

AKCİĞER BÜLTEN

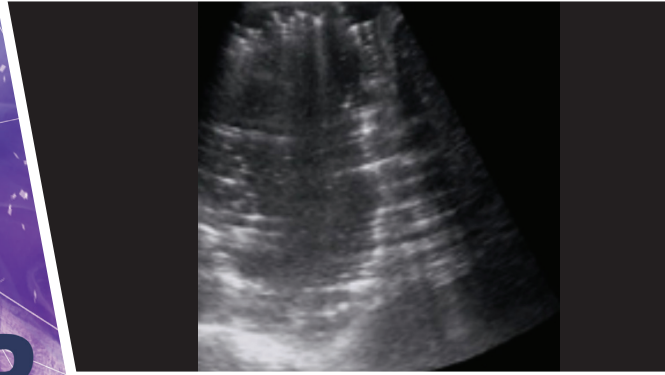
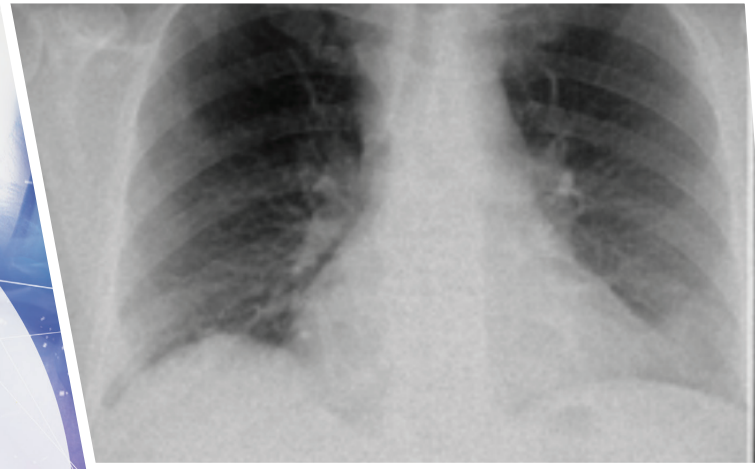
Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

Cilt: 5 • Sayı: 3 • Yıl: 2017



ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

14-18 Mart 2018
Kaya Palazzo Resort Hotel Belek/Antalya



04 Akciğer Kanseri: İmmünoterapide Güncel Durum
Doç. Dr. İbrahim YILDIZ

18 Prokalsitonin ve Pnömoni
Doç Dr. Bünyamin SERTOĞULLARINDAN

20 Rastlantısal Pulmoner Nodüllere Yaklaşım: Fleischner 2017 Güncellemesi
Prof. Dr. Meral GÜLHAN



Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
Adına Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü
Dr. Akın Kaya

Editörler

Gamze Kırkıl
Nuri Tutar

Yayın Kurulu

Yurdanur Erdoğan
Murat Kıyık
Serir Özkan
Sibel Arıncı
Hilal Ermiş
Şevket Özkaya
İnci Gülmez
H. Celal Karlıkaya
İnsu Yılmaz
Ahmet Erbaycu
Aydın Çiledağ
Ekrem Cengiz Seyhan

Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

Yayın Adı

AKCİĞER BÜLTEN

İletişim:

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
İlkiz Sokak No: 17/5
Sıhhiye, Cankaya/ANKARA
Tel: 0312 232 10 26
akcigersagligi@gmail.com
www.asyod.org

Yayın Türü

Yerel Süreli

Basım Tarihi

Aralık 2017

Basım Yeri

Başak Matbaacılık
0312 397 16 17

İçindekiler

- 03 Editörden
- 04 Akciğer Kanseri: İmmünoterapide Güncel Durum
- 07 Heparin İlişkili Trombositopeni
- 11 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında İnvaziv Mekanik Ventilasyonda Zorluklar ve Çözüm Önerileri
- 14 Çocukluk Çağı Plevral Sıvılara (Plörezi) Yaklaşım
- 18 Prokalsitonin ve Pnömoni
- 20 Rastlantısal Pulmoner Nodüllere Yaklaşım: Fleischner 2017 Güncellemesi
- 23 Pulmoner Tromboembolide Yeni Antikoagülanlar mı? Warfarin mi?
- 29 Akciğer Hastalarının Uçak Yolculuğu
- 35 Perikardiyal Effüzyon ile Prezente Olan Akciğer Adenokarsinoma Olgusu



Prof. Dr. Gamze KIRKIL
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ



Doç. Dr. Nuri TUTAR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Değerli Akciğer Bülten Okuyucuları;

Akciğer Bülteni, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD) derneği tarafından üç ayda bir yayınlanmakta ve tüm üyelerimize basılı olarak ulaştırılmaktadır. Bu sayı ile 2017 yılını tamamlamış bulunuyoruz. Dergimize katkıda bulunan tüm yazarlarımıza teşekkür ediyoruz.

Dergimiz davet yoluyla yazıları kabul etmektedir ve siz değerli okuyucularımızın değişik olgu, öneri ve katkılarınıza her zaman açıktır. Gündelik pratiğimize yönelik güncellemeleri hedef aldığımız bu sayıda akciğer kanserinde immünoterapi, heparin ilişkili trombositopeni, KOAH'da mekanik ventilatör, çocukluk çağı plevral sıvılara yaklaşımdan bahsedildi.

