmeli ve çözüm bulunmalıdır. Hasta İletişim Birimleri gibi üniteler desteklenmeli; buralara, insan ilişkilerinde başarılı iletişim becerisi yüksek görevliler yerleştirilmelidir. Bu birimler, hasta ve yakınlarıyla sağlık çalışanları arasında adeta bir sibop veya sigorta rolü üstlenmelidir. Hasta ve yakınları, karşılarında kendilerini dinleyen, saygı duyan, yaşadıkları sorunları algılayan bir muhatap bulduklarında, çoğu kere şikayetçi bile olmamakta; öfke ve kızgınlığından kurtularak, daha makul düşünebilmektedir.

Hekim ve diğer sağlık çalışanlarının, hasta ve yakınlarıyla doğru iletişim tekniklerine ve hasta güvenliği kavramlarına uygun bir pratik geliştirmeleri, hastaları bilgilendirerek, riskleri, olası komplikasyonları ve kötü prognoz beklentisini önceden anlatmaları; hastalarını, riskleri üstlenerek tıbbi müdahaleye onam vermeye ikna etmeleri; hasta mahremiyetini ve onurunu koruyacak şekilde davranmaları, hasta ve yakınlarının ölçsüz tepkilerinden onları koruyacağı gibi, aynı zamanda hasta memnuniyetini elde etmelerini de sağlayacaktır. Hasta ve hasta yakınlarının memnuniyeti, sağlık kurumlarının ve sağlık çalışanlarının bu konuda en büyük güvencesidir.

Hekim örgütleri, Medya ile sağlıklı iletişim kurarak; olaylar hakkında kamuoyuna doğru ve çabuk bilgilendirme yaparak; yasal ve etik olmayan işlere bulaşmış meslektaşlarını dışlayarak; dürüst ve özveriyle çalışan meslektaşlarına sahip çıkıp onların çabalarını ve başarılarını paylaşıp, kamuoyuna duyurarak; kendisine başvuran hasta ve yakınlarının şikayetlerini adil ve tarafsız olarak inceleyip sonuca bağlayarak, kamuoyunda sağlık çalışanları ile ilgili olumsuz imajın düzeltilmesi için çaba sarf edilmelidir.

Sevimsiz olayların önlenmesi için, hasta ve hasta yakınlarıyla yoğun teması olan sağlık çalışanları, beklenen risklerle ilgili olarak eğitilmelidir. Şiddet eğilimi olan, hakaret veya tehdit eden hasta ve yakınların nasıl kontrol edilebileceği ve şiddete maruz kalan sağlık çalışanlarının yasal hakları konusunda eğitimler gerçekleştirilmelidir. Bu eğitimleri, hem sağlık kurumları, hizmet içi eğitim formatında verebilirler; hem de tabip odaları, uzmanlık dernekleri gibi hekim örgütleri, mezuniyet sonrası eğitimler şeklinde gerçekleştirebilirler.

Ancak şunu da vurgulamak gerekir ki, hekimlere dönük bu menfur olaylar nedeniyle, tüm hasta veya hasta yakınlarını töhmet altında tutmak insafla bağdaşmaz. Sanki, hastalarla hekimler arasında bir çatışma varmış havası verilmemelidir. Her gün milyonlarca hasta veya hasta yakını, hastanelere, sağlık ocaklarına başvurmaktadır. Bunların arasından birkaç densizin yaptığı eylemler genellenemez. Bu, her gördüğünde bize memnuniyetini beyan eden, gece-gündüz hayır dua eden nice hastamıza haksızlık olur.





Doç. Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar  
E-mail: sevincsarinc@gmail.com

## KOAH Tedavisinde Yeni Uzun Etkili Bronkodilatör: İndakaterol

**K**ronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın idame tedavisinde kullanılan ultra uzun etkili beta2-adrenerjik agonist olan indakaterol ilk defa 2009 yılında Avrupa Birliği tarafından onaylanmıştır. İlk dozdan hemen sonra etkisi başlayan ve etkisi en az 24 saat süren uzun etkili bir bronkodilatördür. İndakaterolün farmakolojik özelliklerini, klinik olarak etkinliği ve tolerabilitesini bu bölümde gözden geçireceğiz.

### Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikler

İndakaterol de diğer beta2-adrenoseptör agonistleri gibi intraselüler adenil siklazı stimüle eder. Yüksek siklik AMP düzeyleri, bronşiyal düz kasta gevşemeye neden olur. İn hale edildiğinde indakaterol akciğerlerde diğer beta2-adrenerjik agonistlere göre lokal olarak hızlı ve uzun bronkodilatör etki gösterir. Salmeterol ile karşılaştırıldığında indakaterol reseptör ortamından hızlı ayrılır ve mebrandan daha hızlı geçerek sal mikrodomainlere iki kat daha fazla affinite gösterir. Bu du-

rum daha hızlı etki göstermesi ve etkinin uzun sürmesini açıklar. Salmeterolden farklı olarak indakaterol kısa etkili beta2-adrenerjik agonistlerin bronkodilatör etkisini antagonize etmez.

Bronkodilatör etkinin doz uygulama saatine (sabah veya akşam) bağlı olmadığı saptanmıştır. İndakaterolün pik serum konsantrasyonuna ulaşması için geçen medyan süre, tek dozdan veya tekrarlanan inhale dozlardan sonra yaklaşık olarak 15 dakika olarak saptanmıştır. İn hale dozdan sonra indakaterolün mutlak biyoyararlanımı ortalama %43 ila 45 arasında olmaktadır. Sistemik maruziyet, akciğer emilimi (~%75) ve bağırsak emiliminin (~%25) bileşimine bağlıdır. İndakaterol serum konsantrasyonları, günde bir kere uygulanan tekrarlı dozlarla artış gösterir ve kararlı duruma 12-14 günde ulaşılmaktadır. CYP3A4, CYP2D6 ve CYP1A1 sistemleri ile hidrokstile edilir. İndakaterol serum konsantrasyonu, multifazik bir şekilde düşmektedir.

Oral alım sonrasında indakaterol, insanlarda dışkıyla büyük oranda değişmeden ana ilaç şeklinde (dozun %54'ü) ve daha

az oranda hidrokstile indakaterol metabolitleri şeklinde (dozun %23'ü) atılmaktadır. İdrar yoluyla değişmeden atılan indakaterol miktarı, genellikle dozun %2'sinden azdır. Tekrarlı dozlardan sonra indakaterol birikiminden hesaplanan efektif yarı ömür 40 ila 52 saat arasında değişmektedir.

### Klinik Etkinlik

Kısa dönem çalışmalarda KOAH'lı hastalarda günde tek doz 150 veya 300 µg indakaterol tedavisinin plaseboya göre akciğer fonksiyonlarında, egzersiz endüransında ve akciğer hiperinflasyonunda anlamlı düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Uzun dönem (12 hafta ile bir yıl arası) büyük çalışmalarda ise orta ve ağır KOAH'lı hastalarda günde tek doz indakaterolün (150 veya 300 µg) akciğer fonksiyonlarını plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla düzelttiği ve etkilerinin günde iki doz olarak alınan formoterol veya salmeterole göre daha fazla olduğu ayrıca tiotropium bromide göre de aşağı olmadığı gösterilmiştir. Genel olarak indakaterolün dispneyi düzelttiği, kurtarıcı ilaç kullanımını azalttığı ve genel sağlık

durumunu plasebo, salmeterol veya tiotropium bromide göre daha fazla düzelttiği ve bu sonlanım noktalarında düzelmenin derecesinin formoterole göre benzer veya daha fazla olduğu gözlenmiştir. Düzelmeler uzun dönem devam etmiş ve tolerans izlenmemiştir. Yine orta ağır KOAH hastalarında indakaterol ve tiotropium bromide ile kombinasyon tedavisinin tek başına tiotropium bromide tedavisine göre akciğer fonksiyonlarını, dispneyi, kurtarıcı ilaç kullanımını ve genel sağlık durumunu daha fazla düzelttiği gösterilmiştir.

İndakaterol ile tiotropium bromide alevlenme sıklığı açısından karşılaştırıldığında ise indakaterolün tiotropium bromide kadar alevlenmeleri engellemede etkin olmadığı gösterilmiştir.

Orta KOAH'lı hastalarda salmeterol/flutikazon tedavisinden indakaterol tedavisine geçişin değerlendirildiği INSTEAD çalışmasında her iki grupta da 12. veya 26. haftalarda geçiş dispne indeksi veya yaşam kalitesinde veya kurtarıcı ilaç kullanım sıklığı veya KOAH alevlenme oranında anlamlı farklılık izlenmemiş olup bir önceki yıl alevlenme hikayesi olmayan orta KOAH'lı hastalarda salmeterol/flutikazon tedavisinden indakaterol 150 µg tedavisine geçişin etkinlik kaybı yaratmadığı gösterilmiştir.

Günde tek doz olarak kullanılan indakaterolün bronkodilatör tedaviye uyum konusunda önemli gelişmeler sağlayarak morbiditeyi azaltacağı ve uyum sorunu ile ilişkili sağlık giderlerini azaltacağı öngörülmektedir.

Maliyet etkinlik analizlerinde günde tek doz 150 µg indakaterolün günde tek doz

tiotropium bromide veya günde iki doz salmeterole göre daha avantajlı olduğu düşünülmektedir.

### Tolerabilite ve Uyarılar

İndakaterol genel olarak iyi tolere edilmektedir. İndakaterolün güvenlik ve tolerabilitesi indakaterol ile ilgili tüm klinik çalışmalarda değerlendirildiğinden dolayı onaylanmış olan 150 µg ve 300 µg dozlarında (Amerika Birleşik Devletlerinde sadece 75 µg dozu onaylıdır) ve hatta çalışmalarda kullanılan 600 µg günlük dozda bile bir yıllık takiplerde anlamlı sorunlara neden olmadığı gösterilmiştir. Orta-ağır KOAH'lı hastaların değerlendirildiği çift-kör çalışmalarda 12 ila 52 haftalık takiplerde istenmeyen etkilerin plasebo grubu ile benzer olduğu gösterilmiştir. Hatta ciddi yan etki riski akut solunumsal sorunlar da dahil olmak üzere plasebo grubu ile benzer bulunmuştur. Sistemik beta2-adrenoseptör aracılı etkiler (QT aralığının uzaması, plazma potasyum düzeyi ve kan şekeri) indakaterol tedavisi sırasında klinik olarak anlamlı izlenmemiştir.

KOAH'ın kötüleşmesi ve öksürük en sık görülen yan etkiler olup indakaterol akut semptomların rahatlatılması için kullanılmamalıdır. Düzenli olarak kısa etkili beta2-adrenerjik agonist alan hastalara indakaterol başlanması planlanıyorsa kısa etkili beta2-adrenerjik agonistin düzenli kullanımının kesilmesi ve sadece akut solunumsal semptomların semptomatik rahatlatılması için kullanılması önerilir. Diğer uzun etkili beta2-adrenerjik agonistler ölüm riski ve anlamlı kardiyovasküler etkiler nedeniyle indakaterol ile beraber kullanılmamalıdır. Hastaların yaklaşık %20'si tarafından öksürük be-

lirilmektedir. Öksürük genelde hafif ve geçici, inhalasyondan birkaç dakika sonra başlamaktadır.

Hastanın bronkospazmı devam ediyorsa günlük indakaterol dozunun 300 µg maksimum dozun üzerine çıkarılması uygun değildir. KOAH akut alevlenme sırasında indakaterol tedavisinin başlanması önerilmemektedir.

KOAH'lı hastalarda indakaterolün kardiyovasküler güvenlik profili iyidir. İndakaterol diğer beta2-adrenerjik agonistler gibi nabız hızını, sistolik veya diyastolik kan basıncını arttırabilir. T dalgasının düzleşmesi, QT aralığının uzaması, ST segmentinin depresyonu EKG değişiklikleri olarak karşımıza çıkabilir. Yapılan çalışmalarda QT aralığının plasebo alan hastalardan anlamlı derecede uzamadığı ve klinik olarak anlamlı EKG değişikliklerine neden olmadığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler güvenlik profili plasebo alan veya diğer uzun etkili beta2-adrenerjik agonist tedavisi alan hastalar ile benzerdir.

Koroner arter hastalığı, kardiyak aritmi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda indakaterol dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca, diğer QT aralığını uzatan ilaçlarla (mifepriston, ivabradine, moksifloksasin) beraber kullanılmaması gerekir.

İn vitro araştırmalar indakaterolün, klinik uygulamada elde edilen sistemik maruziyet düzeylerinde, ilaçlarla metabolik etkileşimlere neden olma potansiyelinin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu gösterse de teofilin türevleri ve kafein içeren ürünler indakaterolün hipokalemi etkisini arttırabileceği için tedavi sırasında

da monitörizasyon gerekebilir. İndakaterolün de tiazid ve loop diüretiklerin ve sistemik kortikosteroidlerin hipokalemik etkisini arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

İndakaterol için yaşlılarda, böbrek yetmezliğinde ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir. İndakaterol veya formülasyon içerisinde herhangi bir maddeye karşı hipersensitivite durumu kontrendikasyon oluşturur. Konvülsif hastalıkları, tirotoksikozu olan hastalar ile semptomimetik aminlere beklenmeyen yanıtlar veren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi indakaterol

uygulanması da yaşamı tehdit edebilen paradoksal bronkospazm ile sonuçlanabilir. Paradoksal bronkospazm oluşursa, ilaç hemen kesilmeli ve alternatif tedavi başlanmalıdır.

İndakaterolün gebelik kategorisi C'dir. Diğer beta2-adrenerjik agonistler gibi uterus düz kası üzerinde gevşetici etkisine bağlı olarak doğum eylemini inhibe edebilir. Gebelik dönemi hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

İndakaterol ve metabolitlerin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen farmakokinetik ve toksikolojik veriler indakaterol ve metabolitlerin süte geçtiğini göstermektedir. Emzirmenin çocuk için ve tedavinin anne için yararları göz önüne alınarak emzirmenin ya da tedavinin bırakılması kararı verilmelidir. Ancak genel olarak beta2-adrenerjik agonistlerin kullanımı emzirme için kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Sonuç olarak KOAH'lı hastaların idame tedavisinde indakaterol değerli bir seçenektir.

#### KAYNAKLAR

1. Arcapta Neohaler (indacaterol) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; September 2012.
2. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. 2013;1(7):524-33.
3. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 26;3:CD010844.
4. Khindri S, Sabo R, Harris S, et al. Cardiac Safety of Indacaterol in Healthy Subjects: A Randomized, Multidose, Placebo- and Positive-Controlled, Parallel-Group Thorough QT Study. BMC Pulm Med. 2011, 11:31.
5. McKeage K. Indacaterol: a review of its use as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Drugs. 2012 Mar 5;72(4):543-63.
6. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: a systematic review. Chest. 2012 Nov;142(5):1104-10.
7. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. Eur Respir J. 2014 Dec;44(6):1548-56.





**Doç. Dr. Ayşegül KARALEZLİ**

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
E-mail: aysegulkaralezli@gmail.com

# KOAH Atak Tedavisi: Tedavi ve Önlemede Yeni Ne Var?

**K**ronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hem hastanın işgücü kaybına, hem erken maluliyete, hem de ciddi tedavi maliyetlerine neden olmaktadır. KOAH'lı hastalarda geçirilen ataklar, hastanın hayat kalitesini ve yaşam süresini de olumsuz etkilemektedir. KOAH'a bağlı mortalite dünyada dördüncü sıradayken, Türkiye'de üçüncü sıradadır. 2004 yılı verilerine göre KOAH dünyada, sakatlığa bağlı işgücü kaybı sırasında 13. sıradayken, 2030 yılında beşinci sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir. Bu nedenlerle akut atakların tedavisi ve önlenmesi ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır.

## Tanım

KOAH atak tanımı kısaca, hastalığın doğal seyrinde, tedavi değişikliğine neden olan durum olarak ifade edilebilir (Tablo 1).

Ataklar da hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilebilir. Hafif ataklarda semptomlar çok fazla ilaç değişikliğine neden olmayabilirken, orta dereceli ataklarda ise, antibiyotik ve kortikosteroid tedavisi gerekebilir. Ağır ataklarda ise

hastaneye, hatta yoğun bakıma yatış gereklidir.

Atakların en önemli nedeni olguların %75'inde infeksiyonlar ve hava kirliliğidir. Geri kalan %25 olguda sebep saptanamaz. Ancak kalp yetmezliği, pulmoner tromboemboli gibi nedenlerin de akut atakla karışabileceği unutulmamalıdır. KOAH'la ilgili rehberler, daha çok hastalığın tanısı ile stabil ve akut atak tedavisi üzerine yoğunlaşmışken, 2015 yılında "The American College of Chest Physicians (CHEST)" ve "Canadian Thoracic Society (CTS)"nın ortaklaşa hazırladığı rehberde, özellikle akut atakların tedavisi ve daha çok da önlenmesi konusu ele alınmıştır. Bu makalede KOAH akut atak tedavisi ve özellikle de önlenmesi ile ilgili yenilikler gözden geçirilmiştir. KOAH atak tedavisi tablolarla gösterilmiştir.

**Tablo 1. KOAH Atak tanımı.**

"Hastalığın doğal seyri esnasında normalde olmayan, günlük değişikliklerden farklı, akut başlangıçlı ve düzenli kullandığı ilaçlarla düzelme sağlanamayan, nefes darlığında, öksürük ve/veya balgamda artışla ortaya çıkan durum"

## KOAH Akut Atak Tedavisi

Bu konuda en son GOLD 2015 güncellemeninde öncekilerden çok farklı bir durum göze çarpmamaktadır. Atağın ağırlığının değerlendirilmesi, hastaneye veya yoğun bakıma yatış gerektiren durumlar, atakta uygulanması gereken tedavi prensipleri tablolarda (Tablo 2-5\*) belirtilmiştir.

Tablo 2'de yer alan klinik bulgular, hastanın ciddi atak geçirmekte olduğunun belirtileridir. Bu klinik bulgularla beraber Tablo 3'te yer alan durumlar da varsa hastaneye yatış gerektirir.

**Tablo 2. KOAH atakta şiddetin derecesini gösteren klinik bulgular\*.**

- Yardımcı solunum kaslarının kullanılması
- Göğüs kafesinin paradoksal hareketi
- Yeni başlayan veya artan santral siyanoz
- Periferik ödem
- Hemodinamik bozukluk
- Bilinç bozukluğu

\* Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015.

**Tablo 3. KOAH atakta hastaneye yatırmayı gerektiren faktörler.\***

- Semptomların yoğunluğunda belirgin artış ve aniden başlayan istirahat dispnesi
- Altta yatan ciddi KOAH'ı olması
- Siyanoz, periferik ödem gibi yeni bulguların ortaya çıkması
- Başlangıçta uygulanan tedaviye cevapsızlık
- Ciddi eşlik eden hastalıklar (kalp yetmezliği, aritmi gibi)
- Sık atak geçirme
- İleri yaş
- Evde bakım olanağının olmaması

\* Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015.

Yatış gerekliliği olan hastanın acil tedavisine cevabı yoksa, mental durumda bozulma varsa, hipoksi derinleşiyorsa ve başlangıçta solunumsal asidozu varsa yoğun bakıma yatış endikasyonu vardır (Tablo 4).

Tablo 5'te ciddi ve hayatı tehdit eden bir atakta hastanın yönetimi görülmektedir.

### KOAH Ataklarının Önlenmesi

Bu konuda öne çıkan başlıklar Tablo 6'da görülmektedir. Bu konulardaki gelişmeler gözden gözden geçirilecektir.

### Sigaranın Bırakılması

KOAH akut atağın önlenmesinde kanıt değeri çok yüksek olmasa da, sigara bırakanlarda yıllık FEV<sub>1</sub> kaybının azaldığı, semptomların ve balgamın azaldığı gösterilmiştir. Sigara içmeye bağlı enfeksiyonlarda azalma ve genel sağlık durumunda da düzelme sağlanması açısından sigaranın terkedilmesi önemlidir. Kardi-

yak olayların ve kanser gibi hastalıkların gelişmesini de azaltacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

- Bu amaçla yapılan sigara bırakma girişimleri ve farmakoterapinin maliyet etkin olduğu gösterilmiştir.
- Bazı araştırmalarda sigaranın bırakılmasının hastane yatışlarını sigara içenlere göre azalttığı gösterilmiş, ancak sigaranın azaltılmasıyla aynı etki görülmemiştir.

### Hasta eğitimi:

- Motivasyonel destek eğitimi, ilaç kullanma tekniklerinin yüz yüze anlatılması, kişiye akut atak döneminde izleyeceği tedavi eylem planının yazılı olarak verilmesi konularını içermektedir. Geleneksel eğitim tekniklerinin kullanılması motivasyonel eğitim tekniklerinden daha fazla önerilmektedir. Çünkü motivasyonel tedaviler çok emek gerektirmektedir.

**Tablo 4. KOAH atakta yoğun bakıma yatış endikasyonları.\***

- Acildeki başlangıç tedavisine cevap vermeyen dispne,
- Konfüzyon, letarji, koma gibi mental durum bozukluğu,
- Gerilemeyen ve/veya derinleşen hipoksemi (PaO<sub>2</sub> < 40 mmHg),
- Başlangıçta asidozun fazla olması ve Oksijen tedavisi ve/veya Noninvaziv mekanik ventilasyona rağmen asidozun derinleşmesi (pH < 7.25),
- Mekanik ventilasyon ihtiyacı,
- Hemodinamik bozukluk, vazopressör ihtiyacı olması.

\* Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015.

- Hastanın ayda bir kere göğüs hastalıkları uzmanınca kontrol edilmesi de atakların azalması bakımından önemli bulunmuştur.

- Teknolojinin gelişmesiyle "Telemedicine" kavramı ortaya çıkmıştır. Bu alanda hastaların eğitimleri, video konferanslar, telemoniterizasyonları, e-sağlık uygulamaları da gelişmektedir. Ancak her yerde uygulanamamaktadır ve maliyetli bir yöntemdir.

### Solunum Rehabilitasyonu

Pulmoner rehabilitasyonun KOAH'lı olgularda her evrede hastanın hayat kalitesini artırdığı, yorgunluk ve dispne üzerindeki olumlu etkileri olduğu bilinmektedir.

KOAH akut ataklarının erken döneminde rehabilitasyona başlanırsa atakları önlediğine ilişkin çalışmalar vardır.

- Geçirmekte olduğu KOAH akut atak üzerinden dört haftadan kısa süre geçenlerde yapılan pulmoner rehabilitasyonun atakları önlediği gösterilmiştir.

- Ancak son geçirdiği atak üzerinden dört haftadan uzun süre geçtikten sonra uygulanan pulmoner rehabilitasyonun koruyucu etkisinin olmadığı görülmüştür.

### Aşılar

**Pnömonokok aşısı:** Polivalan polisakkarid pnömonokok aşısının KOAH akut atağı önlediğine ilişkin çok fazla kanıt yoksa da, 23 valan pnömonokok aşısı World Health Organization (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından önerilmektedir. Yapılan araştırmalarda mortalite üzerine yararı tam olarak gösterilmemekle beraber, ≥ 65 yaş bütün erişkinlere ve 19-64 yaş arası, altta yatan KOAH gibi kronik bir hastalığı olanlarda da artmış pnömonokok enfeksiyon riski nedeniyle aşı önerilmektedir.

- Konjuge pnömonokok aşısı henüz rehberlerde yer bulmamıştır.

**Tablo 5. Ciddi fakat hayatı tehdit etmeyen KOAH atak idaresi.\***

<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomların ciddiyetinin değerlendirilmesi</li> <li>Akciğer grafisi, AKG,</li> <li>Oksijen tedavisi sonrası seri AKG değerlendirilmesi</li> <li>Bronkodilatör tedavi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Artmış doz ve/veya sık dozda kısa etkili bronkodilatör</li> <li>Kombine kısa etkili beta agonist ve antikolinergik</li> <li>Nebülizatör veya yardımcı araçlarla bronkodilatörlerin verilmesi</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oral veya IV kortikosteroid</li> <li>Bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa antibiyotik (oral veya genellikle IV)</li> <li>Hastanın sıkı moniterizasyonu</li> <li>Noninvaziv mekanik ventilatör</li> <li>Sıvı elektrolit dengesinin takibi</li> <li>Beslenmesinin sağlanması</li> <li>Kalp yetmezliği, aritmi açısından hastanın sıkı takibi ve gerekirse tedavisi</li> <li>VTE için profilaksi</li> </ul>
--	--

\* Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015.

**Tablo 6. KOAH akut atak önlenmesinde öne çıkan konular.**

Sigaranın bırakılması	Sistemik steroidlerin kullanımı
Hasta eğitimi	Tiotropium (kuru toz inhaler/soft mist inhaler)
Solunum rehabilitasyonu	Uzun etkili günde tek doz kullanılan beta-agonist (Indacaterol)
Aşılar	Selektif fosfodiesteraz 4 inhibitörü Roflimulast
Sistemik biyobelirteçler	Uzun süreli antibiyotik kullanımı
Kombine tedaviler	Yeni ilaçlar

**İnfluenza aşısı:** Yıllık influenza aşıları KOAH profilaksisinde pnömokok aşısından daha güçlü koruyucu etkiye sahiptir. Orta dereceli KOAH atağını önlemede çok fazla kanıtlanmış etkisi olmamakla beraber  $\geq 65$  yaş bütün erişkinlere ve altta yatan KOAH hastalığı olanlara WHO ve CDC tarafından önerilmektedir.

- Polisakkarit Pnömonokok aşısı ve yıllık influenza aşılarının kullanımı GOLD 2015'de de önerilmektedir.

### Sistemik Belirteçler

KOAH akut ataklarında prognostik faktör olabileceği düşünülen bazı biyobelirteçler üzerinde çalışılmıştır. Bunlardan birisi de copeptindir. Copeptin vazopressin prekürsörüdür ve plazma veya serum düzeyi direk olarak vazopressini yansıtmaktadır. Vazopressin, hipotansif, hipoksik, hiperosmolar ve asidotik durumlarda, enfeksiyonla beraber olduğunda yükselir. Vazopressinin stabil olmaması nedeniyle

dolaşımda ölçülmesi mümkün değildir. Ancak vazopressin prekürsörü olan copeptinin invivo şartlarda oda ısısında stabilitesini koruduğu gösterilmiştir.

- Bu nedenle prognostik faktör olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. Bağımsız bir faktör olarak, atak sonrası dönemde copeptin düzeyinin yüksek bulunduğu olgularda prognoz daha kötü olduğu ileri sürülmüştür. Ancak ülkemizden yapılan 46 olgulu bir çalışmada copeptinin inflamasyon göstergesi olarak çok etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

### Kombine İnhaler Tedaviler

Stabil KOAH tedavisinde inhaler yoldan kullanılan uzun etkili beta-agonist ve uzun etkili antimuskariniklerin kullanılması daha etkilidir. Akut atakların önlenmesinde kombine tedavilerin değişik kombinasyonlarının incelendiği metaanalizde:

- Atakların önlenmesinde inhale uzun etkili antikolinergik/kortikosteroid/ uzun etkili  $\beta_2$ -agonist kombine tedavisi veya tek başına inhale uzun etkili antikolinergikler aynı etkiye sahip olarak bulunmuştur.
- Aynı zamanda kortikosteroid/uzun etkili  $\beta_2$ -agonist kombine tedavisi veya tek başına inhale uzun etkili antikolinergikler KOAH ataklarının önlenmesinde aynı etkiye sahip olarak bulunmuştur.
- Uzun etkili antikolinergik/ uzun etkili  $\beta_2$ -agonist kombine tedavisi veya tek başına inhale uzun etkili antikolinergikler aynı etkiye sahip olarak bulunmuştur.
- $\beta_2$ -agonist ve inhale kortikosteroidlerin kombine kullanımında KOAH'lı olgularda pnömoni oranının %4 artırdığı görülmüştür.
- Uzun etkili  $\beta_2$ -agonist ve inhaler kortikosteroid kombinasyonları atakların sayısını azaltmakla beraber hastaneye yatışları azaltmamaktadır.

### Sistemik Kortikosteroidler

GOLD 2015, ataklar sırasında uzun süreli sistemik steroid tedavisi yerine, 5 gün/40 mg/gün kortikosteroid önermektedir. Bazı çalışmalarda ataklar sırasında kullanılan steroid tedavisinin 30 gün içinde tekrar atak gelişmesini engellediği gösterilmiştir. Ancak bu süreden daha fazla geçtiğinde gelişen ataklar üzerinde etkisi görülmemiştir.

- Steroid tedavisinin yan etkilerini düşürerek tedavinin devamına karar verilmelidir.

### Tiotropium: Soft Mist İnhaler mi? Yoksa Kuru Toz İnhaler mi?

İyi kontrollü 22 çalışmanın değerlendirildiği Cochrane analiz sonuçlarına göre Tiotropium hastaneye yatışları ve atak sayısını azaltmakta, yaşam kalitesini düzeltmektedir.



Tiotropium kuru toz inhaler formunun, plasebo ile kıyaslandığı çalışmalarda yıllık mortalite oranlarının daha az olduğu olduğu bildirilirken (Peto OR 0.92; 95% CI 0.80-1.05), tiotropium grubunda soft mist inhaler ile plasebo grubundan anlamlı olarak daha fazla mortalite görülmüştür (Peto OR 1.47; 95% CI 1.04-2.08). İki formun kıyaslandığı TIOSPIR (Tiotropium Safety and Performance in Respimat) çalışmasında ise arada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yalnız bu araştırmada renal hastalıklı KOAH'lılar gibi spesifik hasta grupları çalışma dışı bırakılmıştır. Bunun da soru işareti bırakmakta olduğu ifade edilmektedir.

- Tiotropiumun soft mist inhaler formunun daha çok spesifik hasta gruplarında araştırılması gerekmektedir.

#### **Selektif Fosfodiesteraz 4 İnhibitörü Roflimulast**

Selektif fosfodiesteraz 4 inhibitörü Roflimulastın atakları ve hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir. Kombine uzun etkili beta agonist/inhale kortikosteroid ve hatta beraberinde antimuskarinik kullanan olgularda Roflimulast, semptomlarda değişiklik yapmaksızın atak sıklığını anlamlı olarak azaltmaktadır. Bu kombine tedavilere Roflimulastın eklenmesinin yan etki riskini de artırmadığı da bildirilmektedir. Roflimulast iştah azalması, bulantı, kusma ve daha az olarak da depresyon gibi yan etkilere sahiptir. Kaşektik olgularda kullanılması önerilmemektedir.

- Bir önceki yıl iki veya daha fazla KOAH akut atak geçiren olgularda sık atak geçirmeyenlere göre atak sıklığını azaltmaktadır. Hastalara ilacın özellikle bulantı, kusma yan etkisi anlatılarak başlanmalıdır. Tedavinin terk edilmesinin en önemli nedeni yan etkileridir.

#### **Günde Tek Doz Kullanılan Uzun Etkili $\beta$ 2-agonist Indecatarol**

İndacaterol günde tek doz kullanımıyla hasta uyumunu da artıran bir beta agonisttir. INSTEAD çalışmasında indacaterolün, salmeterol/fluticasone kombinasyonu yerine kullanımında başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak kombine tedavilerin orta ve ağır KOAH tedavisinde daha etkili olmasından dolayı indacaterolün de çeşitli kombine tedavi üzerine çalışmaları devam etmektedir. GLOW 6 çalışmasında indacaterol/glycopyrronium kombinasyonunun tek başına indacaterolden daha etkili olduğu görülmüştür.

#### **Uzun Süreli Antibiyotik Kullanımı**

Bu konuda eritromisin ve azitromisin kullanılarak yapılmış çalışmalarda olumlu bazı sonuçlar vardır. Makrolidler antienfektif oldukları gibi, antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkiye de sahiptirler. Ancak trakeobronşial ağaçta kolonizasyona ve dirençli bakteri enfeksiyonlarına yol açabilir. Yapılan araştırmalarda kolonizasyonun olmasının KOAH akut atakta önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Çünkü pnömoni veya KOAH akut atağa neden olmadığı görülmüştür. Makrolidlerin kardiyak yan etkileri de göz önüne alınarak hastalara başlanması uygundur, özellikle QT aralığını uzattığı unutulmamalıdır. Azitromisin orta derecede işitme kaybına neden olabilir, ancak ilacın kesilmesiyle düzeler.

- American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society 2015 Kılavuzunda, uygun KOAH tedavisine rağmen bir önceki yıl, orta derecede veya ağır bir veya daha fazla atak geçirenlerde uzun süreli makrolid tedavisi önerilmektedir (Grade 2A). Süre ve doz tam olarak belirtilmemiştir.

#### **Yeni İlaçlar**

Yeni geliştirilen ve bazılarında "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından

onay verilen uzun etkili beta-agonist, antimuskarinik ilaçlar ve bunların kombinasyonları üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

- Olodaterol: FDA tarafından onay verilen yeni ultra uzun etkili inhale beta agonist.
- Vilanterol: Uzun etkili inhale beta-agonist.
- Umeclidinium ve glycopyrronium: Uzun etkili inhale antimuskarinik.
- Vilanterol/umeclidinium kombinasyonu: FDA onayladı.
- Ayrıca, tiotropium/olodaterol, aclidinium/formoterol, glycopyrronium/indacaterol, glycopyrronium/formoterol kombinasyonları da çalışmalarını tamamlamaktadır.
- Benzer şekilde uzun etkili yeni beta agonistlerle inhale steroid kombinasyonları üzerinde de çalışmalar devam etmektedir. Fluticasone furoate/vilanterol kombinasyonunun da atakları azalttığına dair çeşitli çalışmalar vardır. Bu kombinasyonun kardiyovasküler risk faktörü olan olgularda etkilerini araştıran SUMMIT (Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD) çalışması da devam etmektedir.

Sonuç olarak; KOAH ataklarının önlenmesi ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup, bu konuda sigara terk edilmesi, hasta eğitimi, solunum rehabilitasyonu gibi tedaviler dışında yeni ilaç arayışları da sürmektedir. Hastada KOAH fenotipine uygun tedavi yaklaşımları atakların önlenmesinde önemlidir. Atakların önlenmesinde en önemli şeylerden biri de solunum rehabilitasyonu olup, bu merkezlerin yeterli sayıda olması için gayret gösterilmesi gerekmektedir.

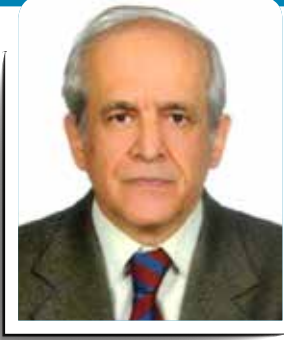
#### KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
2. Criner G J, Bourbeau J, Diekemper R L, Ouellette DR, Goodridge D , Hernandez P, et al. Executive Summary Prevention of Acute Exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. Chest 2015; 147 (4): 883-893.
3. Stolz D, Christ-Crain M., Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Acute Exacerbation of COPD. Chest 2007; 131:1058-1067.
4. Uysal MA, Bekar N, Demirel E, Sancak M, Yılmaz V. Serum Copeptin Levels and its Relation with Other Inflammatory Markers in Acute Exacerbation of COPD. J Ann Eu Med 2013;1(3): 56-61.
5. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7. Art. No.: CD009285. DOI: 10.1002/14651858.CD009285.pub3
6. Martinez FJ , Calverley PMA , Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2015; 385: 857-66.
7. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. Eur Respir J. 2014 Dec;44(6):1548-56. doi: 10.1183/09031936.00126814. Epub 2014 Oct 30.
8. Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. International Journal of COPD 2014;9 215-228.



Fotoğraf: Rüştü GÜNER

Çelişkiler Ülkesi Hindistan Albümü



**Prof. Dr. Kemal ÖDEV**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,  
Radyoloji Anabilim Dalı, Konya  
E-mail: kemalodev50@yahoo.com

## Atelektazi

**A**telektazi terimi tam olmayan ekspansiyon anlamına gelen Yunanca 'ateles' ve 'ektazis' sözcüklerinden gelmektedir. Akciğerin bir kısmında veya tamamında havalanma kaybı ile birlikte hacim azalması olarak tanımlanmaktadır. Kaynaklarda atelektazi ve kollaps terimleri eşanlamlı olarak kullanılmasına rağmen kollaps terimi tam oluşan atelektaziyi belirtmektedir.

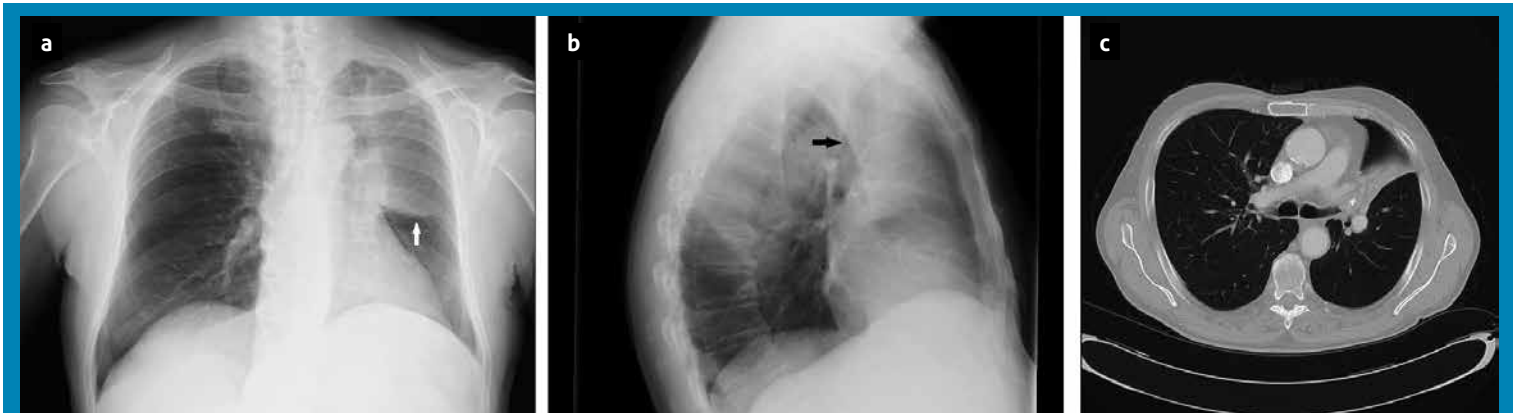
Atelektazi oluşum mekanizmalarına göre 6 tip halinde sınıflandırılmaktadır:

### Tıkayıcı (Obstrüktif, Rezorpsiyon) Atelektazisi

Trakea ile alveoller arasındaki hava akımının yabancı cisim, mukus tıkaçı, tümör, travma veya çevredeki organların basısı gibi nedenlerle engellenmesi ile akciğerin tüm alanına veya bir bölgesine hava akımının olmaması nedeniyle meydana gelmektedir. Obstrüksiyon nedeniyle alveollerdeki oksijen rezorbe olmaktadır.

Tıkayıcı tip atelektazinin akut şekli bronş rüptüründen veya cerrahi girişimden

sonra meydana gelir. Kronik tipi ise hava yolunun uzun süre devam eden tıkanmasında, parsiyel tıkanmasında ve çek-valf şeklindeki tıkanmalarda meydana gelmektedir. Hava yolundaki obstrüksiyon sonucunda obstrüktif pnömonitise bağlı olarak hava bronkogramı bulunmayan homojen yoğunluk artışı karakteristik radyografik bulgudur. Yetişkinlerde tıkayıcı tip atelektazinin en yaygın nedeni bronş kanseridir. Hiler kitle ile birlikte lob atelektazisi primer akciğer tümörünün başlıca bulgusudur (Resim 1).