Ayrıca, güncel konulardan prokalsitonin ve pnömoni, pulmoner nodüllerde Fleischner 2017 güncellemesi ve PTE'de yeni oral antikoagülanlara değinildi. Kıymetli Tevfik hocamızda bu sayıda bize uçak yolculuğu ve akciğer konusunda deneyimlerini paylaştı. Hem faydalı olacak hem de sizi yormadan okuyabileceğiniz bir sayı oluşturmaya çalıştık.

2018 yılının sağlıklı, huzurlu ve başarılı geçmesi dileğimize...



Doç. Dr. İbrahim YILDIZ
Acıbadem Atakent Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

Akciğer Kanseri: İmmünoterapide Güncel Durum

4

Akciğer kanseri, ABD ve dünya genelinde kanser ile ilişkili mortalite nedenleri arasında en başta gelmektedir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık yüzde 70-80'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak tanımlanmaktadır. Kemoterapi ile sağlanabilecek yarar açısından platoya erişilmiş olup, kemoterapinin bir anjiyogenez inhibitörü olan bevacizumab ile kombine edilmesi minimal bir ek yarar sağlamaktadır. Moleküler hedeflerin belirlendiği (EGFR, ALK ve ROS-1) KHDAK'lı hastalarının tedavisinde hedefe yönelik ilaçlarla önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da prognozun iyileştirilmesini hedefleyen tedavi arayışı devam etmektedir. Son birkaç yılda küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) tedavisinde immünoterapi giderek ilgi çekmektedir. Tümör hücreleri ve tümör mikrocevresinde bulunan immün hücreler tarafından ifade edilen ve T hücrelerinin ko-inhibitör immün kontrol nok-

talarını hedef alan tedavilerin araştırıldığı klinik çalışmalardan elde edilen ümit verici bulgular bu ilginin artmasında önemli rol oynamıştır. Normalde immün kontrol noktaları, otoimmüniteden korunmak ve organizmanın kendi kendine toleransını sağlamak için immün aktivitenin gerektiğinde sona erdirilmesi için vardır. Ancak tümörler yok edilmekten kurtulmak için bu immün kontrol noktalarından yararlanabilirler. Anti-CTLA-4, anti-PD1 ve anti-PD-L1 antikoları gibi inhibitör immün kontrol noktalarını bloke eden antikor bazlı tedavilerin bazı kanserlerde tümör büyümesini geciktirdiği ve sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Yeni tedavi araştırmalarında sinerjistik antitümör aktivitesi sağlayabilmek için kontrol noktası inhibitörlerinin kemoterapi, hedefe yönelik tedavi, radyoterapi ve aşular ile kombine kullanımı araştırılmaktadır.

İmmünoterapi, esas olarak hızlı şekilde bölünen hücreleri hedef alan kemoterapiden ve tümör hücrelerinde büyüme, çoğalma ve metastaz süreçlerinde anahtar role sahip moleküler olayları etkileyen hedefe yönelik tedavilerden farklılık gösterir. İmmünoterapinin amaçları, kanserin immün sistem tarafından yabancı olarak tanınmasına yardımcı olmak, immün yanıtı uyarmak, ve tümör büyümesine tolerans gösteren immün sistemin inhibisyonunu sağlamaktır.

İmmün sistemin etkili şekilde tümör hücrelerine saldırması için bazı adımların gerçekleşmesi gerekir. Bunlar tümörün tanınması, tümör antijeninin T hücrelerine sunulması, T hücre aktivasyonu ve tümöre doğrudan saldırı gerçekleştirilmesidir. İmmün tanıma süreci, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC) tarafından başlatılır. Bu hücreler tümör antijenini içlerine alarak APC'lerin yüzeylerinde ifade edilen majör histokompatibilite kompleks (MHC) molekülleri üzerine işlerler. Bu işleme sayesinde APC'ler üzerinde B7.1 ve B7.2'nin ifade edilmesi tetiklenir ve bu hücreler lenf nodlarına göç ederler. Lenf nodu içerisinde APC'ler tümör antijenini lenf nodunda yerleşik olan T hücrelerine sunarlar. Bu olay, antijene spesifik T hücre reseptörü ile etkileşim sayesinde gerçekleşir. Eğer B7.1 veya B7.2 ile T hücresi üzerindeki CD28 arasında ek etkileşimler meydana gelirse T hücresi aktivasyonu gerçekleşir (primer faz)ve T hücresi lenf

nodundan ayrılır. Aktive T hücresi tümör ile karşılaşım tümör üzerinde MHC ile ilişkili olarak ifade edilen antijeni tanıdığında sitotoksik enzimleri (perforin ve granzim) ve immün sistemin diğer elemanlarını bu alana çağırarak sitokinleri salar ve çoğalır (efektör faz). Sonuç olarak tümör hücreleri imha edilir ve hafıza T hücreleri oluşur. Bu süreç, viral enfeksiyonlar gibi başka patojenik olaylarda immün sistem tarafından izlenen sürecin aynısıdır.