**Resim 1.** Sol üst lob atelektazisi. a. PA ve b. Yan akciğer radyografisinde sol üst lob atelektazisi ve major fissürde öne doğru çekilme (ok) görülmektedir. c. Kontrastlı BT'de sol hiler kitleye bağlı sol üst lob bronşunda obstrüksiyon ve atelektazi.



Yetişkinlerde tüberküloz, tıkaçıcı tip atelettazinin önemli bir nedenidir. Sağ orta lob sendromlu (kronik, sağ orta lob atelettazisi) olgularda en önemli neden tüberkülozdur (Resim 2). Katı veya sıvı gıdaların aspirasyonu, endotrakeal tüpün anormal pozisyonu ve uzun süreli yatak istirahati tıkaçıcı atelettaziye yol açmaktadır. Mukus tıkaçları büyük ve küçük hava yollarındaki obstrüksiyonun yaygın nedenidir (Resim 3).

### Basıya Bağlı (Kompresif) Atelettazi

Akciğere bası yapan torakstaki yer kaplayan lezyon veya abdomendeki lezyonlar

bu tip atelettaziye neden olmaktadır. Başlıca nedenleri; bronkojenik kist, bül (Resim 4), plevral sıvı ve tümöral lezyonlardır.

### Pasif Atelettazi

Basıya bağlı atelettazide problem akciğerde lokalize yer kaplayıcı lezyondan kaynaklanırken pasif atelettazide problem plevral boşluktaki nedenden kaynaklanmaktadır. Pasif atelettazinin en önemli nedeni plevral sıvı ve pnömotoraktır.

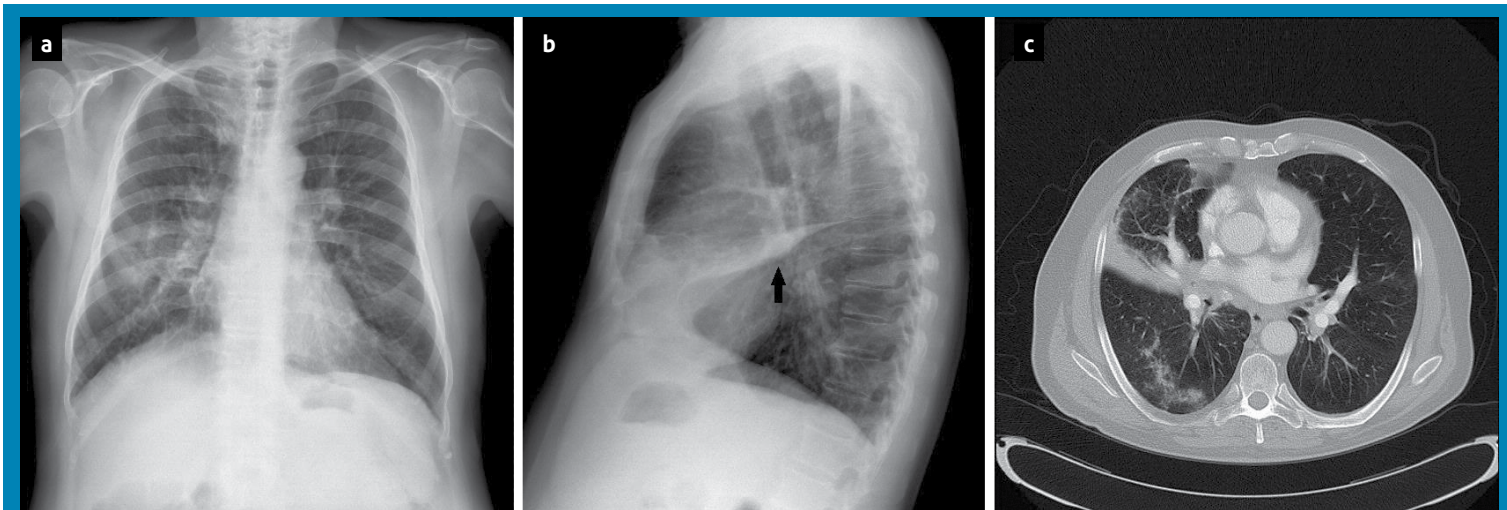
### Adheziv Atelettazi

Sümfaktan salgılayan tip 2 pnömositlerin hasar görmesi veya alveollerin gergin

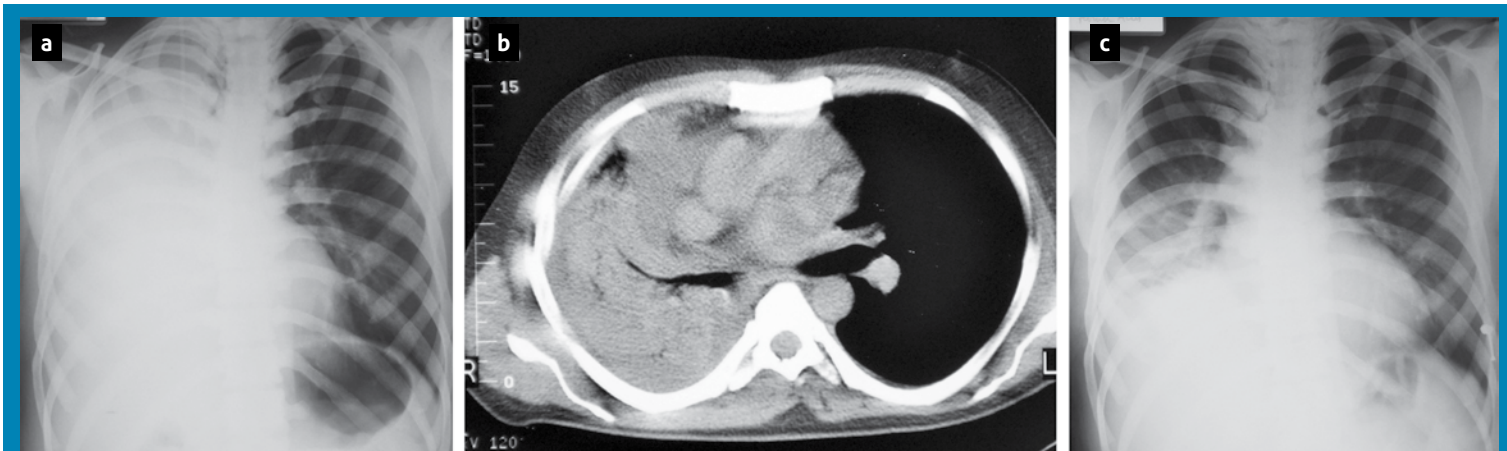
olmasını sağlayan sümfaktan maddesinin inaktive olması nedeniyle alveoller kollabe olmaktadır. Bu tip atelettazinin başlıca nedenleri; yeni doğanlarda görülen sıkıntılı solunum sendromu (hyalin membran hastalığı), pulmoner tromboemboli ve radyasyon pnömonisidir.

### Fibrozise Bağlı (Skatrizasyon) Atelettazi

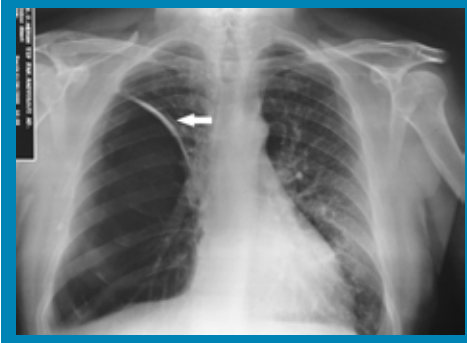
Alveoller arasında (infiltrasyon) ve interstisyel aralıkta (interstisyel pnömonitis) lokal veya yaygın fibrozise ve skar dokusu oluşumuna bağlı olarak meydana gelir. Fibrozis nedeniyle akciğer do-



Resim 2. Orta lob sendromu. a. PA akciğer radyografisinde sağ parakardiyak alanda sınırları belirsiz yoğunluk artışı. b. Sağ yan radyografide orta lob atelettazisi (ok). c. Kontrastlı BT'de sağ orta lob segment bronşunda kısmi obstrüksiyon ve buna bağlı atelettazi bulguları. Sağ hilusta ve subkarinal bölgede lenf bezi kitleleri saptandı. Bronkoskopik biyopside orta lob segment bronşunu obstrükte eden tüberküloza bağlı granulasyon dokusu saptandı.



Resim 3. Böbrek transplantasyonundan sonraki dönemde mukus tıkaçlarına bağlı atelettazi. a. PA akciğer radyografisinde sağ hemitoraksta homojen yoğunluk artışı, b. Kontrastsız BT'de sağ üst ve alt lob segment bronşlarında obstrüksiyon ve atelettazi saptandı. c. PA radyografide postural drenaj ve tıbbi tedaviden sonra sağ akciğerin ekspansiyonu görülmektedir.



**Resim 4.** Büle basısına bağlı atelettazi. PA radyografide sağ akciğerde lokalize büyük boyuttaki büle (ok) bağlı parenkimdeki bası görülmektedir.



**Resim 5.** Radyasyon fibrozisine bağlı atelettazi. Sağ hiler kitleye bağlı olarak ışın tedavisinden altı ay sonraki takip BT'sinde sağ üst lobda fibrozise bağlı yoğunluk artışı, hacim kaybı, traksiyon bronşiektazisi ve hilusta çekilme görülmüyor.

kusunun elastisitesi kaybolur ve hacim kaybı meydana gelir. Etkilenen akciğer alanındaki bronşlar ve bronşiyoller genişleyerek traksiyon bronşiektazisi ve bronşiyolektazisi meydana gelir. Fibrozise bağlı atelettazinin başlıca nedenleri; IPF, tüberküloz, skleroderma ve radyasyon pnömonitisidir (Resim 5).

### Plak Atelettazisi

Disk veya plak şeklindeki atelettazi Fleischner çizgisi olarak tanımlanmaktadır. Bilhassa travma ,cerrahi girişimden sonra ve pulmoner emboli nedeniyle uzun süreli yatak istirahatlı olgularda hipoventilasyona bağlı olarak akciğerde alt zonlarda bant veya çizgisel opasite şeklinde görülmektedir (Resim 6).



**Resim 6.** Plak atelettazisi. PA akciğer radyografisinde sağ alt zonda çizgisel opasite.

### Atelettazide Radyolojik Bulgular

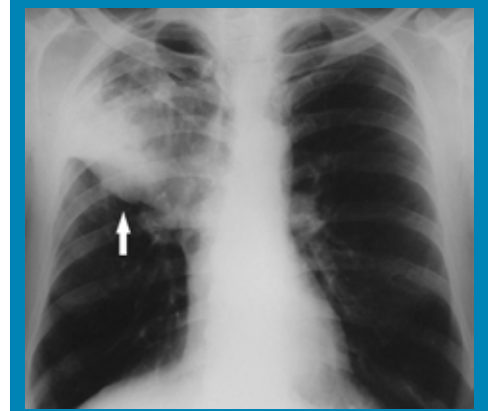
**Doğrudan (direkt) bulgular:** Atelettazik lob veya segmenti sınırlayan fissürlerde yer değişikliği, hacim kaybının önemli bulgusudur. Hacim kaybı nedeniyle atelettazik alandaki bronşlar ve damarlar bir araya toplanmaktadır. Bu bulgu atelettazinin erken belirteçidir.

**Dolaylı bulgular:** Atelettazik lob veya segmentte yoğunluk artışı, tek taraflı diyafragmada yükselme, mediastende yer değişikliği, atelettazi dışındaki akciğerde kompensatuvar havalanma artışı ve hilusta yer değişikliği görülmektedir.

### Atelettazi Paternleri ve Lob Atelettazileri

**Sağ üst lob atelettazisi:** Sağ üst lobdaki hacim kaybı nedeniyle minör fissür yukarıya, majör fissürün üst yarısı ise öne doğru yer değiştirir. Arka-ön posteroanterior (PA) radyografide sağ hilusta lokalize kitle nedeniyle oluşan üst lob atelettazisinde minör fissürün lateral kısmının atelettaziye bağlı olarak konkav görünümü ile medial kısmının aşağıya doğru konveks görünümünün birleşmesi ile minör fissürün S konfigürasyonu (Golden'in S bulgusu) meydana gelir (Resim 7). Üst lob atelettazilerinde görülen 'jukstafrenik pik' hemidiyafragma üst nokasında keskin sınırlı üçgen opasite şeklinde görülür.

**Sağ orta lob atelettazisi:** PA radyografide orta lob atelettazisinin tek bulgusu



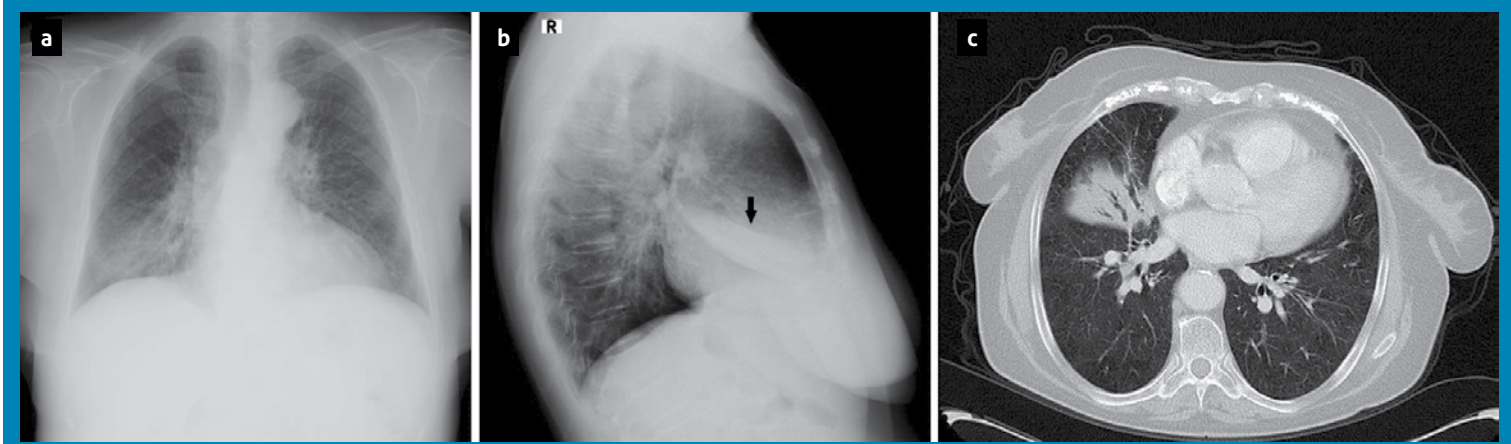
**Resim 7.** Sağ üst lob atelettazisi. PA akciğer radyografisinde sağ hiler kitleye bağlı minör fissürde yukarıya doğru çekilme (Golden'in S bulgusu) (ok) ve ana bronş obstrüksiyonuna bağlı üst lobda yoğunluk artışı.

atelettazik orta lobun medial kısmının kalbin sağ kenarını maskeleyesidir (silüet bulgusu). Yan radyografide, minör fissür ve majör fissürün alt yarısı öne doğru birbirine yaklaşır ve tepesi hilusta tabanı toraksın anterolateral konveksitesine doğru parietal plevra ile devam eder (Resim 8).

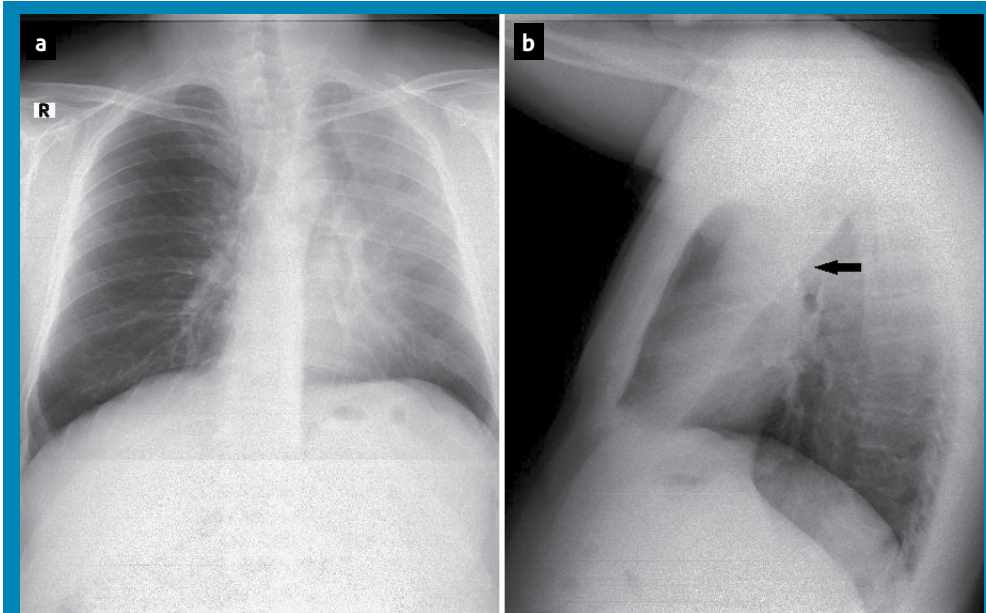
**Sol üst lob atelettazisi:** Sol üst lob atelettazisinde majör fissür göğüs duvarına paralel bir şekilde öne doğru yer değiştirir. PA radyografide atelettazik üst lobun mediastenle devamlılığı nedeniyle sol kalp konturu silinmiştir (Resim 9). Sol üst lobdaki hacim kaybı alt lob superior segment ile doldurulur. Bu havalı segment ile mediasten arasında ve arkus çevresinde radyolüsent alan görülmektedir. Bu bulgu Almanca "lufsichel", İngilizce 'air crescent' olarak tanımlanmaktadır.

**Alt lob atelettazisi:** Sağ alt lobun atelettazisi (Resim 10) sol alt lobun atelettazisine (Resim 11) benzerlik göstermektedir. Alt loblar önde majör fissürle sınırlandırılır ve mediastenin distal bölümüne bağlıdır. Inferior pulmoner ligamentle diyafragma yaprağına bağlı kalır. Böylece alt lob atelettazisinde atelettazik lob medialde mediastene doğru yer değiştirir ve diyafragma yaprağı ile temas eder. Alt lob atelettazisinde majör fissürün üst yarısı aşağıya





Resim 8. Sağ orta lob atelektazisi. a. PA akciğer radyografisinde sağ akciğerde parakardiyak alanda lokalize yoğunluk artışı. b. Yan radyografide atelektazik orta lob (ok). c. Kontrastlı BT'de kronik akciğer infeksiyonuna ve bronşiektaziye bağlı tepesi hilusta olan üçgen şeklinde yoğunluk artışı.

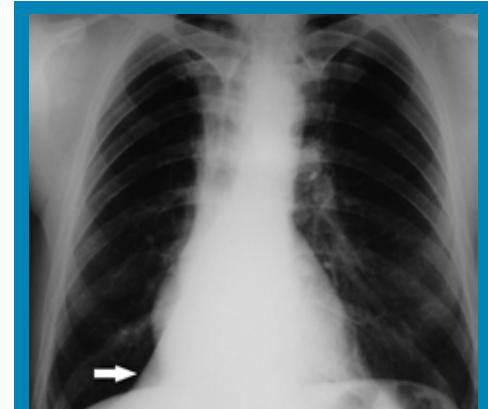


Resim 9. Sol üst lob atelektazisi. a. PA akciğer radyografisinde sol üst lobda belirgin yoğunluk artışı, b. Sol yan radyografide majör fissürde öne doğru çekilme (ok). Sol diyafragma yapıları sağa göre yüksek konumdadır.

ve alt yarısı geriye doğru yer değiştirir. Bu yer değişikliği yan radyografide daha iyi görülür. PA radyografide hilus ve ana bronş mediale ve aşağıya doğru yer değiştirir. Major fissürün üst yarısının aşağıya doğru yer değiştirmesi ile PA radyografide belirgin hale gelir ve hilus bölgesinden laterale doğru uzanan iyi sınırlı ara yüz şeklinde net olarak görülür (Resim 10,11) ve minör

fissür normal konumdadır veya distale doğru yer değiştirir.

**Total akciğer atelektazisi:** Tek taraflı olarak ana bronşun tam tıkanması ile meydana gelmektedir. PA radyografide atelektazik akciğer ile kalp ve mediastinumun süperpoze olması ile tek taraflı homojen yoğunluk artışı görülmektedir. Diyafragmada yükselme ve trakeada ate-



Resim 10. Sağ alt lob atelektazisi. PA akciğer radyografisinde majör fissür (ok) mediale ve aşağıya doğru yer değiştirmektedir. Sağ akciğerde havalanma artışı görülmektedir.

lektazik tarafa doğru yer değişikliği vardır. Normal akciğerdeki kompensatuvar havalanma artışı nedeniyle atelektazik tarafa doğru herniasyon veya yer değiştirme vardır (Resim 12).

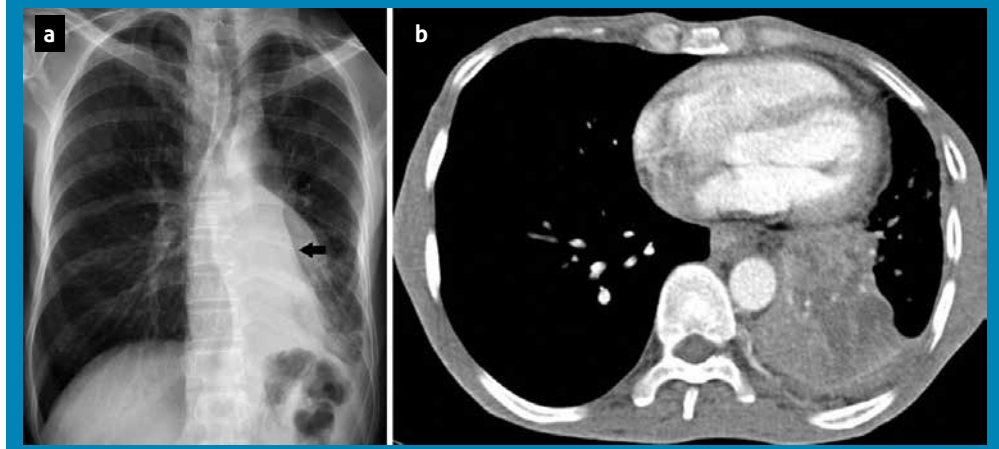
**Kombine sağ orta ve alt lob atelektazisi:** Ara bronşun tıkanması sonucunda gelişmektedir. Major ve minör fissürler aşağıya ve arkaya doğru yer değiştirmektedir. PA radyografide sağ alt lob atelektazisi sağ diyafragma konturunu, sağ orta lob atelektazisi kalbin sağ kenarını maskeleymektedir (silüet bulgusu pozitif). Yan

radyografide poteroinferior akciğer alanında opasite artışı görülmektedir.

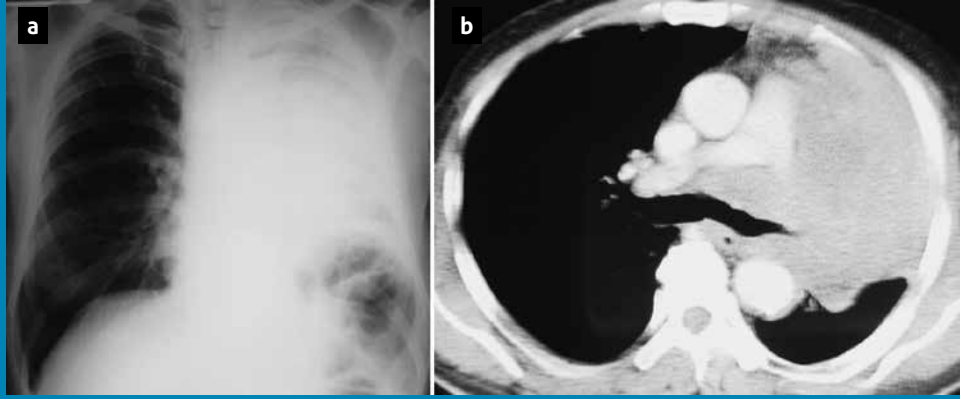
**Kombine sağ üst ve orta lob atelektazisi:** Radyografik bulgular sol üst lob atelektazisine benzerdir.

**Kombine sağ üst ve alt lob atelektazisi:** Radyografik ve BT bulguları izole üst lob ve alt lob atelektazisine benzerdir (Resim 13).

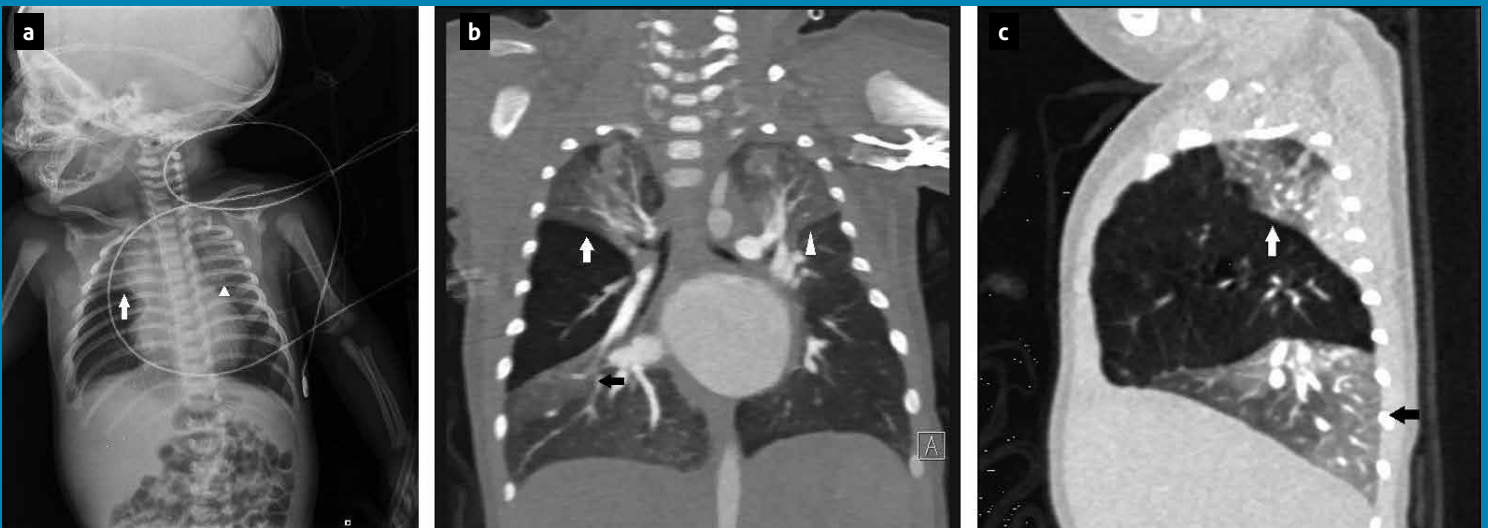
**Segment atelektazisi:** Segment atelektazisi bronş obstrüksiyonu nedeniyle meydana gelmektedir. PA radyografide hava bronkogramı içermeyen koni şeklinde yoğunluk artışı vardır (Resim 14).



**Resim 11.** Sol alt lob atelektazisi. a. PA akciğer radyografisinde majör fissür (ok) mediale ve aşağıya doğru yer değiştirmekte ve atelektazik akciğer kalp ile süperpoze olmaktadır. Sağ akciğerde havalanma artışı ve sola herniasyon görülmektedir. Mediasten sola doğru yer değiştirmiştir. b. Kontrastlı BT'de sol alt lob atelektazi bulguları.

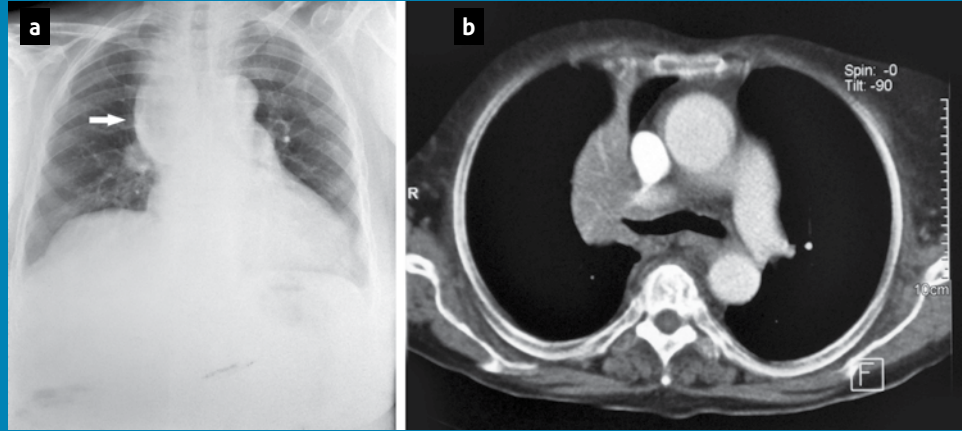


**Resim 12.** Total akciğer atelektazisi. a. PA akciğer radyografisinde sol hiler bölgedeki kitleye bağlı olarak sol hemitoraksta homojen yoğunluk artışı. Mediastende sola doğru yer değiştirme ve sol diyafragma yaprağında yukarıya doğru çekilme. b. Kontrastlı BT'de sol hiler bölgedeki kitleye bağlı olarak sol ana bronшта tam obstrüksiyon ile birlikte homojen yoğunluk artışı.



**Resim 13.** Bir aylık bebekte sağ üst lob ve sağ alt lob atelektazisi. a. PA akciğer radyografisinde sağ (ok) ve sol (ok başı) üst lobda yoğunluk artışı, b ve c. Takip BT'sinde (koronal ve sagittal reformat BT) sağ üst lob posterior segment (beyaz ok), sağ alt lob (siyah ok) ve sol üst lobda (ok başı) atelektazi bulguları ve sağ akciğerde kompensatuvar havalanma artışı görülmektedir.





Resim 14. Segment atelektazisi. a. PA akciğer radyografisinde sağ akciğerde anterior segmentte homojen yoğunluk artışı (ok) ve sağ diyafragma yaprağında yükselme. b. Kontrastlı BT'de sağ üst lob anterior segment bronşundaki obstrüksiyon ile birlikte atelektazik bulgu.

#### KAYNAKLAR

1. Woodring JH, Reed JC. Types and mechanism of pulmonary atelectasis. J Thorac Imaging 1996;11:92-108.
2. Müller NL, Fraser RS, Colman NC, Paré PD. Radiologic diagnosis of diseases of the chest. 1st ed. Philadelphia, WB Saunders Com 2001;95-106.
3. Müller NL, Silva IS. Imaging of the Chest. 1st ed. Vol 1, Chapter 5, Philadelphia, WB Saunders Com 2008;116-135.
4. Gülsün MA. Lober atelektazilerin radyolojik görünümleri. Türk Toraks Radyoloji Der. 13. Yıllık Bilimsel Toplantı, Ankara, 2009;127-131.
5. Reed JC. Chest Radiology. 6th ed. Philadelphia, Elsevier, Mosby. 2011;183-204.



Fotoğraf: Rüştü GÜNER  
Çelişkiler Ülkesi Hindistan Albümü



**Prof. Dr. İbrahim AKKURT**

Özel Akay Hastanesi, Ankara  
E-mail: akkurtbr@gmail.com

## Maluliyet

**M**aluliyet fonksiyonel bir tanımlamadır. Bilindiği gibi sağlık "kişinin ruhen, bedenlen ve sosyal yönden tam bir iyilik hali içinde bulunmasıdır" şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durumun zedelendiğinin somut olarak ortaya konulduğu yetersizlik haline maluliyet denir. Hekim olarak temel görevimiz sağlığın korunması, bir patoloji olduğu durumda bunun bir an önce giderilmesidir. Bunda başarılı olamadığımız durumda kişinin günlük çalışma ve yaşam aktivitelerinde kısıtlılıklar olmaya başlar. Bu nedenle maluliyet aynı zamanda sağlığı koruma yetersizliğinin somut bir göstergesidir. Başka bir ifadeyle "maluliyet" kavramı ile "koruma" kavramı arasında ciddi bir ilişki vardır. Korunma kavramı göğüs hastalıkları disiplninde özel bir öneme sahiptir. Bu yazıda daha önce başka kaynaklarda da yayınlanmış olan değişik ulusal ve uluslararası dernekler ve kurumlarca hazırlanan maluliyet değerlendirme rehberleri esas alınarak irdeleme yapılmıştır. Ancak hangi tip değerlendirme yöntemini kullanırsak kullanalım sonuçta unutmamamız gereken ana nokta; yukarıda da ifade edildiği gibi maluliyet, tazminat ve iş değişikliği değerlendirmesi tıbbi, hukuki ve sosyal yönleri olan bir problemdir. Burada öncelikle

maluliyet değerlendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013'deki güncellemesi de dikkate alınarak uluslar arası alanda kullanılan bazı terminolojiler hatırlatılacaktır.

### **Etkilenme-Bozulma (Impairment)**

Vücudun veya organların yapı veya fonksiyonunda azalma ve/veya etkilenme olduğunun hekim tarafından belirlenmesidir.

### **Geçici Maluliyet (Temporary Disability)**

Tam veya kısmi maluliyete sebep olduğu saptanan hastalığın belli bir süre kendiliğinden veya uygun bir tedavi ile tamamen düzelmesinin beklendiği, kişinin normal yaşam ve çalışma kapasitesine kavuşacağı umulduğu durumlardaki maluliyettir. Hekimlik günlük pratiğimizde verdiğimiz istirahat raporları aslında bu kategoridedir.

### **Kalıcı Kısmi Maluliyet (Permanent Partial Disability)**

Fiziksel veya mental fonksiyonlarda tıbbi olarak ölçülebilen herhangi bir azalma sonucu kişinin günlük aktivitelerinde kısıtlanma olmasıdır. Kişi belli patoloji(ler) nedeniyle semptomatik olduğu gibi fizik ve laboratuvar incelemelerinde de değişik derecelerde etkilenme saptanır.

### **Kalıcı Tam Maluliyet (Handicap)**

Fonksiyonel kayıplar sonucu veya kısmi maluliyete yol açan patolojinin ilerlemesi nedeniyle kişinin yaş, seks, sosyal ve kültürel faktörlere bağlı olarak çalışma yaşamının tamamen; normal günlük aktivitelerinin ise kısmen veya tamamen sınırlanması veya yapılamaması durumudur. Basit klinik ve laboratuvar incelemeleri ile bu durum ortaya konulabilir.

Solunum sistemi açısından maluliyet ve iş değişikliği incelemelerinin gereğinde ergosprimetrinin de yardımcı olacağı tam teşekküllü göğüs hastalıkları kliniklerinde yerine getirilmesi gerekir. Ancak hekim olarak nerede çalışıyor olursak olalım zorunlu olarak böyle bir değerlendirme istemi ile karşılaşma olasılığımız yüksektir. Hazırlanan değerlendirme metninin-raporun- tıbbi deneyimi olmayan kişilere de (mahkemeler, ilgili sosyal güvenlik kuruluşlarının birimleri) sunulacağı dikkate alınarak; raporun en son veya ilk sayfasına çok fazla tıbbi kelime içermeyecek ancak mevcut patolojiyi açıkça ortaya koyabilecek bir özetin veya sonuç paragrafının yazılması gerekir.

### **Genel Maluliyet Değerlendirme Kriterleri**

Spesifik patolojiler dışında kalan ve fonksiyonel etkilenme yapan tüm akci-

ğer hastalıkları için geçerli olan genel değerlendirme kuralları geçerlidir. Bu patolojilerin başlıcaları: kronik bronşit, amfizem, bronşektazi, KOAH gibi obstruktif etkilenmenin ön planda olduğu hastalıklar ile spesifiye edilemeyen ve restriktif etkilenmenin ön planda olacağı infeksiyöz hastalıklar, inflamatuvar patolojiler veya torakotomi sonrası sekellerin neden olduğu fonksiyonel kayıp yapan tüm patolojileri içermektedir. Genel değerlendirmede anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri sonucu ortaya çıkan bulgular ışığında yapılan fonksiyonel inceleme sonuçları temel alınarak genel bir değerlendirme yapılır. Bu son değerlendirmede kişinin fonksiyonel etkilenme derecesine göre bir maluliyet derecesi belirlenir. Tablo 1'de görülen genel maluliyet derecelendirmesinde subjektif yakınma ve bulgular değil objektif veriler göz önüne alınır. Maluliyet derecesinin belirlenmesinde kullanılan objektif temel parametrelerin başında basit spirometrik parametreler (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC) ile akciğer diffüzyon kapasitesi ta-

yini gelmektedir. Ancak bunlarla kişinin durumunda tam bir netlik sağlanamazsa ekzersiz testi yaptırılır. Ekzersiz testiyle kişinin çalışma kapasitesi ve ekzersiz toleransının tayininde esas göz önüne alınan parametre kişinin maksimum oksijen tüketim kapasitesi (VO<sub>2max</sub>)'nin ölçülmesidir. Bu değer değişik işler için gerekli maksimum enerji gereksinimi tablolarına uyarlanarak kişinin yapabileceği işin türü rölatif olarak belirlenmiş olunur. Hangi işlerde ne kadar enerji gerektiğini belirlemek oldukça zordur. Ancak yapılan çalışmalarda VO<sub>2max</sub>'ı normal olan bir kişinin VO<sub>2max</sub>'ının %40'ına eşdeğer bir enerji ile her türlü ağır işte sekiz saat süreyle çalışabileceği görülmüştür. Bazal koşullarda istirahat halinde olan bir kişinin VO<sub>2max</sub>'ı 3.5 mL/kg/dakika'dır. Bunun enerjeye dönüşüm şekliyle ifadesi 1 METS (metabolic equivalents)'dir. Yani bazal koşullarda normal bir kişide 3.5 mL/kg/dakika oksijen tüketim kapasitesi ile 1 METS'lik enerji kullanımı olmaktadır. METS değerinin diğer bir ifadesi kişinin ekzersiz testi ile bulunan maksimum ok-

sijen tüketim rakamının bazal koşullarda tükettiği maksimum oksijen tüketim rakamı olan 3,5'e bölümü ile elde edilir. Burada unutulmaması gereken ana nokta değerlendirme protokolünde SFT incelemeleri dışında kalan klinik, radyolojik ve laboratuvar inceleme bulguları direk maluliyet derecelenmesine etki etmeyip maluliyete yol açan hastalığa tanı koymaya yardımcı olabilecek yöntemlerdir.