Yıkıcı inflamasyondan ve otoimmüniteden korunmak için immün yanıtı hafifletmek üzere çeşitli immün kontrol noktaları vardır. Malignite durumunda bu gibi immün kontrol noktalarına tümörler tarafından el konarak immün tolerans gelişimi ve böylece malignensinin ilerlemesi sağlanır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ile ilgili klinik çalışmalarda hedef alınan kontrol noktalarından iyi tanımlanmış iki tanesi sitotoksik T-lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) ve programlanmış ölüm reseptörü 1 (PD-1)'dir. CTLA-4 öncelikle erken T hücre aktivitesini düzenler ve antijenle karşılaşma sonrası T hücreleri üzerinde upregüle edilir. CTLA-4, B7.1 ve B7.2'ya bağlanmak için CD28 ile, ondan çok daha yüksek bir afinite ile yarışır. Böylece T hücresine negatif sinyal verilmiş ve T hücre aktivasyonu için gerekli olan B7.1/2/CD28 etkileşiminden kaynaklanan uyarıcı sinyal bloke edilmiş olur. Büyük ölçüde lenfoid organlarda işlev gören CTLA-4'ün aksine, PD-1 inhibisyonu öncelikle tümörün olduğu alanda (periferde) gerçekleşir. PD-1, aktive olan T hücreleri üzerinde upregüle edilir. T hücre reseptörü aracılığıyla tümörün tanınmasının ardından, PD-1 ile programlı ölüm ligandı 1 (PD-L1)'nin birleşmesi T hücresinin inaktivasyonuna yol açabilir. Tümör tarafından oluşturulan PD-L1 ekspresyonunun primer mekanizmasının, tümör mikrocevresinde büyük oranda interferon gama tarafından düzenlenen inflamasyona bağlı indüklenme olduğuna inanılmaktadır. Bir başka olası mekanizma da tümör enflamasyonundan bağımsız olarak onkojenler tarafından yürütülen tümör PD-L1 ekspresyonudur.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde programlı ölüm reseptörü 1 (PD-1) ve programlı ölüm ligandı 1 (PD-L1)'e karşı oluşturulan antagonist antikörlerin değerlendirildiği klinik çalışmalarda kemoterapiye yanıtı olmayan metastatik KHDAK olan hastalarda uzun süreli tümör yanıtlarının gözlenmesi, tedavide immünoterapinin kullanımına yönelik bir heyecan yaratmıştır. Nivolumab ve pembrolizumab PD-1'i inhibe ederken, Atezolizumab, Durvalumab ve Avelumab PD-L1'i inhibi eder. İpilimumab ve tremelimumab ise CTLA-4 inhibitörleri arasında yer alır. Küçük hücre dışı kanserleride içeren birçok kanser türünde PD1 ve PD-L1'i bloke eden ilaçlar CTLA-4'ü bloke eden ilaçlardan daha güçlü bir anti-tümör etkiye sahiptirler.

Metastatik KHDAK'inde özellikle PD1 aksına yönelik hem anti-PD-1 hem de anti-PD-L1 antikörlerinin değerlendirildiği birçok çalışma devam etmektedir. Başka çalışmalarda da kombinasyon stratejileri araştırılmaktadır. Bu tür terapilere yanıtı değerlendirmek için potansiyel biyobelirteçlerin, özellikle de tümör içinde PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesi için çabalar sürmektedir. Teşhis amaçlı PD-L1 immünohistokimyasal tayin yöntemlerinde farklılıklar mevcut olup her bir ilaç şirketi kendi testini kullanmakta, bu da sonuçlar arasında muhtemel uyumsuzluklara yol açmaktadır. Uygulanan PD-1 veya PD-L1 inhibitör terapisi ile ilişkili yanıt veya sağkalım değerlendirilirken çalışmalarda PD-L1 pozitifliği için %1 ila 50 arasında değişen farklı eşik değerler kullanılmıştır. Tümörün kendi içinde ve farklı tümör sahaları arasında kayda değer PD-L1 heterojenliği var olabilir ve bu durum KHDAK tanısında sıklıkla kullanılan küçük hacimli tümör biyopsi örnekleri ile doğru şekilde saptanamaz. Tümör PD-L1 ifadesi zamanla ve sistemik ve lokal tedavilerin ardından değişebilir; bu nedenle, arşivlenmiş tümör numuneleri mevcut PD-L1 tümör durumunun belirlenmesi için uygun olmayabilir. Ayrıca çalışmalarda, PD-L1 negatif olan hastaların %5 ila 20'sinde PD-1 aksı inhibitörü tedavisine yanıt bildirilmiştir.

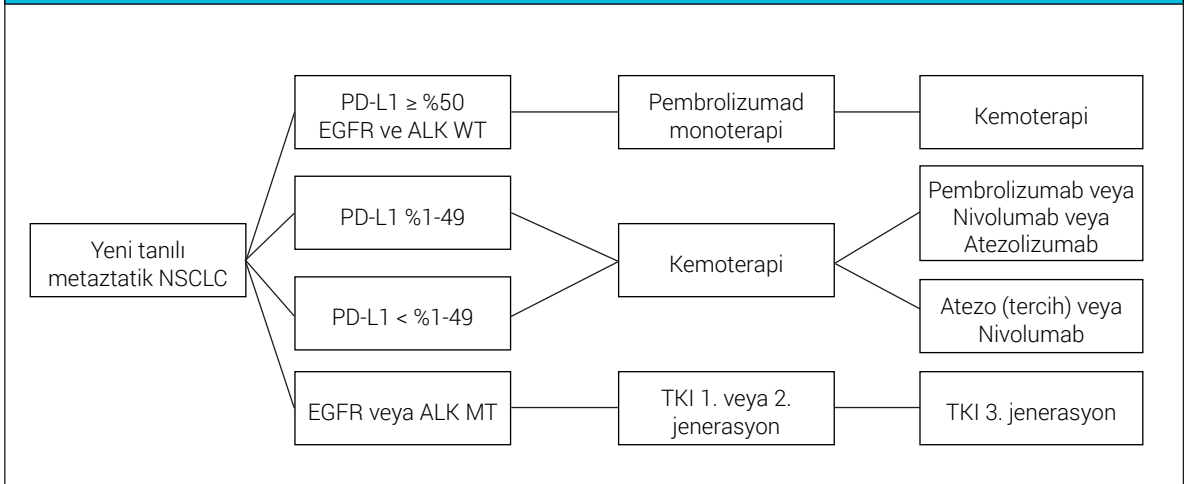
Kanser immünoterapisinde kanserin yabancı olarak tanınmasını teşvik etmek, immün yanıtları uyarmak ve tümörün sağkalımına ve büyümesine tolerans gösterilmesine neden olan immün sistem inhibisyonunun ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır. İmmün kontrol noktalarının inhibisyonu, ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde olumlu gelişmeler yaşanmasını sağlamış ve KHDAK'nin yönetimi için klinik yaklaşıma entegre edilmiştir.

İleri evre KHDAK için sistemik tedavi almamış ve immünoterapiye kontrendikasyon bulunmayan (örneğin; immünsüpresif tedavi gerektiren aktif otoimmün bir durum) hastalar için tümörde programlı ölüm ligandı 1 (PD-L1) tayini yapılmaktadır. NCCN 2017 son güncel klavuzunda akciğer kanserinde immünoterapi açısından en son tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenmiştir. Tümör hücrelerinin en az yüzde 50'sinin PD-L1 boyanması gösterdiği ve EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonu olmayan hastalar için monoterapi olarak pembrolizumab önerilmektedir. Driver bir mutasyonu olmayan skuamöz dışı KHDAK olan ve tümör hücrelerinin %50'sinden daha azının PD-L1 için boyanma gösterdiği

hastalar için pembrolizumab, ilk basamakta pemetrexed ve karboplatin ile beraber veya bevasizumab ile kombine kullanılabilir. Kemoterapi sırasında hastalığı ilerlemiş olan EGFR ve ALK gibi driver bir mutasyonu olmayan KHDAK hastalar için anti-programlanmış ölüm reseptörü 1 (PD-1) veya anti-PD-L1 antikoru ile immünoterapi önerilmektedir. EGFR veya ALK'de genetik anormalliği olup, mevcut hedefe yönelik ajanlar ile en az bir basamak kemoterapi altında hastalığı progrese olanlar için immünoterapi kabul edilebilir seçeneklerdir. Kemoterapi ile hastalığı ilerleyen ve immünoterapi görececek hastalar için, nivolumab ve atezolizumab (tümör PD-L1 ekspresyonuna bakılmaksızın) uygun seçeneklerdir. Tümör hücrelerinin en az %1'inde (Dako 22C3

PD-L1 tayin yöntemi kullanılarak) PD-L1 ifadesi saptanırsa, pembrolizumab'ta da bir seçenektir. Elimizde bu ajanları doğrudan karşılaştıran verilerin olmaması sebebiyle bu ajanların hangisinin tercih edileceği, sağlık sunucusunun bunlara yönelik tecrübesine ve yerel uygulama modellerine bağlıdır. Birçok immün kontrol noktası inhibitörü halihazırda gerek monoterapi olarak gerekse diğer immünoterapiler, kemoterapi, hedefe yönelik terapiler veya radyasyon ile kombine halde klinik geliştirme aşamasındadır. Sürmekte olan faz III klinik çalışmalardan elde edilecek sonuçlar KHDAK'ın tedavisinde immün kontrol noktası inhibitörlerinin rolünün belirlenmesine yardımcı olacaktır. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden biri ile tedavi edilen hastalar için, tedavinin hastalıkta ilerleme veya kabul edilemez toksisite gelişene dek devam ettirilmelidir.

Şekil 1. İmmünoterapi gelişiminden sonra Küçük hücre dışı akciğer kanseri tedavi rehberi.



KAYNAKLAR

1. NCCN 2017, version 9,2017 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627.
4. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:2415.
5. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:2018.
6. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1540.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823.
8. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1497.
9. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389:255.
10. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* 2017; 35:2781.