### Spesifik Hastalıklarda Maluliyet Değerlendirmesi

**Pnömokonyozlar:** Bir çok ülkede pnömokonyozlarda kullanılan maluliyet değerlendirme kriterleri değişiklik göstermektedir. Ülkemizde de bugüne kadar mesleki maluliyet değerlendirmesinde sorunların yaşandığı hastaların başında pnömokonyozlar gelmektedir. Bir çok ülkede pnömokonyoz maluliyet değerlendirmesinde genel fonksiyonel etkilenme kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. Ancak ülkemiz de dahil olmak üzere bazı ülkelerde ısrarla radyolojik etkilenme

**Tablo 1. Genel solunumsal etkilenmeye bağlı maluliyet değerlendirme kriterleri.<sup>14</sup>**

EVRE	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Maluliyet (%)	0	%2-10	%11-23	%24-40	%45-65
Şiddetin derecesi (%)		2 4 6 8 10 (A B C D E) Minimal	11 14 17 20 23 (A B C D E) Hafif	24 28 32 36 40 (A B C D E) Orta	45 50 55 60 65 (A B C D E) Ağır
Anamnez	Şu anda semptomu yok ve/veya tedavi gerektirmeyen ara sıra dispne	Tedavi ile kontrol altında dispne ya da tedaviye rağmen ara sıra dispne	Daimi tedaviye rağmen hafif dispne ya da daimi tedaviye rağmen aralıklı orta dispne	Daimi tedaviye rağmen orta dereceli dispne ya da daimi tedaviye rağmen aralıklı şiddetli dispne	Daimi tedaviye rağmen şiddetli dispne ya da daimi tedaviye rağmen aralıklı aşırı dispne
Fizik Muayene	Bulgu yok	Daimi tedavi ile muayene bulgusu yok ya da aralıklı hafif bulgular	Daimi tedavi ile hafif ya da aralıklı orta dereceli bulgular	Daimi tedavi ile orta dereceli ya da aralıklı şiddetli bulgular	Daimi tedaviye rağmen şiddetli ya da aralıklı çok ağır bulgular
<b>Objektif testler</b>					
FVC (%)	≥ 80 ve	70-79 veya	60-69 veya	51-59 veya	45-50 veya
FEV <sub>1</sub> (%)	≥ 80 ve	65-79 veya	64-55 veya	45-54 veya	< 45 veya
FEV <sub>1</sub> /FVC	> %75 ve				
DLCO (%)	≥ 75 veya	65-79 veya	55-64 veya	45-54 veya	< 45 veya
VO <sub>2</sub> Max	> 25 mL/kg/dakika veya > 7.1 METs	22-25 veya 6.3-7.1	21-18 veya 5.1-6.0	15-17 veya 4.3-5.0	< 15 veya < 4.3
*İstirahattaki PO <sub>2</sub> 50 mmHg'dan azsa veya 60 mmHg'nın altında ve beraberinde pulmoner hipertansiyon ya da kor pulmonale ya da egzersizle artan ağır hipoksi ya da polistemi bulguları varsa; ağır fonksiyonel etkilenme lehine yorumlanır, tam malül kabul edilir.					

de maluliyet değerlendirmesine dahil edilmiştir. Pnömokonyozdaki maluliyet değerlendirmesi hastalığın özelliği gereği klinik-radyolojik ve fonksiyonel etkilenmeyi içerecek şekilde hazırlanmıştır. Değerlendirme sadece radyolojik bulguya dayanmamakta, klinik-radyolojik ve fonksiyonel incelemelerin tümünü kapsamaktadır. Eğer kişide klinik ve fonksiyonel bir etkilenme yok ancak radyolojik bulgu varsa bu bulgu ne olursa olsun yani hafif etkilenme düşünülerek maluliyet oranı %10 olarak kabul edilip kişi belli peryotlarla kontrole çağrılarak maluliyet durumundaki değişme tayin edilir. Pnömokonyoz tanısı konulduğu anda uluslararası kriterlere uygun yasal hakları sağlanarak kişi mutlaka pnömokonyoza neden olan ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Çünkü spirometre, DLCO ve hatta ekzersiz testiyle kişinin fonksiyonel etkilenmesi saptanamazsa bile ILO standartlarına göre okunmuş olan bir akciğer grafisinde birinci kategori ve üzerinde bir pnömokonyoz saptanması, progressif masif fibrozisin gelişimi için risktir. Bu da kişide kalıcı fonksiyonel etkilemelere ve tam maluliyete sebep olunmasını hızlandırır.

caktır. Bu iş değişikliği önerisinin aksine, pnömokonyoza bağlı maluliyet değerlendirmesinde tek başına radyolojik bulgu yerine; klinik, radyolojik ve fonksiyonel bulguların beraberce değerlendirilmesi uygundur. Maluliyet değerlendirmesi yapılan kişide saptanan fonksiyonel bozukluk bu kişinin tam malul sayılmasını gerektirecek kadar ileri derecede olmayabilir. Hafif ve orta derecedeki fonksiyonel etkilenmelerde kişinin halen yapmakta olduğu işi yürütüp yürütemeyeceğinin de belirlenmesi gerekir. Ancak kişinin mevcut kapasitesine uygun bir işin değerlendirilmesi oldukça zordur. Çünkü burada hem kişinin fonksiyonel kapasitesini hem de önerilecek işlerin gerektirdiği efor ve enerji yükünü belirlemek zorundayız. Bunu da laboratuvar koşullarında ancak pulmoner ekzersiz testi (ergospirometre) ile incelememiz mümkündür.

**Kanserler:** Kanser tanısı konulduğu an kişi %100 malul kabul edilir. İki yıl sonra tekrar kontrol edilir. Eğer kişide tam remisyon varsa; nükse ait bir bulgu yoksa kişinin fonksiyonel durumu değerlendirilir. Buna göre yeni maluliyet oranı be-

lirlenip yıllık kontrollere çağrılır. Kişide nükse ait bulgu saptandığı an tekrar tam malul kabul edilir.

**Uykuya bağlı solunum hastalıkları:** Obstrüktif uyku apnesi (OSA) başta olmak üzere uykuya bağlı solunum hastalıklarında direk bir maluliyet değerlendirme şeması uygulamak mümkün değildir. Çünkü bu patolojiler solunum sistemi dahil olmak üzere bir çok sistemde etkilenmeye yol açmaktadır. Etkilenmesi ön planda olan sistemin birincil değerlendirmeye tabi tutulması; kardiyoji-nöroloji-göğüs hastalıkları başta olmak üzere multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Solunum sistemi açısından ilgili rehberdeki genel değerlendirme ilkeleri geçerlidir.

**Hipersensitivite pnömonileri (HSP) ve diğer interstisyel akciğer hastalıkları (İAH):** HSP ve İAH'da spesifik etken biliniyorsa etkenden uzaklaşma ve tedavi yaklaşımı esastır. Maluliyet değerlendirmesi astımda olduğu gibi stabilizasyon sağlandıktan en az altı ay sonra yapılır. Ancak bunlarda basit spirometrik incelemeye ilaveten difüzyon incelemeleri daha önceliklidir.

#### KAYNAKLAR

1. Akkurt İ. Akciğer hastalıklarında maluliyet değerlendirmesi. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (Editörler) Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı İstanbul Tıp Kitabevi, ISBN 978-9944-211-87-1 İstanbul 2010: 575-581.
2. American Medical Association. Rondinelli RD(Medical Editor). Guides to the Evaluation of Permanent Impairment. Sixth edition. USA 2008 : 77-99.
3. Berk S, Sanlı GC, Ozsahin SL, Dogan OT, Arslan S, Akkurt İ. The practice of respiratory disability assessment in a university hospital: the analysis of 136 patients. Tuberk Toraks 2012; 60(2): 145-52.
4. Soyal Güvenlik Kurumu ile Sağlık Bakanlığında : Maluliyet tespiti işlemleri yönetmeliği. Resmi Gazete 3 Ağustos 2013 – sayı: 2872.
5. TÜSAD ve TTD Göğüs Hastalıklarında Maluliyet rehberi hazırlama görev grubu. Probiz Ltd. Şti. 2014, İstanbul, ISBN: 978-605-64604-0-1.
6. WHO – Disability and Health . Fact sheet n:352, Reviewed September 2013.





**Doç. Dr. Hilal ERMİŞ**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya  
E-mail: hilalermis@yahoo.com

## Pulmoner Vaskülitler

**V**askülitler, çeşitli tip ve boyuttaki damarların duvarlarında inflamasyon ve nekroz ile karakterize; damar lümeninde daralma, rüptür ve anevrizmaya yol açabilen multisistemik inflamatuvar hastalıklar grubudur.

Etyoloji ve patogenezinin tam olarak bilinmemesi sınıflandırılmalarında zorluklara yol açmaktadır. Halen bir görüş

birliği olmamakla birlikte, günümüzde en yaygın kullanılan; tutulan damarın çapının, klinik özelliklerin ve histolojik bulguların göz önüne alınarak hazırlandığı, Chapel-Hill Uzlaşma Konferansı'nda kabul edilen sınıflandırmadır (North Carolina). Tablo 1'de görülen sınıflandırma 2012 yılında revize edilmiştir. Sınıflandırma kriterlerinin tanı kriteri olarak valide edilme girişimleri başarısızlıkla sonuç-

landığından, bu sınıflamanın amacı tanı koymak değil, çeşitli bulgularla ortaya çıkan farklı klinik tablodaki vaskülitlere en uygun olanı tanımlamak olarak belirlenmiştir.

Bu sınıflandırmaya göre, küçük damar vaskülitleri adı altında yedi farklı vaskülit tipi belirlenmiştir (Tablo 1). Küçük damar vaskülitleri arasında sınıflanan

**Tablo 1. 2012 Chapel-Hill uzlaşma konferansı vaskülit sınıflandırması.**

Büyük Damarları Tutan Vaskülitler	Tek Organ Tutulumu ile Giden Vaskülitler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Takayasu Arteriti</li> <li>Dev Hücre Arteriti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kutanöz lökositoklastik vaskülit</li> <li>Kutanöz arteritis</li> <li>Primer santral sinir sistemi vaskülit</li> <li>İzole aortitis</li> <li>Diğerleri</li> </ul>
<p><b>Orta Çaplı Damarların Tutulduğu Vaskülitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poliarteritis Nodoza (PAN)</li> <li>Kawasaki Hastalığı</li> </ul>	<p><b>Sistemik Hastalıklarla İlişkili Vaskülitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lupus Vaskülit</li> <li>Romatoid Vaskülit</li> <li>Sarkoid Vaskülit</li> <li>Diğerleri</li> </ul>
<p><b>Küçük Çaplı Damarların Tutulduğu Vaskülitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ANCA-ilişkili vaskülitler <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopik polianjitis (MPA)</li> <li>Granümatöz polianjitis (WG)</li> <li>Eozinofilik granümatöz polianjitis(CSS)</li> </ul> </li> <li>İmmün kompleks küçük damar vaskülitleri <ul style="list-style-type: none"> <li>Goodpasture Sendromu</li> <li>Kriyoglobulinemik vaskülit</li> <li>IgA vaskülit</li> <li>Hypokomplementemik urtikarial vaskülit</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Farklı Etiolojik Nedenlerle İlişkili Vaskülitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatit-C ve B virüs ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit</li> <li>Sifiliz-ilişkili aortit</li> <li>İlaç ilişkili immün kompleks vaskülit</li> <li>İlaç ilişkili ANCA ilişkili vaskülitler</li> <li>Malignite ilişkili vaskülitler</li> <li>Diğerleri</li> </ul>
<p><b>Değişken Çaplı Damar Vaskülitleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Behçet Hastalığı</li> <li>Cogan Sendromu</li> </ul>	
* Jennette JC, et al. Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11.	

Granülomatöz Polianjitis (Wegener Granülomatözü), Mikroskopik Polianjitis (MPA) ve Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis (Churg-Strauss Sendromu), "Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor" (ANCA) pozitif vaskülitleri oluşturmaktadır. Bu vaskülitlerin, ANCA pozitifliği dışındaki diğer ortak yönleri, histopatolojik ve klinik bulguların benzerliği, özellikle renal ve pulmoner tutulumla seyretmeleri, prognozlarının ciddi ve immüsupressif tedavi cevaplarının benzer olmasıdır.

ANCA'lar nötrofil ve monositlerdeki intrasellüler antijenlere karşı gelişen antikorlardır. ANCA pozitifliği formal tanı kriterleri içinde yer almamakla birlikte sistemik vaskülitli hastalarda tanısallık önem taşır. İndirekt immünfloresan yöntem ile boyanma özelliğine göre başlıca sitoplazmik (c-ANCA) ve perinükleer (p-ANCA) olmak üzere iki patern gösterir. ANCA'ların vaskülit patogeneğinde vasküler hasar ve inflamasyondan sorumlu olduğu gerek in vivo gerekse in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Son yayınlar LAMP-2 ve anti-cPR3 antikorlarının da rolü olduğunu desteklemektedir. Diğer küçük damar vaskülitlerinden farklı olarak ANCA-ilişkili vaskülitlerde serumda veya dokuda immün kompleks birikimi pek gözlenmez (pauci-immun).

### GRANÜLOMATÖZ POLIANJİTİS (WEGENER GRANÜLOMATOZİSİ)

Granülomatöz polianjitis (GaPA), ilk kez Klinger tarafından dikkat çekilen, daha sonra 1936'da Wegener tarafından ayrıntılı olarak tanımlanan küçük ve orta çaplı damarların nekrotizan granülomatöz vaskülitidir. 2011 yılında yapılan terminolojik bir değişiklikle kişisel bir adlandırma olan "Wegener granülomatosisi" yerine hastalığı daha iyi tanımlayıcı patolojiyi temsil eden bir adlandırmanın

daha uygun olacağı düşünülerek "Granülomatöz polianjitis" şeklinde adlandırılmasına karar verilmiştir.

ANCA-ilişkili vaskülitler içinde en sık görülenidir. Multisistemik bir hastalık olup eklem, göz, deri, sinir sistemi, kalp, gastrointestinal sistem gibi pek çok organ tutulumuna neden olmakla birlikte en sık üst solunum yolları, akciğerler ve böbrekler tutulur. Olguların dörtte birini oluşturduğu varsayılan, genelde solunum yolları ve akciğer tutulumu ile kendini gösteren "sınırlı" formun, bu hastalarda ileri dönemde sistemik tutulum geliştiğinin görülmesi bulgularının saptanması nedeniyle klasik formdan ayrımının yapay olduğu düşünülmektedir.

Hastalık her yaşta başlayabilir; ortalama 4-5. dekatta görülür, kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıktadır. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR), hastaların standardizasyonuna ve diğer vaskülitlerden ayrımına yardımcı olmak adına GPA için sınıflandırma kriterleri belirlemiştir. Tablo 2'de görülen bu kriterler GPA'yı non-vaskülitlerden ve MPA'dan ayırmada yeterli olmamakla birlikte iki veya daha fazla kriterin varlığında duyarlılık %88, özgüllük %92'dir.

En erken belirtiler ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı gibi nonspesifik bulgulardır. Üst hava yolu tutulumu başlangıçta olguların %70'inde, tüm hastalık seyrinde ise %90'ında görülür. Sinüzit ve rinit olguların yarıdan fazlasında görülen tutulumdur. Üst solunum yolları ile ilgili diğer belirtiler; pürülan/kanlı burun akıntısı, epifora, burun mukozasında ülser ve kanama nazal septumda perforasyon ve eyer-burun deformitesidir. Otitis media nedeniyle gelişen fasiyal sinir hasarı, fasiyal paraliziye neden olabilir.

Akciğer tutulumu GPA'li olguların %87'sinde gözlenir. Öksürük, nefes darlığı, hemoptizi ve daha az sıklıkta plöretik ağrı ile prezente olur. Trakeobronşiyal sistem tutulursa subglottik stenoz gelişebilir. Alevler kapillarit sonucu gelişen hastaların %5-45'inde izlenen diffüz alveoler hemoraji önemli bir pulmoner tutulumdur. Renal tutulum hastalık seyrinde %70-80 hastada izlenir. Hızlı ilerleyen fokal segmental nekrotizan GN hastalığın en ciddi bulgularından olup, proteinüri, hematüri ve idrarda eritrosit silendirleri ile kendini gösterir ve sonunda böbrek yetmezliği gelişebilir.

Semptomlar ile radyolojik tutulum arasında bir korelasyon olmayabileceği unutulmamalıdır. Kaviteleşebilen tek veya multiple nodüller, en sık görülen radyolojik bulgudur. Difüz interstisyel infiltrasyonlar, alveoler opasiteler, lobar veya segmenter atelektazi ve hiler lenfadenopati diğer radyolojik bulgulardır.

Laboratuvar bulguları nonspesifiktir; lökositoz, trombositoz, normokrom normositer anemi, eritrosit sedimentasyon hızında artış ve hipergamaglobülinemi görülebilir. Özellikle proteinaz 3'e karşı gelişen otoantikor olan PR3-ANCA'nın klasik ve aktif hastalıkta duyarlılığı %90-97 düzeyindedir.

Tanı; uygun klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde, sinonazal, bronşiyal veya böbrek biyopsilerinden birinde vaskülit/granülomatöz inflamasyon ile kanda PR3-ANCA saptanarak konur.

Tedavi; Remisyon indüksiyonunu takiben idame tedavi şeklinde düzenlenir. Remisyon indüksiyonda ilk seçenek Cyclophosphamide (CYC) ve/veya steroid olup ağır hastalıkta pulse steroid ve plazmaferez tedaviye eklenir. İdame tedavide CYC, azotioprin veya MTX ile yer değiştirir.

### EZİNOFİLİK GRANÜLOMLU POLIANJİTİS (CHURG-STRAUSS SENDROMU)

Churg-Strauss Sendromu (CSS), sıklıkla akciğer, deri, kalp, gastrointestinal sistem ve santral sinir sisteminin tutulduğu

**Tablo 2. Amerikan romatoloji koleji GPA tanı kriterleri.**

1. Nazal veya oral inflamasyon (ağrılı veya ağrısız nazal veya oral ülserasyon;pürülan veya kanlı nazal akıntı).
2. Akciğer radyografisinde nodüller, fiks infiltratlar veya kaviteler.
3. Anormal idrar sedimenti (mikroskopik hematüri veya sedimentte eritrosit silendirleri).
4. Biyopside arter duvarında veya perivasküler alanda granülomatöz inflamasyonun histolojik bulgularının gösterilmesi.

multisistemik bir vaskülitir. Hem periferik eozinofili, hem de dokularda eozinofilik infiltrasyon vardır. Her yaşta ve cinsiyette eşit sıklıkta görülmekte, prevalans milyonda üç olup, ANCA-ilişkili vaskülitler içinde en az sıklıkta görülendir. Hastalığın klasik olarak üç dönemi vardır: Prodromal dönemde alerjik rinit, sinüzit, nazal polipozis ve astım görülür. Eozinofilik dönem; periferik kan ve birçok organda doku eozinofilisi ile karakterlidir. Vaskülitik dönem; multiorgan tutulumu ile giden sistemik vaskülit fazıdır. Bu dönemler her hastada belirgin olmayabilir, hepsi ortaya çıkmayabilir veya sıralama farklı olabilir.

Astım en sık rastlanan ana klinik özelliktir ve genelde vaskülitten 8-10 yıl önce görülür. Tedavide kullanılan lökotrien reseptör antagonistleri ile hastalık arasında bir ilişki olabileceğini gösteren hipotezler mevcuttur. Yine omalizumab ve kokainin de CSS'na benzer vaskülit yaptığı bilinmektedir.

Alerjik rinit sıktır, deri lezyonları sıklıkla vaskülitik fazda gözlenir, kalp tutulumu ölümlü sonuçlanan en ciddi tutulumlardan biridir. Mononöritis multipleks olguların %64-75'inde görülür. GİS tutulumu GPA'den daha sıktır. Bazı çalışmalarda renal tutulum %11-49 bildirilmesine rağmen, sorun oluşturacak böbrek hastalığı nadirdir. Bu durum CSS'nu diğer vaskülit formlarından ayırt ettiricidir.

Radyolojide lobar veya segmental dağılım göstermeyen, yamalı ve geçici infiltrasyonlar, kavitasyonsuz bilateral nodüller infiltrasyonlar, difüz interstisyel opasiteler gibi zengin bulgular izlenebilir.

**Tablo 3. ACR'ye göre CSS sınıflandırma kriterleri.**

1. Astım
2. Periferik kanda eozinofili > %10.
3. Mononöropati (multipleksi de içeren) veya polinöropati.
4. Akciğer radyografisinde gezici veya geçici pulmoner opasiteler.
5. Paranasal sinüs anormalliği.
6. Biyopsilerde damarlarda ekstravasküler alanda eozinofil varlığının gösterilmesi.

lir. Hiler adenopati ve eozinofilik plevral efüzyon %30-40 olguda görülebilir.