Yrd. Doç. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum

Heparin İlişkili Trombositopeni

Tarihçe

İlk olarak 1942 yılında, hayvanlarda şimdiki adıyla tip 1 heparin ilişkili trombositopeni (HİT) tanımlanmıştır. Daha sonra da insanlarda heparin tedavisinin geçici, non-immün komplikasyonu olarak tanımlandı. Daha ciddi seyirli olan, heparinin immün komplikasyonu olarak ortaya çıkan tip 2 HİT, Weismann ve Tobin tarafından 1958 yılında raporlandı. Antijen-antikor mekanizmasının bir sonucu olduğu tanımlandıktan sonra da, 1973'de klinik sendrom olabileceği belirtildi. Heparin tedavisi sırasında trombozla trombositopeninin birlikteliği, heparin tedavisinin kesilmesinden sonra trombosit sayısının düzelmesi, akut fazda trombosit agregasyon ölçümü ile heparine bağlı antikorların gösterilmesi, akut fazda heparinin yeniden kullanımında tekrarlayan trombositopeni gibi bazı bulgular

tanımlandı. Bu ilk tanımlamadan bu yana majör klinik ve laboratuvar keşifler, hastalığı daha iyi anlamamıza neden olmuştur.

Tanım

HİT, heparinin bir komplikasyonudur. Standart heparin (SH) ile daha sık görülürken, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak adlandırılan heparin ilişkili ilaçlar nadir de olsa HİT'e neden olabilir. Tip 1 HİT, heparin maruziyetinden sonraki iki gün içinde görülür ve trombosit sayısı devam edilen heparin tedavisi ile normale döner. Non-immün bir durumdur ve heparinin direk trombosit aktivasyonu üzerine etkisinden kaynaklanır, gözlem yerlidir. Tip 2 HİT ise, immün durumdur ve tipik olarak heparin maruziyetinden sonraki 4-10 gün içinde görülür. Hayatı tehdit eden trombotik komplikasyonlarla ilişkilidir. Genellikle kullanılan ve bu yazıda da anlatılacak olan HİT terimi, tip 2 HİT için kullanılır. Bu bağlamda HİT, heparinin tetiklediği bir immün yanıt sonucu, trombositlerin antikor aracılı aktivasyonu ve buna bağlı tüketimi ile oluşan, trombositopeni ve tromboz ile karakterize geçici, edinsel bir sendromdur.

Patogenez: Antijen, Antikor ve Trombotik Mekanizma

HİT, heparinin platelet faktör 4 (PF4)'e bağlanması ve antijenik bir form olan heparin/PF4 kompleksi oluşması sonucu gelişen immün aracılıklı bir durumdur. Heparin/PF4 kompleksine karşı HİT antikorları oluşur ve bu antikorlar protrombotik bir duruma neden olur.

HİT antikorları HİT klinik tanısında kullanılır ve plazmada %90'dan fazla hastada saptanabilir. HİT antikorları, heparin alan fakat HİT'in klinik bulguları olmayan birçok hastada da bulunabilir. HİT antikorları için ana hücrel hedef FcγRIIIa reseptörleri eksprese eden trombositlerdir. Trombosit yüzeyinde heparin/PF4 kompleksine antikorlar bağlanır ve trombosit aktivasyonuna neden olur. Antikorlar trombin üretimini kolaylaştırır, koagülasyon süreci başlar. PF4 normalde trombositlerin alfa granüllerinde yer alır ve trombosit aktivasyonu ile dolaşıma salınır. Aktive trombositlerden PF4 salınımı artar ve pozitif feedback ile trombosit aktivasyonunu artırır

PF4 salınımını artırarak etkiyi artırır. PF4, pozitif şarjlı bir moleküldür ve dolaşıma salındıktan sonra bir kısmı trombosit yüzeyine yapışır. Heparin ve diğer glikozaminoglikanlar negatif şarjlı olduğundan PF4 molekülleri-ne bağlanarak antijenik bir yapı oluşturur. PF4'ün heparine afinitesi daha yüksektir.

Endotelial yüzeyde heparin benzeri moleküller yer aldığından (heparan sülfat gibi) endotel yüzeyinde de antijen-antikor kompleksleri oluşur. Trombositlerden ve endotelden salınan doku faktörü koagülasyon kaskadını aktive ederek trombin oluşumuna dolayısıyla trombotik sorunlara yol açar. Trombositopeni aktive trombositlerin ya da antikor kaplı trombositlerin retikuloendotelial sistem tarafından temizlenmesi sonucunda gelişir.

Risk Faktörleri

HİT, nadir bir durumdur ve heparin kullananların %2'sinden azında görülür. Ortopedik cerrahi geçiren ve kan pıhtılaşmasını önlemek için SH alan hastalarda daha sıktır. Enoxaparin veya dalteparin gibi DMAH alanlarda da görülür. HİT geliştirebilecek diğer hastalar, kalp-akciğer bypass makinesi kullanımı gereken açık kalp cerrahisi geçiren hastalar, büyük miktarda heparin kulla-

nımı gerekenlerdir. SH ya da DMAH maruziyeti olan diğer cerrahi hastalar, medikal hastalar ve obstetrik hastalar (gebe veya postpartum) zaman zaman görülebilse de çok düşük HİT riskine sahiptir. Klinik olasılık değerlendirme için 4T olasılık değerlendirme skorlaması yapılmalıdır (Tablo 1). SH alan kadınlarda HİT gelişme riski daha sık bulunmuştur. DMAH kullananlarda cinsiyete göre farklılık bulunmamıştır. HİT gelişen kadınlarda erkeklere göre 1.7 kat daha sık tromboembolik olay görüldüğü belirtilmektedir.