Spesifik bir laboratuvar testi yoktur; IgE düzeyi yüksektir, olguların %70-75'inde MPO-ANCA pozitifdir. Tanıda uygulanabilirse açık akciğer biyopsisi altın standarttır. Cilt tutulumu veya nöropati durumunda etkilenen alandan alınacak biyopsi de tanıya götürür. ACR'nin CSS'lu hastalar için belirlediği sınıflama kriterleri Tablo 3'te görülmektedir. Dört veya daha fazlasının pozitifliği CSS tanısı açısından anlamlıdır.

Tedavi protokolü kardiyak tutulum, santral sinir sistemi tutulumu, gastrointestinal hastalık, renal yetmezlik ve proteinürinin varlığı veya yokluğuna dayalı "beş faktör skorlaması"na göre belirlenir. Glukokortikoid, CYC, idame tedavide azotioprin ve MTX konvansiyonel tedavi ajanlarıdır. Tedaviye refrakter hastalarda ikinci basamak tedaviler uygulanabilir.

### **MİKROSKOPİK POLİANJİTİS (MPA)**

MPA arteriyol, kapiller ve venül tutulumu ile seyreden pauci-immün bir küçük damar vaskülitidir. Erkeklerde biraz daha sık görülür, genelde 50 yaş üzerinde ortaya çıkar. Sistemik nekrotizan bir vaskülit olup GPA ile pek çok ortak özelliği bulunur. Pulmoner tutulum olguların

%50'sinde görülür, hemoptizi ve nefes darlığı ile prezente olan alveoler hemoraji hayati tehlike oluşturur. Akut ve ciddi bir başlangıçla sistemik belirtiler görülebilir. Olguların tama yakınında hızlı progresif glomerulonefrit izlenir. Konstitüsyonel semptomlarla birlikte palpable purpura gibi deri tutulumu belirtileri olabilir. Radyolojide pulmoner infiltrasyon veya konsolidasyonlar gözlenir.

Tüm vaskülitlerde gözlenen laboratuvar bulgularn MPA'da da izlenir. Olguların %50-75'e yakınında MPO-ANCA, %20'nde PR3-ANCA pozitif saptanır, %10 negatif olabilir. Tanı uygun klinik tablo ve biyopsi bulguları ile konur. Biyopsi ile elde edilen doku örneğindeki küçük-orta çaplı arterler veya venlerde, granülomatöz inflamasyonun eşlik etmediği, nekrotizan vaskülitin saptanmasıyla konur. Pulmoner incelemede kapillerit ve alveoler hemoraji saptanır. Good-pasture sendromundan farklı olarak linear immün birikim gözlenmez. Renal histopatoloji GPA'dakine benzerdir. Her ikisinde de renal hastalık hızlı seyredebilir. GPA ve CSS dışında PAN'da ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.

Tedavide GPA ile aynı protokol uygulanmaktadır. Tedavi ile %70 hastada tam kür sağlanır.

### **KAYNAKLAR**

1. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. Arthritis Rheum 1990;33:1135-6.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11.
3. King ET. Treatment and prognosis of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Last literature review version 19.2: May 2011.
4. Frankel SK, Jayne D. The pulmonary vasculitides. Clin Chest Med 2010;31:519-26.
5. Falk RJ, King TE, Stone JH. Clinical manifestations and diagnosis of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Last literature review version 19.1: January 2011.
6. Langford CA. Vasculitis. J Allergy Clin Immunol 2010;125:216-25.
7. Colm McCabe, Quentin Jones, Aikaterini Nikolopoulou, Chris Wathen, Raashid Luqmani. Pulmonary-renal syndromes: An update for respiratory physicians. Respiratory Medicine 2011;105: 1413-1421.





**Prof. Dr. Muzaffer METİN**

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul  
E-mail: muzaffermetin@gmail.com

## Timik Tümörler

Genelde erişkinlerde ve anterior mediastende yerleşen nadir tümörlerdir. Histolojik olarak üç ana gruba ayrılırlar: Timoma, timik karsinomlar (TC) ve nöroendokrin timik tümörler (NETT). Klinik neredeyse tamamen sessiz ve ağrısız olsa da, bu tümörler lokal invazyon gösterebilirler ve mediasten dışına da metastaz yapabilirler. Prognoz; evre, histoloji ve cerrahi rezeksiyonun tam olup olmadığı ile ilişkilidir.

Görülme sıklığı %0.0015 oranındadır. Anterior mediasten en sık yerleştiği bölgedir ve erişkinde her yaşta görülebilir. 30-40 yaş hastalarda myastenia gravis (MG) ile timoma birlikteliği sık iken, 60-70 yaş hastalarda MG çok nadirdir. Kadın ve erkek oranı benzerdir.

Timoma hastaları (%30) genelde asemptomatik iken TC ve NETT (%60-70) hastaları sıklıkla semptomatiktir. Lokal semptomlar ön plandadır. Göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı, VCSS, frenik sinir invazyonuna bağlı diafragma felci ve rekürrent larengeal sinir felcine bağlı ses kısıklığı sıklıkla görülür. Plevral metastaz durumunda plevral effüzyon ve göğüs ağrısı ortaya çıkabilir.

Paraneoplastik sendromlarda (hematolojik hastalıklar, nöromusküler hastalıklar, kollojen doku hastalıkları, endokrin hastalıklar, renal hastalıklar ve maligniteler) sıklıkla timik tümörlere eşlik edebilir. Timoma hastalarının %30-50'sinde MG vardır. %5 hastada ise daha fazla paraneoplastik hastalık eşlik eder. Timik kanserlerde MG nadir görülür (%0-30). NETT ise sıklıkla endokrin hastalıklarıyla beraberdir (%30). Cushing sendromu, paratroid tümörler ve multiple endokrin hastalıkları sıktır.

Tanı klinik muayene, radyolojik görüntüleme ve sito-histolojik biyopsi ile konur. Bilgisayarlı tomografi (BT) öncelikle seçilecek yöntemdir. MRI, kalp ve büyük damar invazyonunu belirlemek için seçilmiş vakalarda kullanılır. PET, malinite derecesi ve evreleme amacıyla kullanılmaktadır.

Sito-histolojik tanı hem ayırıcı tanı hem de tedavi sürecini belirtmek için gereklidir. Özellikle lenfoma ile karıştırılmaktadır. Bazen anrezektabl tümörler için indüksiyon veya definitif kemoradyoterapi yapılabilmesi içinde kesin doku tanısına ihtiyaç vardır.

### EVRELEME

En sık Masaoka (1981) ve modifiye Masaoka-Koga (1994) evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu evrelemede 4 evre mevcuttur ve lokal agresifliğin değerlendirilmesinde kapsülün mikroskopik ve makroskopik invazyonu ile komşu organların tutulumu önemli noktardır. Bu sınıflandırma prognozun tahmin edilebilmesine izin verir ve bu sayede prognoz, cerrahi sırasında dahi kolaylıkla değerlendirilebilir. N faktörün etkisi ise sınırlıdır. Yeni TNM temelinde sınıflama 2017 yılında beklenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1999 yılında histolojik sınıflamayı yayınlamıştır. Buna göre 6 subtip mevcuttur;

- Tip A Medüller tip
- Tip AB Miks tip
- Tip B1 Organoid tip
- Tip B2 Kortikal tip
- Tip B3 İyi differansiye timik karsinom
- Tip C Timik karsinom

**Tablo 1. Masaoka-Koga evrelemesi (1994).**

Tümör Evresi	Tanım
Evre I	Makroskopik ve mikroskopik kapsülle çevrili tümör
Evre II	a. Mikroskopik olarak kapsülü geçmiş tümör b. Makroskopik olarak kapsülü taşıyıp çevre yağlı dokuya veya mediastinal plevraya invazyon
Evre III	Makroskopik olarak çevre organlara invazyon (perikard, büyük damarlar, akciğer invazyonu)
Evre IV	a. Plevral veya perikardial yayılım b. Lenfatik veya hematojen yayılım

2004 yılında yeniden düzenlenmiştir. En önemli modifikasyon tip C timomanın timik karsinom ve NETT olarak ve subgruplarına ayrılması olmuştur.

### TEDAVİ

Sağkalım ve rekürrens için en önemli faktör hastalığın evresi ve komplet rezeksiyon olmasıdır. Yaş, tümör boyutu, MG varlığı ve diğer paratimik sendromlar ise önemli prognostik faktörler değildir.

### CERRAHİ

Preoperatif dönemde invazivliği değerlendirmek zor olabilir. Ameliyattan önce bilgisayarlı tomografi (BT) yardımcı olabilir (Resim 1,2); bununla beraber sadece cerrahi eksplorasyon lokal invazyonu kanıtlayabilir. Beş santimetre çapından küçük tümörlerde BT daha az güvenilirdir. Bir hemidiyafragmanın yükselmesi gibi

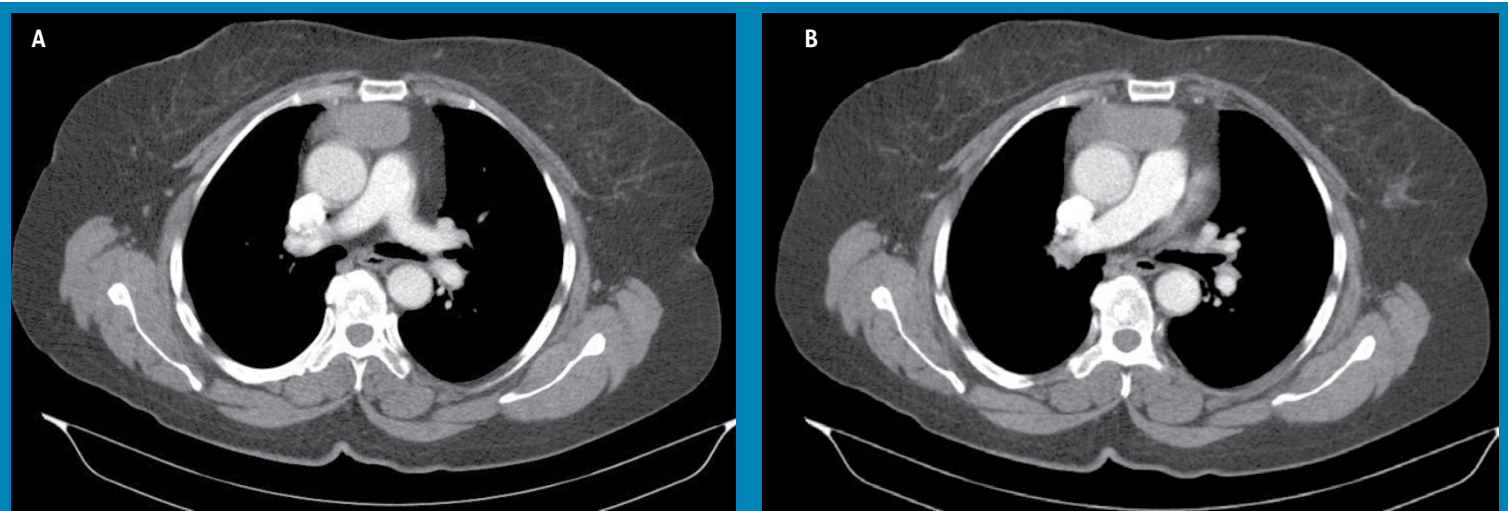
lokal agresifliğin indirekt bulguları sıklıkla tanıda yardımcıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) nörovasküler ve vasküler invazyonu değerlendirmek için uygun bir preoperatif yardımcı yöntemdir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) bu tümörlerin teşhisinde, preoperatif değerlendirmesinde ve uzak metastazların tespit edilmesinde yardımcı yöntem olarak kullanılmaktadır. Ancak rezektabilite konusunda cerraha pek yardımcı olmamaktadır.

Cerrahi olarak timomanın komplet çıkarılması en iyi yöntemdir. Timik tümörler, invazif ve metastatik olsalar dahi, tam rezeksiyon ile tedavi edilebilirler. Günümüzde tedavinin altın standardı olarak kabul edilmektedir. Cerrahi mortalite %2 ve komplikasyon oranı %20'dir. Primer amaç komplet rezeksiyon olmalıdır.

Buda tümörün boyutuna ve lokalizasyonuna bağlıdır. Yazarlar literatürde komplet timektomi ile birlikte mediastinal yağ dokularınında çıkartılmasını önerirler. On yıllık sağkalım oranları %90 evre 1, %70 evre 2, %55 evre 3 ve %35 evre 4a'dır. Nüks oranları ise %3 evre 1, %11 evre 2, %30 evre 3 ve %43 evre 4a'dır. Ancak eğer preoperatif değerlendirilme sonrasında tümörün cerrahi olarak tam çıkartılamayacağı olasılığı belirmişse sonucu iyileştirmek için seçilmiş bir hasta grubunda neoadjuvan kemoterapi verilebilir. Timik tümörler komşu yapıları tutabilirler ve bu durum bazen sadece ameliyat esnasında saptanabilir. Gerekirse geniş rezeksiyonlara hazırlıklı olunmalıdır (Resim 3,4).

Birçok merkezde median sternotomi en iyi yöntem olarak belirlenmiştir. Pulmoner hilus veya akciğer parenkimi gibi komşu yapıların tutulumunda bile optimal görüş sağlanabilir. Postoperatif ağrıda azalma ve majör torasik kasların kesilmemesi gibi birçok avantaj sağlar. Sternal enfeksiyon riski ve plevral boşlukların ve pulmoner hilusun arka yüzüne ulaşılma zorluğu ise bu kesinin dezavantajlarıdır.

Her iki plevral boşluğun geniş bir şekilde tutulduğu büyük tümörler clamshell insizyon (bilateral anterior torakotomi +



**Resim 1. Toraks BT'de mediastinal kitle (timoma).**



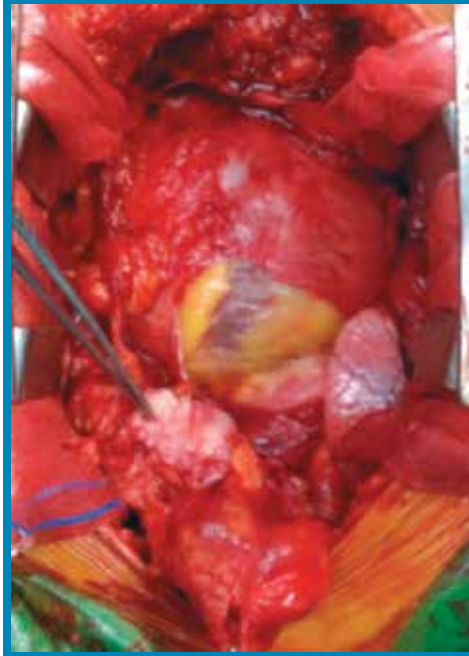
**Resim 3. Timoma ve mediastinal yağlı doku.**

transvers sternotomi) tercih edilebilir. Postoperatif ağrı ve psödoartroz nedeniyle sadece seçilmiş hasta grubunda uygulanır.

Minimal invaziv yaklaşımlar (VATS ve robotik cerrahi) erken evre timomalarda tercih edilmelidir.

Sağ atriyum ve perikard, sol brakiosefalik ven, akciğer ve diyafram rezeksiyonu yapılabilir. Miyokard invazyonu inoperabilite kriteridir. Akciğer rezeksiyonu ancak akciğer fonksiyonunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi sonrası düşünülmelidir. Vakaların çoğunda stapler ile wedge rezeksiyon yeterlidir; ancak daha derin invazyonda lobektomi veya segmentektomi tercih edilmelidir. Pnömo-nektomi veya ekstraplevral pnömonektomi nadiren uygulanır.

Bir frenik sinirin kesilmesi mutlak kontrendikasyon değildir ve majör bir sonuca yol açmaz. Bu durumda timektomi sırasında diyafragma plikasyonu uygulanmalıdır. Bilateral sinir tutulumunda sinirler



**Resim 4. Perikard invazyonu.**

korunarak tümörün çıkarılmasına çalışılır. Miyastenia gravisli (MG) veya sınırlı solunum rezervi olan hastalarda bu manevralar sırasında çok dikkatli olunmalıdır.

Eğer tam rezeksiyon yapılabilecekse brakiosefalik ven (venler) ve superior vena kava (SVK) rezeke edilmeli ve rekonstrükte edilmelidir. SVK'nın çevresinin %30'undan daha azının invazyonunda duvarın parsiyel rezeksiyonu yapılır ve defekt yama kullanılarak veya direkt dikiş ile tamir edilebilir. Duvarın geniş çevresel tutulumunda ise damarın tam rezeksiyonu ve prostetik rekonstrüksiyonu yapılmalıdır.

#### **RADYOTERAPİ (RT)**

Timik tümörler lokal rekürrens eğiliminde ve radyosensitiflerdir. Preoperatif, postoperatif veya nüks durumunda tercih edilebilir. Tercih edilen doz klinik

duruma göre değişmekle birlikte 45 Gy preoperatif ve 45-55 Gy postoperatif tercih edilir.

Postoperatif RT genellikle cerrahiden sonra üç ay içinde yapılmalıdır (1.8-2.0 Gy/gün). Masaoka evre 1 hastalıkta RT'nin rolü yoktur. Evre 2 hastalıkta büyük serilerde RT alması veya almaması arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Evre 3 hastalıkta ise adjuvan RT önerilmektedir. Radikal küratif RT, inoperabl hastalarda veya indüksiyon kemoterapi sonrası uygulanır.

#### **KEMOTERAPİ (KT)**

Timik tümörler genellikle kemoterapiye duyarlıdır. Timoma, timik karsinomadan daha duyarlıdır. Genellikle opere olamayan ve nüks gelişen hastalarda KT kullanımı sıktır (primer/indüksiyon KT veya postoperatif KT). Palyatif KT ise medikal veya teknik olarak cerrahiye uygun olmayan hastalara uygulanır.

Primer KT verilmesindeki ana amaç cerrahi öncesi tümör boyutunun küçültülmesidir. Evre 3 ve 4 timik tümörlerde primer KT ile cevap oranı %71 (%29-100) ve cerrahi ile komplet rezeksiyon oranı %68 (%22-86)'dir. Postoperatif KT genellikle RT ile birlikte uygulanır.

#### **KOMBİNE RADİO/KEMOTERAPİ**

Genelde ameliyat öncesi ve sonrası an-rezektabl (R2) olan durumlarda kombine kemo-radyoterapi tercih edilir. Tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki artmaktadır. Total doz 54-70 Gy arasındadır. Cevap oranı %70 ve beş yıllık sağkalm %70-80 civarındadır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Thymoma and thymic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37:13-25.
2. Chen J, Yang Y, Zhu D, et al. Thymoma with pure red cell aplasia and Good's syndrome. Ann Thorac Surg 2011;91:1620-2.
3. Ruffini E, Oliaro A, Novero D, et al. Neuroendocrine tumors of the thymus. Thorac Surg Clin 2011;21:13-23, v.
4. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. Ann Thorac Surg 2004;77:1860-9.
5. Enrico Ruffini, Federico Venuta. Management of thymic tumors: a European perspective. J Thorac Dis 2014;6(52):S228-237.





**Prof. Dr. Levent KART**

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları, İstanbul  
E-mail: levent.kart@gmail.com

## Obstrüktif Akciğer Hastalıkları ve Mekanik Ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon solunum yetmezliklerinde yaşamı devam ettirmek için son seçenek olarak değerlendirilmelidir. Bu tedavi sırasında meydana gelecek dinamik hiperinflasyon ve barotrauma sonrasında gelişecek kardiyovasküler kollaps gibi komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

KOAH akut atakların %25'inde tıbbi tedavi ve kontrollü oksijen tedavisine rağmen mekanik ventilasyon ihtiyacı doğmaktadır. KOAH'a bağlı solunum yetmezliklerinde hava yolu direncinde artış,

ventilasyon perfüzyon dengesizliğinde artış, intrinsek pozitif end-ekspiratuar basınçta (PEEP) artış, hiperkapni ve solunumsal asidozu şiddetlendirmektedir.