Klinik Özellikleri

İşaret ve semptomları: HİT hastalarının hiç semptomu olmayabilir veya kan pıhtılaşması ile ilgili semptomlar olabilir. En sık, venöz yapıda pıhtılaşmanın görüldüğü derin venöz trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) görülür. Kan pıhtısı abdominal venler gibi vücutta diğer venlerde de görülebilir. Arterlerde de pıhtı görülebilir ve etkilenen artere göre semptomlar değişir (gangren, inme, myokard infarktüsü vb.). %20 kadar hasta heparin enjeksiyonu bölgesinde cilt reaksiyonu gösterebilir (ağrılı kırmızı benekler veya siyah kabuklanmış noktalar şek-

Tablo 1. Test öncesi olasılık değerlendirme: 4T skorlama.

Puan	2	1	0
Trombositopeni	Trombosit sayısında > %50 düşüş veya en düşük değer $20-100 \times 10^9/L$	Trombosit sayısında %30-50 arasında düşüş veya en düşük değer $10-19 \times 10^9/L$	Trombosit Sayısında < %30'den düşüş veya en düşük değer $< 10 \times 10^9/L$
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Tedavinin ilk 5-10 günü içinde veya < ilk 24 saat içinde ve son 30 gün içinde heparin kullanma öyküsü varsa	Heparin başlanmasından 10 gün sonra veya başlama zamanı kesin bilinmiyor ise veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanım öyküsü	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde (yakın zamanlarda heparin kullanımı olmayan hastalarda)
Tromboz veya diğer olaylar	Kanıtlanmış yeni tromboz; deri nekrozu veya heparin bolusundan sonra akut sistemik reaksiyon	İlerleyici, tekrarlayıcı veya sessiz tromboz; eritemli deri lezyonları	Bulgu yok
Trombositopeniye yol açabilecek diğer sebepler	Yok	Olası	Var

Skor 0-3: HİT olasılığı düşük, • Skor 4-5: HİT olasılığı orta, • Skor 6-8: HİT olasılığı yüksek.

linde cilt nekrozları). Nadir de olsa HİT hastaları heparin dozundan sonra şiddetli reaksiyon gösterebilir (nefes darlığı, kalp atışında hızlanma, ateş, göğüste sıkışma ve flushing). Her ne kadar HİT'li hastalar düşük trombosit sayısına sahip olsa da nadiren kanama görülür.

HİT tanısı: HİT tanısı, trombositopeninin başka nedenleri dışlandığında heparin ile ilişkili trombositopeni/trombositozun gösterilmesine bağlıdır. Tipik olarak heparine ilk maruziyetten 4-10 gün sonra trombositopeni gelişir. Eğer hasta kanda pıhtılaşma da gösteriyorsa HİT şüphesi artar. HİT antikorları ve immün reaksiyonun diğer ölçümlerine bakılır. HİT şüphesi orta veya düşük olan hastalarda normal kan testi tanıyı dışlar. İlk kan testi pozitif gelirse sıklıkla confirmasyon için ikinci test yapılır. Heparinin yapısı, kullanıldığı klinik durumlar ve hasta gruplarına bağlı olarak HİT gelişme riski tahmin edilerek gerekli takip ve tedaviler düzenlenir (Tablo 2).

Ne zaman HİT'den şüphelenilmelidir?: Son iki hafta içinde heparin almış veya halen almakta olan hastalarda, tedavinin 4-10. günlerinde başlangıç değerine göre trombosit sayısının

%50'den fazla düşmesi ve/veya tromboz olması durumunda HİT tanısı için araştırma yapılmalıdır. Heparin alan hastalarda HİT riski $> 1\%$ ve $0.1-1\%$ arasında olanlarda trombosit sayısı takip edilmelidir. Terapötik dozda SH verilen hastalarda 4-10. günler arasında iki-üç günde bir trombosit sayısı bakılmalıdır. Postoperatif dönemde antitrombotik profilaksi amaçlı SH verilen ve klinik olarak HİT riski yüksek ($> 1\%$) hastalarda postoperatif 4-10. günler arası veya SH sonlandırılıncaya kadar (hangisi önce olur ise), gūnaşırı trombosit sayısı bakılmalıdır. HİT olasılığı düşük olan hastalarda (risk $0.1-1\%$) postoperatif 4-10. günler arası veya heparin sonlandırılana kadar (hangisi önce olur ise), en az üç günde bir trombosit sayısı bakılmalıdır. Fondaparinux uygulananlarda rutin trombosit takibi önerilmez.

Trombositopeni-trombositoz: HİT'in başlıca belirtisi olan trombositopeni hastaların %95'inde görülür ve heparin tedavisi ile ilişkilidir. Ya trombosit düzeyinin belli değer altına düşmesi ($< 150 \times 10^9/L$) ya da bazal trombosit sayısından %30-50 azalmasıdır. Sıklıkla orta düzeyde trombositopeni ($< 50-70 \times 10^9/L$) görülür ve tipik olarak kanama komplikasyonu ile ilişkili değildir. Ciddi trombositopeni ($< 20 \times 10^9/L$) fulminan trombotik hastalık ve koagülopati ile kendini gösterebilir. Tromboz, HİT'in en ciddi komplikasyonudur ve morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Çoğu hastada trombotik komplikasyonlar trombositopeni ile eş zamanlı görülür ve herhangi bir vasküler yatağı etkileyebilir.