Mekanik ventilasyonun amacı, atağa yol açan sebep tedavi edilene kadar solunum işini ventilatöre yükleyerek solunum kaslarını dinlendirmek, gaz değişimini düzeltmek ve asit-baz dengesini devam ettirmektir.

Hastaya mekanik ventilasyon uygulamaya karar verildiğinde öncelikle in-

vaziv veya noninvaziv ventilasyondan hangisinin kullanılması gerektiği belirlenmelidir. Spontan solunumu olmayan, aşırı sekresyonu olan ve şuuru kapalı hastalarda invaziv ventilasyon zorunludur. İnvaziv mekanik ventilasyon gereken hastalarda gecikmeden entübasyon uygulanmalı ve invaziv ventilasyona geçilmelidir.

Çok merkezli yapılan bir çalışmada 1033 hasta prospektif olarak takip edilmiş ve aşağıdaki özelliklere sahip hastalarda NIMV %70 oranında başarı-





KOAH'ta IMV Endikasyonları
<b>Kesin Endikasyonlar</b>
1. Solunum ve/veya kalp durması
2. Hava yolu açıklığının sağlanamaması
3. NIMV'da başarısız olunması veya hastanın NIMV için uygun olmaması
<b>Rölatif Endikasyonlar</b>
1. Solunum kas yorgunluğu, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoks solunum
2. Takipne (solunum sayısının 35-40/dakika üzerinde olması)
3. Hayatı tehdit eden hipoksemi ( $\text{PaO}_2 < 40$ mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ )
4. Asidoz ( $\text{pH} < 7.25$ ) ve hiperkapni ( $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg)
5. Somnolans ve diğer mental bozukluklar
6. Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetmezliği)
7. Diğer komplikasyonlar (metabolik bozukluklar, sepsis, pnömoni, pulmoner emboli, masif plevral efüzyon)

sızlıkla sonuçlanmıştır. Glasgow Koma Skoru  $< 11$ , akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) II skoru  $\geq 29$ , solunum sayısı  $\geq 30$ , ve  $\text{pH} < 7.25$ . NIMV den iki saat sonra  $\text{PH} < 7.25$  ise entübasyon %70-90 arasında gerekmektedir.

#### **Mekanik ventilasyonun KOAH ve diğer obstrüktif hastalardaki temel amacı:**

- Ventilasyon ve oksijenizasyonda düzeltme,
- Solunum işini azaltma,
- Dinamik hiperinflasyonu önleme (DHI).

KOAH'ta invaziv mekanik ventilasyon sırasında yeterli oksijenasyonu (en az  $\text{PaO}_2 = 60$  mmHg veya  $\text{SaO}_2 = \%92$ ) sağlayabilecek en düşük  $\text{FiO}_2$  kullanımı hedeflenir. Tidal volüm 5-7 mL/kg olacak şekilde ayarlanır. Amaç  $\text{PaCO}_2$  değerini bazal değerlere düşürürken dinamik hiperinflasyonun etkilerinden kaçınmaktır. Basınç desteği hastanın solunum sayısını 30/dakika altına indirecek şekilde ayarlanır. Solunum sayısı istenen  $\text{PaCO}_2$  düzeyine göre düzenlenir. Ancak solunum

sayısının artması ekspirasyon zamanını kısaltarak dinamik hiperinflasyona yol açabilir. İnspiratuar akımın 100 L/dakika arttırılması gaz değişimini düzenleyecektir. İnspiratuar akım yetersiz kalırsa hava açlığı gelişir, inspiratuar kas aktivitesi ve dolayısıyla solunum işi artar. Yüksek akım inspirasyon zamanını kısaltıp ekspirasyon zamanını uzatarak direncin yüksek olduğu alanlarda alveollerin boşalmasını sağlar.

#### **KOAH'ta ekstresek PEEP uygulaması iki nedenle işe yarar:**

- İntresek PEEP'i karşılayarak tetiklemei kolaylaştırır, solunum işini azaltır.
- Kollabe olabilecek havayollarının açık kalmasını sağlar.

#### **VENTİLATOR MODLARI**

En sık volum kontrollü modlar kullanılmaktadır. Basınç kontrollü modlar hava yolu obstrüksiyonu nedeni ile daha az tercih edilmektedir. Optimal mod bilinmemektedir. Ancak biz kliniğimizde en sık volüm kontrollü ACV (assist control ventilation), senkronize intermittent manda-

tory ventilation (IMV) veya basınç destekli SIMV (SIMV/PSV) kullanılmaktadır.

#### **VENTİLATOR AYARLARI**

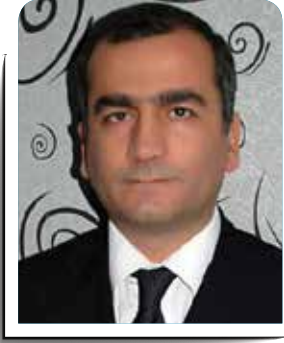
Başlangıçta ACV modu seçilen bir hastada ayarlar:

- Fraksiyone inspire oksijen ( $\text{FiO}_2$ ) satürasyonun %92'nin üzerinde olacak şekilde,
- Tidal volum -6 to 8 mL/kg,
- Solunum sayısı -10 to 16/dakika (hedef dakika ventilasyon 115 mL/kg),
- Positive end expiratory pressure (PEEP) - 5 to 10 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ,
- İnspiratuar akım -60 L/min yüksek inspiratuar akım hızı (60-100 mL/min) DHI riskini ve solunum işini azaltmak için gereklidir.
- Tetik hassasiyeti -1 to -2 cm  $\text{H}_2\text{O}$  (basınç) veya 2 L/min (akım).

Mekanik ventilasyon gerektiren KOAH'lı solunum yetmezliği olan hastalarda mortalite (%37-64) yüksektir. Noninvaziv cevap vermeyen, multiorgan yetmezliği olan ve psödomonas ve aspergillus spp. gibi virulan patojenlerle infekte olmak kötü prognoz göstergesidir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Parrilla FJ, Morán I, Roche-Campo F, Mancebo J. Ventilatory strategies in obstructive lung disease. Semin Respir Crit Care Med. 2014 Aug;35(4):431-40.
2. Jungblut SA, Heidelmann LM, Westerfeld A, Frickmann H, Körber MK, Zautner AE. Ventilation therapy for patients suffering from obstructive lung diseases. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2014 Jan;8(1):1-8.
3. Ramsay M, Hart N. Current opinions on non-invasive ventilation as a treatment for chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2013 Nov;19(6):626-30.
4. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. Eur Respir J 2005; 25:348.



Doç. Dr. Aydın ÇİLEDAĞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
E-mail: aciledag@yahoo.com

## Evde Uzun Süreli Noninvaziv Mekanik Endikasyonları



Son yıllarda mekanik ventilasyon tekniklerindeki ilerlemeler ve kritik hastalarda yaşam sürelerinin uzaması, kronik ventilatör bağımlı hastaların sayısında artmaya neden olmuştur (1,2). Özellikle, son 15-20 yıl içinde maske ile noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisinin etkili bir yöntem olduğunun gösterilmesi, daha çok sayıda hasta grubunun bu tedaviden yarar görmesi ile birlikte evde mekanik ventilasyon (EMV) kullanıcı sayısında ciddi bir artış izlenmiştir. Günümüzde EMV tedavisi amacıyla en sık kullanılan teknik evde NIMV (ENIMV)'dur. NIMV'un başlıca amaçları semptom kontrolü ve fizyolojik parametrelerde düzelmeye sağlamak, yaşam kalitesinde düzelmeye sağlamak ve sağkalım süresini uzatmaktır.

ENIMV için uygun hasta seçimi tedavi başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Solunum desteğine başlamadan önce öncelikle şu üç faktör sorulmalıdır:

1. Hastada solunum yetmezliğine neden olacak bir hastalık var mı?

2. Hastada hipoventilasyonu düşündürülen semptomlar var mı?

3. Hastada hipoventilasyon bulguları var mı?

Göğüs duvarı deformitesi veya solunum kas tutulumunun bulunduğu nöromusküler hastalıklar gibi restriktif patolojilerde tipik olarak göğüs duvarı kompliyansı azalırken, obstrüktif hastalıklarda solunum kas güçsüzlüğü ve özellikle uyku sırasında alveoler hipoventilasyon solunum yetmezliğine katkıda bulunmaktadır.

### Restriktif Akciğer Hastalıkları (RAH)

Göğüs duvar hastalıkları (göğüs duvarı defomitelere, kifoskolyoz, spinal kord hasarı vb.) ve nöromusküler hastalık (NMH) (amyotrofik lateral skleroz, myopatik/nöropatik hastalıklar vb.) gibi restriktif akciğer hastalıkları (RAH)'a bağlı kronik solunum yetmezliğinde ENIMV etkili bir tedavi yöntemidir.

Bu hastalık grubunda, tüm hastalıklar için standart bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte ortak temel patoloji hipoventilasyondur. Göğüs duvarı ve/veya

akciğer kompliyansında azalmaya bağlı olarak vital kapasite ve tidal volüm azalır ve hasta kompensatuar olarak solunum sayısını artırır. Zamanla solunum kas yorgunluğu gelişir ve erken dönemde sadece nokturnal hipoventilasyon görülürken zamanla gün boyu hiperkapni de eklenir. RAH'da özellikle REM döneminde olmak üzere hipoventilasyon ve oksijen desatürasyonu ile ilişkili uykuda solunum bozuklukları da görülebilmektedir. Ayrıca, bazı RAH'da üst solunum yolu kasları ve solunum merkezinin tutulumuna bağlı olarak obstrüktif ve santral apnelere de gelişebilmektedir.

NIMV tedavisi, solunum kaslarını dinlendirerek, solunum merkezinin CO<sub>2</sub>'ye duyarlılığını düzelterek ve pulmoner mekanikleri etkileyerek gündüz ve gece semptomlarında ve gaz değişiminde düzelmelere neden olmaktadır (3). RAH'da NIMV endikasyonları ve hasta seçimi ile ilgili önerileri Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

### Obstrüktif Hastalıklar

KOAH, dünya genelinde önemli bir mortalite ve morbitide nedenidir. Yapılan

**Tablo 1. RAH’da ENIMV endikasyonları ve hasta seçimi.**
**1. Hastalığın tanımlanması**

\* RAH’lı bir hastada NIMV kararından önce hastalığın, NIMV konusunda tecrübeli bir doktor tarafından öykü, fizik muayene ve tanısal testlerle NIMV için uygun bir hastalık olduğu belgelenmeli ve altta yatan diğer hastalıkların optimal tedavisi sağlanmış olmalıdır (örneğin; klinik şüphe varlığında uyku apnenin saptanması amacıyla uyku testi).

\*\* En sık hastalıklar: Göğüs duvarı deformiteleri ve kifoskolyoz, nöropatiler, myopatiler ve distrofiler, ALS, spinal kord hasarı, Polio sekeli.

**2. Endikasyonları**

\* Semptomlar (yorgunluk, dispne, sabah baş ağrısı vb.) ve aşağıdakilerden herhangi biri

\*\* Fizyolojik kriterler (herhangi biri)

a. PaCO<sub>2</sub> ≥ 45 mmHg

b. ≥ 2L/dakika oksijen alırken beş dakika süre ile oksijen satürasyonunun kesintisiz ≤ %88

c. Progresif nöromusküler hastalık için maksimum inspiratuar basıncın 60 cm/H<sub>2</sub>O’nun veya FVC’nin %50’nin altında olması

**Tablo 2. KOAH’da ENIMV endikasyonları ve hasta seçimi.**
**1. Hastalığın tanımlanması**

\* KOAH’lı bir hastada NIMV kararından önce hastalığın, NIMV konusunda tecrübeli bir doktor tarafından öykü, fizik muayene ve tanısal testlerle NIMV için uygun bir hastalık olduğu belgelenmeli ve KOAH’ın optimal tedavisi (bronkodilatör, oksijen tedavisi gibi) ve altta yatan diğer hastalıkların optimal tedavisi sağlanmış olmalıdır (örn. klinik şüphe varlığında uyku apnenin ekarte edilmesi için uyku testi).

**2. Endikasyonları**

\* Semptomlar (Yorgunluk,dispne, sabah baş ağrısı vb.) ve aşağıdakilerden biri

\*\* Fizyolojik kriterler (herhangi biri)

a. PaCO<sub>2</sub> ≥ 55 mmHg

b. PaCO<sub>2</sub>: 50-54 mmHg ve noktürnal desatürasyon (≥ 2 L/dakika oksijen alırken beş dakika süre ile oksijen satürasyonunun kesintisiz ≤ %88)

c. PaCO<sub>2</sub>: 50-54 mmHg ve yılda en az iki kez hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış

**Tablo 3. Evde mekanik ventilasyon için stabilite ve taburculuk kriterleri ve kontrendikasyonlar.**
**1. Stabilite ve taburculuk kriterleri**

- Dispne kontrolü
- Hava yolu stabil olmalı
- Sekresyonları çıkarabilmeli
- < %40 FiO<sub>2</sub> ile kabul edilebilir arter kan gazları olmalı
- Stabil metabolik ve asit-baz değerleri olmalı
- Akut infeksiyon olmamalı
- Hayatı tehdit eden kardiyak disfonksiyon veya aritmi olmamalı
- Diğer organ sistemleri stabil olmalı
- Nutrisyon yeterli olmalı
- Bir ay içinde planlanmamış veya akut tekrar başvuru ihtiyacı öngörüsü olmamalı

**2. Evde mekanik ventilasyon için kontrendikasyonlar**

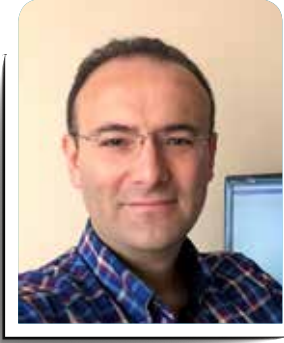
- Medikal durum stabil değil
  - FiO<sub>2</sub> > %40
  - PEEP > 10 cm H<sub>2</sub>O
  - Sürekli invaziv monitörizasyon ihtiyacı
  - Ventilatör ayarları stabil değil
- Evde bakım kaynakları yetersiz

kontrollü çalışmalarda sadece uzun süreli oksijen tedavisinin sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir. KOAH, NIMV’un en sık kullanıldığı hastalıklardan birisidir. Akut ataklarda etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen, kronik kullanımının yararı ile ilgili veriler henüz yeterince güçlü değildir (4,5). Buna rağmen KOAH’lı hastalarda kronik dönemde NIMV oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Stabil ağır KOAH’lı hastalarda NIMV ile ilgili yapılan çalışmaların çelişkili sonuçlarına ve yaşam süresine etkisinin net olarak bilinmemesine rağmen seçilmiş hastalarda ENIMV tedavisi önerilmektedir. KOAH’da ENIMV endikasyonları ve hasta seçimi ile ilgili öneriler Tablo 2’de gösterilmiştir (3). Tablo 3’te evde mekanik ventilasyon için stabilite ve taburculuk kriterleri ve kontrendikasyonları gösterilmiştir (6).

**KAYNAKLAR**

1. Adams A, Shapiro R, Marini J. Changing prevalence of chronically ventilator-assisted individuals in Minnesota: Increases, characteristics and the use of noninvasive ventilation. *Respir Care* 1998;43:643-9.
2. Lloyd-Owen S.J, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005;25:1025-31.
3. Goldber A, Leger P, Hill N, Criner G. Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Diseases, COPD, and Nocturnal Hypoventilation- A Consensus Conference Report *Chest* 1999;116:521-534.
4. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 13;6:CD002878. doi: 10.1002/14651858.CD002878.pub2.
5. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *European Respiratory Journal* 2007;30:293-306.
6. King AC. Long-term home mechanical ventilation in the United States. *Respir Care* 2012;57:921-30.





**Doç. Dr. Metin ÖZGEN**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Samsun  
E-mail: fmozgen@hotmail.com

# Tümör Nekrozan Faktör İnhibisyonu Yapan İlaçlara Genel Bir Bakış

## GİRİŞ

Biyoteknolojideki ilerlemeler ile immün sistem üzerindeki yolaklara ilişkin daha fazla bilgiye ve yine bu ilerlemeler ile immün sistem üzerine nokta atışları yapabilecek olanaklara sahip durumdayız. Bu olanaklar ile immün sistem aktivasyonu inhibe edilebilmekte, uyarılabilmekte ve yeniden yapılandırılabilmektedir. İmmün sistemde kritik noktalara yapılan müdahaleler ile birçok alanda ve çok sayıda hastalığın tedavisinde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Bazı otoimmün ve immün aracılı hastalıklarda inflamatuvar yolağın kritik noktasında yer alan tümör nekrozan faktör (TNF) bu hastalıkların tedavisinde hedef olarak belirlenmiştir. Gerçekten, TNF inhibisyonu ile bu hastalıkların tedavisinde devrim niteliğinde gelişmeler ortaya çıkmıştır.

Yukarıda belirtilenlerden immün sistem üzerine yapılan müdahalelerin her zaman kestirilebilir sonuçlar vereceği anlamı çıkmamalıdır. Gerçekten TNF inhibitör gelişimi de bu şekilde olmuştur. Sepsis araştırmalarında TNF'in önemli rolü olduğunun saptanması nedeniyle TNF in-

hibitörleri 1985 yılında önce sepsiste denenmiş ve başarılı olmamıştır. Artritlerde denenmesi ise doksanlı yıllarda olmuştur.

## YAPILARI ve İSİMLENDİRME

Hâlihazırda kullanımda olan TNF inhibitörlerinden etanersept füzyon proteini olup, diğerleri monoklonal antikor (mAb) yapısındadır. Hatırlanacağı üzere, immünglobulinler Y şeklinde, 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşmaktadır. Fonksiyonel olarak ise değişken bölge (Fab kısmı; antijen tanıyan bölge) ve sabit bölgeden (Fc kısmı; Fc reseptörü (FcR) ile bağlantı kurarak antijenlerin katabolizmasını sağlar) oluşmaktadır.

İsımlendirme mAb yapısı ile ilişkilidir. İlk çıkan murin (faregil; fare ya da sıçan) kökenli antikorlar yüksek antijenik özellikleri ve düşük yan ömürleri nedeniyle, klinik araştırmalardan geri çekildi. Sonrasında, kimerik yapıda mAb'lar (en az %65 insan) geliştirildi. İsimlendirme -ximab şeklinde oldu (örneğin; infliksimab). Daha az murin kökenli olan (en az %95 insan) mAb'lar -zumab olarak isimlendirildi (örneğin;

sertolizumab). Tamamen insan kökenli olanlar ise -umab olarak isimlendirildi (örneğin; adalimumab ve golimumab). Ek olarak -li- eklemesi mAb'ın immün sistem hedefli olduğunu göstermektedir.

## TNF İNHİBİTÖRLERİ

Kullanıma ilk giren TNF inhibitörü infliksimab, önce şiddetli Crohn hastalığında endikasyon aldı. 2002'de Amerika Birleşik Devletleri'nde dirençli romatoid artrit tedavisinde de onaylandı. İnfliksimab kimerik IgG1'dir. Murin kökenli Fab bölgesi, insan kökenli IgG1 kappa sabit bölgesine bağlamıştır. Çin hamster ovaryen hücre kültürü ile üretilmektedir. Adalimumab da yine Çin hamster ovaryen hücre kültürü ile üretilmektedir. Ancak değişken bölge de dâhil insan kökenlidir. Golimumab ise insan IgG1 kappa yapısındadır. Murin hibridoma hücrelerinden elde edilmektedir. Sertolizumab ise tam boy immünglobulin olmayıp, IgG4 Fab kısmıdır. Kültüre Esherichia coli'den üretildikten sonra polietilen glikol (PEG) ile bağlanır. Bu PEG ekleme (pegylated, pegillenmiş) yöntemi interferonlarda da kullanılmıştır. Böylece, pegillenmiş mo-

lekülün klirensi yavaşlar ve yarı ömrü uzar. Etanersept ise yukarıda da belirtildiği üzere mAb yapısında değildir. Rekombinant füzyon proteinidir. TNF p75 reseptör ve insan IgG1 Fc kısmının füzyonu ile oluşturulmuştur. İnflamatuvar barsak hastalıklarında onayı yoktur.

### **Biobenzer (Biosimilar)**

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, daha önce ruhsatlandırılmış referans biyolojik ürüne kalite, güvenlik ve etkinlik açısından benzeyen bioterapötik ürünler olarak tanımlanmıştır. 2015 yılı itibarı ile infliksimab ve etanersept'in patent korumaları kalkmıştır. Ülkemizde de infliksimabın biobenzeri bulunmaktadır. Biobenzer ürünlerin biobenzerlik araştırmaları tüm endikasyonlarda yapılmaktadır. Bir endikasyonda yapılan araştırma ile eşdeğer olduğunun saptanması ile diğer endikasyonlarda da eşdeğer olduğu kabul edilmektedir. Ek olarak bazı araştırmacılar tarafından biobenzer ürünler için şunun unutulmaması gerektiği belirtilmektedir; aminoasid dizilimi açısından referans ilaç ile tamamen aynı olsa bile biobenzer ürünlerin inkomplet disülfid bağları, glikozilasyon, oksidasyon ve diğer moleküller ile nonkovalan bağlar, konformasyonel farklılıklar ve agregasyon gibi durumlar nedeniyle etkinlikleri açısından farklılıklar olabileceği belirtilmektedir. Bu farklılıkların klinik ile ilişkisi bugün için bilinmemektedir.

### **KULLANIM ALANLARI**

#### **Romatoid Artrit (RA)**

En sık görülen inflamatuvar artrit olan RA, yeterli tedavi edilmediği durumda periferik eklemlerde destrüksiyona neden olabilmektedir. RA'da kür yoktur. Ancak remisyon elde edilebilir. Tedavide bugün için amaç; remisyon ya da düşük hastalık aktivitesidir. Böylece en az eklem hasarı ve eklem ağrısı hedeflenir ve hastanın eklemlerini rahat kullanabilmesi sağlanır. Bu amaçlarla kullanılan ilaçlar temel etkili ilaçlardır

(DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), hastalık seyrini değiştirmezler. Steroid ve temel etkili ilaçların eklem hasarı gelişimini azalttığı araştırmalarda gösterilmiştir. Anti-TNF ilaçlar RA tedavisinde onay alan ilk biyolojik tedavilerdir. Hâlihazırda 5 anti-TNF ajanın RA tedavisinde onayı vardır. Anti-TNF tedaviler, yüksek derecede etkinliklerinin de katkısıyla, RA' da çok sık kullanılmaya başlanmış ve tedavi kılavuzlarında yerini almışlardır. Amerikan College of Rheumatology (ACR) yayınladığı RA tedavi kılavuzunda; aktif hastalık süresi, hastalık aktivite şiddeti ve prognostik klinik özellikleri dikkate alarak tedavi önermektedir. Anti-TNF tedavileri diğer tedavi alternatiflerine direnç durumunda önermektedir. Erken dönemde anti-TNF kullanımını ise ancak şiddetli hastalık aktivitesi ile birlikte kötü prognostik belirteçleri olan hastada önermektedir. Metotreksat+Anti-TNF kombinasyonu hastaların büyük kısmında remisyon ya da düşük hastalık aktivitesi alınmasını sağlayabilmektedir. Bu nedenle, RA hastalarının tamamına yakınında anti-TNF'ler metotreksat ile birlikte kullanılmaktadır.

#### **Spondiloartritler**

Periferik ve aksiyel olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. EULAR (Avrupa Romatoloji Ligi) ankilozan spondilit yerine aksiyel spondiloartrit terimini önermektedir. Aksiyel tutulum sakroiliak eklem ve omurga tutulumu ile karakterize iken periferik tutulumda ise en çok alt ekstremitte eklemleri tutulmaktadır. Spondilartrit tedavi kılavuzlarında anti-TNF kullanımı ise aksiyel tutulumda NSAİİ dirençli hastalarda, periferik tutulumda ise NSAİİ, steroid ve sulfasalazin dirençli hastalarda önerilmektedir. RA'nın aksine anti-TNF tedaviye metotreksat eklenmesi ek bir yarar sağlamadığından, spondiloartrit tedavisinde anti-TNF'ler metotreksat ile kombine edilmez. Piyasada bulunan beş anti-TNF ajanın da onayı vardır.

#### **Psöriazis (Sedef) ve Psöriatik Artrit (Sedef Romatizması)**

Sedef hastalığı derinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Pembe-kırmızı, hafif kabarıklık bir zemin üzerinde beyaz, parlak ve kuru kepeklenme sedefe benzetildiğinden bu isimle anılır. Psöriatik artrit, sedef ile birlikte görülen artrite denmektedir. Piyasada bulunan beş anti-TNF ajanın da onayı vardır.

#### **İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

Gastrointestinal kanalın kronik inflamatuvar hastalıkları ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tedavisinde de anti-TNF ilaçlar onaylıdır. Ancak, etanerseptin inflamatuvar barsak hastalıkları tedavisinde ruhsatı yoktur. Çocukluk çağı inflamatuvar barsak hastalıklarında ise yalnızca infliksimabın onayı vardır.

#### **Juvenil Kronik Artrit [Juvenil İdiopatik Artrit (JİA)]**

JİA çocukluk çağı romatizmal inflamatuvar artritler için şemsiye bir tanım olup, tek bir hastalık değildir. Amerikan literatüründe her ne kadar juvenil romatoid artrit tanımı kullanılmakla beraber uygun değildir. Bu kullanım, sadece RA'yı kapsıyor gibi görünmektedir. JİA tedavisinde onaylı olan anti-TNF'ler ise etanersept ve adalimumabdır.

Sık olarak off-label kullanımı olan durumlar: Behçet hastalığında vasküler, nörolojik ve akciğer tutulumlarında infliksimab, adalimumab tedavilerinin etkin olduğunu belirten araştırmalar vardır. Yine bazı üveitlerde (Behçet hastalığı ile ilişkili ya da ilişkisiz) infliksimab ve adalimumabın etkin olduğunu belirten araştırmalar vardır.

#### **FARMAKOKİNETİK**

TNF inhibitörlerinin farmakokinetiği yeterince bilinmemektedir. Hastayla ilişkili durumlar farmakokinetiği etkileyebilir. Sistemik inflamasyonun belirginleşmesiyle, artan CRP ve TNF ve hipoalbumine-

mi ilaç konsantrasyonlarını artırmaktadır. Hipergammaglobulinemi ise mAb yapısında olanların klirensini artırabilir.

Uygulanma yolu farmakokinetiği etkiler. İnfliksımab intravenöz uygulanırken diğer anti-TNF'ler subkutan uygulanmaktadır. İntravenöz uygulama sonrası ile sonraki ilaç uygulamasına kadar geçen süre arasında konsantrasyon düzeyinde belirgin farklılık olacaktır. Diğer taraftan, subkutan uygulamalar daha kararlı bir konsantrasyon sağlamaktadır. Sertolizumabın peg formda olmasının da daha kararlı bir ilaç konsantrasyonu sağladığı belirtilmektedir.

TNF inhibitörleri yabancı protein (antijen) olarak, kazanılmış (humoral: akkiz) bağışıklık sistemini uyarabilir. mAb yapısının humoral immüniteyi daha fazla uyardığı düşünülmektedir. TNF inhibitör tedavisi alanlarda ilaca karşı antikor geliştiği saptanmıştır. İlaç-ilaca karşı gelişen antikor immün kompleksi, fagositler tarafından hızlıca temizlenir. Böylece ilaç konsantrasyonu azalır. Kimerik yapısından dolayı infliksımabın immünojenitesinin en fazla olduğu belirtilmektedir. İnfliksımab tedavisi alanlarda %12-70 oranında antikor gelişimi olduğu bildirilmektedir. %100 insan kökenli olan adalimumabın daha az immünojenik potansiyeli olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte, füzyon proteini olan etanerseptin en düşük immünojenik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. Sertolizumab ve golimumab için immünojenisite araştırmaları yeterli değildir. Ancak, yapılarından dolayı adalimumaba benzer oranlarda immünojenik potansiyellerinin olduğu ileri sürülmektedir.

İlaça karşı gelişen antikorlar nedeniyle, dolaşımdaki ilaç konsantrasyonu azalmakta ve ilaç etkinliğinde de önemli azalma olmaktadır. Bu durumu aşmak için TNF inhibitörleri immünsupresif bir ilaçla kombine edilmektedir. Bu amaçla genellikle metotreksat ve azatioprin kullanılmakta ve benzer etkinlikte olduğu

belirtilmektedir. Kombinasyon tedavileri ile ilaca karşı antikor gelişim sıklığında azalma olduğu ve ilaç klirensini azaldığı için dolaşımdaki ilaç konsantrasyonunun arttığı ve bunun daha iyi klinik yanıt sağladığı araştırmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, kombinasyon terapileri ile enfeksiyon ve malignite sıklığının artabileceği ifade edilmektedir. İlaça karşı gelişen antikor ile oluşan ilaç direncini aşmak için ikinci yol ise; TNF inhibitörlerinin hastalık alevlenmelerinde veya klinik kötüleşme durumlarında uygulanmasıdır. Bu şekilde anti-TNF uygulamasının daha az ilaca karşı antikor gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

#### YAN ETKİLER

İnfüzyon ve enjeksiyon yeri reaksiyonları; akut ve gecikmiş olarak iki bölümde ele alınır. Akut lezyonlar infüzyonu takiben dört saat için çıkan reaksiyonlardır. Akut reaksiyonların çoğu anafktoid reaksiyonlar veya nonallerjiktir. İnfüzyonun durdurulması ve antihistaminik ile kontrol altına alınabilir. Geç olanlar ise tip III hipersensitivite reaksiyonlarıdır ve immün kompleks aracılıdır. Döküntü, artıralji, miyalji ve halsizliğe neden olmaktadır. Gecikmiş tip reaksiyonlar immünojenisite ve ilaca karşı gelişen antikorlar ile ilişkili görünmektedir. Bu nedenle anti-TNF ilaçların immünsupresiflerle kombinasyonu bu reaksiyonu engelleyebilir.

TNF inhibitör kullanımının artmış tüberküloz insidansı ile birlikte. İsveç verilerinde 2000-2001 yıllarında anti-TNF kullanan RA hastalarında tüberküloz sıklığında dört kat artış olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan Kore çalışmasında, normal populasyon ile karşılaştırıldığında, RA'lı hastalarda tüberküloz riskinin 9 kat, infliksımab kullanan RA'lı hastalarda ise 30 kat artmış olduğu saptanmıştır. İspanya biyolojik veritabanında anti-TNF kullanan RA'lı hastalarda tüberküloz sıklığı 2000 ve 2001 yıllarında sırasıyla yüz binde 1893 ve 1113, anti-TNF almayan RA'lı hastalarda yüz binde 95, genel po-

pülasyonda ise yüz binde 20 olarak saptanmıştır.

Mikobakteriuma karşı gelişen immün yanıtta TNF, makrofaj fagositozunu stimüle eder, interferon-γ'nın mikobakterileri öldürmesine yardımcı olur, inflamtuvar hücre toplanmasına ve kemokin üretimine katkıda bulunur. Ayrıca granülom oluşumunda ve latent evrenin başarılmasında da rolü bulunmaktadır. Bu da tüberküloz vakalarının anti-TNF tedaviden hemen birkaç ay içinde oluşmasını izah eder. Gerçekten olguların önemli bir kısmı latent tüberküloz vakalarının reaktivasyonu şeklindedir.

Anti-TNF öncesi, tüberküloz açısından değerlendirme ve profilaksi ile tüberküloz insidansında belirgin düşme olmuştur. Kılavuzlar rehberliğinde başlanan anti-TNF sonrasında görülen vakaların büyük kısmının da tüberküloz açısından değerlendirme ve profilaksinin yanlış yapılmasından kaynaklandığı belirtilmektedir. İlk çıkan anti-TNF'ler kendi aralarında değerlendirildiğinde infliksımab ve adalimumab, füzyon proteini olan etanerseptin göre tüberküloz açısından daha riskli görünmektedir.

RA tanısı almış, TNF inhibitör tedavisi başlanan hastaların altı aylık izleminde hastaneye yatışı gerektirecek enfeksiyon riskinin 4.2 kat artmış olduğu saptanmıştır. Tüberküloza benzer olarak infliksımab ile bu riskin etanerseptten daha fazla olduğu bildirilmektedir. Anti-TNF ajanların granülom oluşumu üzerine olan etkileri ile ilişkili olarak fungal enfeksiyon riski artıyor olabilir. 2008 yılında FDA bu konuda uyarıda bulunmuştur. Ek olarak, anti-TNF tedavi öncesi tüberküloz, hepatit B ve C ayrıca HIV açısından hastalar taranmalıdır.

Deride görülen yan etkiler; viral, bakteriyel (özellikle follikülit) ve mantar enfeksiyonlarında artışa ek olarak, sedefe ve lupusa benzer cilt reaksiyonlarında artış olmaktadır.



Adından anlaşılacağı gibi, TNF'nin tümör hücrelerini öldürme özelliği vardır. Doğal olarak, akla şu soru gelmektedir; TNF inhibisyonu malignite insidansı artışına yol açar mı? İlk çalışmalar lenfoma riskinde artıştan söz etmektedir. Ancak malignite riskinde artış olmadığını belirten sonuçlar da vardır. Bununla birlikte, ülkemizde TNF inhibitörleri reçete edilirken malignite riskinin artış olabileceğine dair onay alınmaktadır. Son veriler yalnızca melanom ve non-melanom deri kanserlerinde artış olduğunu belirtmektedir. Malignite gelişimi ile ilgili günümüzde netlik yoktur.

Anti-TNF ilaçlar otoimmüniteyi tetikleyebilir. Anti-TNF alanlarda antinükleer antikor ve anti-ds DNA pozitifliği bildirilmektedir.

Kalp yetmezliği NYHA evre III ve IV hastalarda anti-TNF kullanımı kontraendikedir. Etanersept görece daha güvenli görünmektedir.

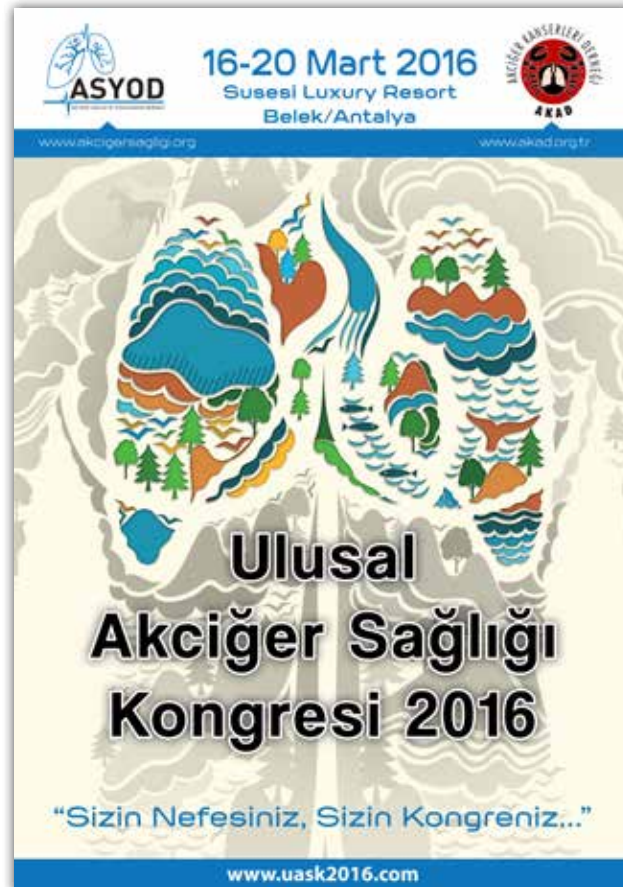
Nörolojik yan etkiler; seyrek olarak demiyelinizan hastalıklar ve optik nörit bildirilmiştir. Ek olarak, multiple skleroz hastalarında kötüleşme bildirilmiştir.

Hepatotoksisite; akut karaciğer yetmezliği, kolestaz, otoimmün hepatit.

Sonuç olarak; anti-TNF ilaçlar aldıkları endikasyonlarda devrim niteliğinde iyileşmelere neden olmuşlardır. Bunun dışında diğer bazı hastalıklarda da çok iyi sonuçlar bildirilmektedir. Ancak, bu ilaçların önemli yan etkileri olduğu ve yan etki gelişim riskinin hastalık aktivite şiddetinin yüksek olduğu ve anti-TNF gereksinimi olan hastalarda daha fazla olduğu unutulmamalıdır. Anti-TNF kullanımı öncesi tedavinin gerekliliği ve risk değerlendirmesi iyi yapıldığında yan etki sıklığı kabul edilebilir düzeylere çekilebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. De Keyser F. Curr Rheumatol Rev. 2011; 7(1): 77-87.
2. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. Willrich MA, Murray DL, Snyder MR. Transl Res. 2015;165(2):270-82
3. New strategies to address the pharmacodynamics and pharmacokinetics of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors: A systematic analysis. Meroni PL, Valentini G, Ayala F, Cattaneo A, Valesini G. Autoimmun Rev. 2015 pii: S1568-9972(15)00109-3.
4. Adverse effects of TNF inhibitors in SpA: are they different from RA? Sampaio-Barros PD, van der Horst-Bruinsma IE. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(5):747-63.
5. TNF inhibitors - Mechanisms of action, approved and off-label indications. Cessak G, Kuzawińska O, Burda A, Lis K, Wojnar M, Mirowska-Guzel D, Bałkowiec-Iskra E. Pharmacol Rep. 2014;66(5):836-44.









**Prof. Dr. Rüştü GÜNER**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara  
E-mail: rustu.guner@tdmk.org.tr

## ÇELİŞKİLER ÜLKESİ HİNDİSTAN

Beşbin yıllık bir uygarlığın anavatanı, 18 resmi 325 dilin konuşulduğu, geleneklerine bağlı 1,3 milyar insanın yaşadığı "Çelişkiler Ülkesi Hindistan". "Birlik çeşitliliği" ülkenin ana sloganı. Dilde çeşitlilik, dinlerde çeşitlilik, gıda çeşitliliği, giysilerde çeşitlilik, festivallerde çeşitlilik. Bir fotoğrafçı için çeşitliliği ile eşsiz bir ülke.



## Akciğer

Bülten

Cilt: 3 Sayı: 2 Yıl: 2015



### Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Adına Sahibi

Tevfik Özlü

### Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akın Kaya

### Editörler

Akın Kaya

Nurhan Köksal

### Sanat Yönetmeni

Cihat Özönel

### Baskı

Renk Form Matbaacılık

Turgut Özal Bulv. No: 53/Z

İskitler/Ankara

Tel: 0312 384 30 36

### Yayın Kurulu

Abdurrahman Şenyiğit

Ahmet Emin Erbaycu

Akın Kaya

Aydın Çiledağ

Erdoğan Çetinkaya

Erhan Tabakoğlu

İrfan Uçgun

Kürşat Uzun

Levent Kart

Mehmet Karadağ

Mehmet Ünlü

Muzaffer Metin

Tarkan Özdemir

Tevfik Özlü

Zeki Yıldırım

### AKCİĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

İlkiz Sokak No: 17/5 Sıhhiye, Çankaya/Ankara

Tel : +90 312 232 01 26 • Faks: +90 312 232 01 26

akcigersagligi@gmail.com