Mortalite/morbidite: HİT, ciddi bir protrombotik durumdur. Etkilenen bireyler %50 yeni tromboembolik olay gösterir. Mortalite yaklaşık %20'dir. Erken tanı ve tedavi ile mortalite azalsa da yine de %6-10 gibi yüksek sayılardadır.

Tedavi

HİT'li hastalar birkaç hafta/aydan fazla kan pıhtılaşması riskine sahiptir. Bunun için heparini kesmenin yanında küçük miktarlarından bile kaçınmak ve alternatif antikoagülasyon başlanması gereklidir. Hastanede yatışı sırasında antikoagülasyon için, intravenöz direkt trombin inhibitörü olarak adlandırılan ilaçlar kullanılır (Tablo 3). Sıklıkla da fondaparinux önerilir. Fondaparinux, faktör Xa inhibitörüdür ve HİT gelişen hastalarda heparin veya DMAH'in yerine kullanımı tercih edilir. Trombin üretimini inhibe eder. Hastalarda uzun dönem antikoagülasyon için oral warfarin tedavisine geçilmelidir. Bunun için trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'nin üstüne çıkmış olması gereklidir. Etkisinin başlaması için birkaç güne ihtiyaç vardır. En az beş gün direkt trombin inhibitörü ile warfarin birlikte kullanılmalıdır. Bu da HİT'li hastaların hastane yatışını uzatır. HİT'li hastalar en az üç-altı ay warfarin tedavisine devam etmelidir. Warfarin kullanımı sırasında HİT gelişen hastalarda warfa-

Tablo 2. HİT gelişiminde risk faktörleri.
Tahmini riskin $> 1\%$ olduğu hasta grubu
<ul style="list-style-type: none"> • Profilaktik doz SH (> 4 gün) kullanan postoperatif hastalar • Terapötik doz SH (> 4 gün) kullanan postoperatif hastalar
Tahmini riskin $0.1-1\%$ olduğu hasta grubu
<ul style="list-style-type: none"> • Profilaktik veya terapötik doz SH (> 4 gün) kullanan medikal/jinekolojik hastalar • Cerrahi sonrası DMAH (> 4 gün) kullanan hastalar • Cerrahi sonrası SH ile damar yolu yıkanan (> 4 gün) hastalar • SH'den sonra DMAH kullanan medikal/cerrahi hastalar
Tahmini riskin $< 0.1\%$ olduğu hasta grubu örnekleri
<ul style="list-style-type: none"> • DMAH (> 4 gün) kullanan medikal/jinekolojik hastalar • Sadece heparin ile damar yolu yıkanan medikal/jinekolojik hastalar • Dört günden kısa süre SH veya DMAH kullanan bütün hastalar
SH: Standart heparin, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin.

Tablo 3. Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HİT'li hastalarda kullanılan HDA'lar ve özellikleri (Argatroban, Lepirudin, Bivalirudin ve Danaparoid Türkiye'de mevcut değildir. Fondaparinux (Arixtra) Türkiye'de mevcut olup, HİT'li hastalarda kullanımı için endikasyon dışı onay gerekmektedir.)

Değişkenler	Argatroban	Lepirudin	Bivalirudin	Danaparoid	Fondaparinux
Yapı	Sentetik, Larginin derivesi	Hirudin'in rekompinant formu	Sentetik Peptit	Glikozaminoglukanların karışımı	Sentetik penta-sakkarid
Aktivite	Direkt trombin inhibitörü	Antitrombin	Antitrombin	Anti-faktör Xa	Antifaktör Xa
Atılım	Hepatobilyer	Böbrek	Enzimatik (%80), böbrek	Böbrek	Böbrek
Yarılanma ömrü	40-50 dakika	80 dakika	25 dakika	18-24 saat	17-20 saat
Takip	aPTT x 1.5-3 (tedavi öncesi)	aPTT x 1.5-2 (tedavi öncesi)	aPTT x1.5-2.5 (tedavi öncesi)	Anti faktör Xa düzeyi 0.5-0.8 U/m	Anti faktör Xa düzeyi
HİT'deki dozu	Başlangıç dozu 2 µg/kg/dakika IV, bilirubin > 1.5 mg/dL, kalp yetersizliği, kardiyak cerhi sonrası, anazarka ödem; 0.5-1.2 µg/kg/dakika	0.2 mg/kg IV bolus (sadece uzuv veya hayati tehdit varsa), maksimal başlangıç infüzyon hızı 0.1 mg/kg/saat	Başlangıç infüzyon hızı 0.15 mg/kg/saat IV	Bolus: 2.250 U IV, infüzyon, 400 U/saat dört saat sonra, 300 U/saat dört saat sonra, 200 unite/saat IV devamlı infüzyon, ardından anti-Xa düzeyi ile ayarlanır.	< 50 kg: 5 mg/gün 50-100 kg: 7.5 mg/gün, > 100 kg: 10 mg/gün SC.
Doz ayarlaması	Karaciğer yetmezliği	Böbrek yetersizliği	Böbrek yetersizliği	Böbrek yetersizliği, vücut ağırlığı	Böbrek yetersizliği

rin kesilerek etkisini geri döndürmek üzere K vitamini verilir (10 mg oral veya 5-10 mg IV). Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HİT'li hastalarda yaşamı tehdit eden kanama yoksa trombosit süpsansiyonu verilmez. Rivaroxaban, apixaban ve dabigatranın HİT'de kullanımını önermek için yeterli klinik bilgi yoktur.

Uzun Dönem Etkisi

HİT, tekrarlamaya yatkın değildir. Hastalar yine de DMAH veya SH kullanımından kaçınılmalıdır. İlaç alerji listesinde SH ve DMAH kaydedilmelidir. Neyseki heparin içermeyen antikoagülan ilaçlar vardır. İlk tanıdan yaklaşık 100 gün sonra hastaların çoğu HİT antikollarını artık kanında bulundurmaz. Açık kalp ameliyatı yapılacak hastalarda, HİT gelişiminden 100 gün sonra eğer antikolları normalse operasyon sırasında heparin kullanılabilir. Bu planlama hematolog ya da vasküler cerrahi uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. HİT'in uzun dönem etkisi tanı anındaki hastalığın şiddetine

bağlıdır. Her ne kadar antikoagülan alıyor olmak kanama riski taşısa da, kan pıhtısı olmayan hastalar ya da küçük pıhtıları olanlar tamamen iyidir. Akciğerde veya arterlerde pıhtı olanlar problem yaşayabilirler. HİT'li hastanın diğer bir nedenle antikoagülasyona devam etmesi gerekmedikçe (atriyal fibrilasyon gibi), HİT tanısı konulduktan üç-altı ay sonra antikoagülasyon kesilir. Trombozsuz HİT'li hastalarda antikoagülasyon süresi bilinmemektedir. Heparinin kesilmesini izleyen ilk 30 gün içinde tromboz gelişme olasılığı bulunduğundan, en az 30 gün ve/veya trombosit sayısı tamamen normalleşerek bir plato çizene kadar verilebilir.

Önleme

SH ile HİT, DMAH'e göre daha sık olduğundan SH'den kaçınıp DMAH tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129: 2864-72.
2. Evans NS, Gomes M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Vasc Med.* 2017; 22: 353-5.
3. Türk Hematoloji Derneği, Heparin İlişkili Trombositopeni Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2011.
4. Linkins LA, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 495-530.



Uzm. Dr. Nilgün ALPTEKİNOĞLU MENDİL
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Kayseri



Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Kayseri

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında İnvaziv Mekanik Ventilasyonda Zorluklar ve Çözüm Önerileri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tüm dünyada önde gelen bir halk sağlığı sorunudur. KOAH mortalite ve morbiditesi her geçen gün hızla artmakta ve ciddi bir iş görmezlik ve ekonomik yüke yol açmaktadır. Mortalitenin en önemli nedeni ise yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren akut solunum yetmezliği tablosu ile başvuran KOAH alevlenmesi hastalarıdır.

Standart medikal tedavi ve non-invaziv ventilasyona cevap alınamayan KOAH akut atak hastalarında endotrakeal entübasyonla invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gerekebilir. Entübasyon endikasyonları, akut solunum yetmezliği olan tüm hastalarla benzerdir (Tablo 1). Ancak invaziv ventilasyona başlama konusunda mutlak değerler olmadığından, hastanın kliniğine ve fizyolojik parametrelerine bakarak bu kararı vermek daha doğru olur. Akut solunum yetmezliği ile başvuran KOAH'lı birçok hasta altta yatan hastalığa veya diğer komorbid durumlara (örneğin; obezite hipoventilasyonu) bağlı olarak kronik hipoksi ve/veya hiperkapniye sahiptir. Bu durumda arter kan gazının yorumlanması her zaman mevcut başlangıç değerleri ve komorbiditeleri bilgisi bağlamında yapılmalıdır. Ek olarak, miks asit-baz bozukluklarına dikkat etmek ve akut veya kronik asidoz için tahmini pH değerini hesaplamak gerekir. Böylece kronik hastalar için gereksiz entübasyondan kaçınılmış olur. Örneğin; 100 mmHg arteriyel karbondiyoksit (PaCO_2) sahip bir KOAH hastası, klinisyene alarm ve-

Tablo 1. KOAH alevlenmesinde invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

- Ciddi nefes darlığı ve paradoks solunum
- Solunum sayısı > 35/dakika
- Ciddi asidoz ($\text{pH} < 7.25$ ve $\text{PaCO}_2 > 60$ mm Hg)
- Non-invaziv ventilasyonunun kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu durumlar
 - Hemodinamik instabilite (hipotansiyon-bradikardi)
 - Mental durumda değişiklik, kooperasyon kurulamaması
 - Aspirasyon riski
 - Aşırı veya koyu sekresyon
 - Etkili non-invaziv ventilasyona engel yüz veya üst solunum yolu anomalileri
 - Tedavi edilmemiş pnömotoraks

rir gibi görünebilir. Bununla birlikte, pH normalle yakınsa (örneğin; 7.32) veya ölçülen değere yakın bir başlangıçtaki PaCO₂'nin kanıtı varsa, akut hiperkapninin derecesinin muhtemelen az olduğunu ve bu hastada ilk seçenek non-invaziv ventilasyon olmakla beraber entübasyonun da muhtemel olduğunu düşünmek gerekir.

IMV'un hem uygulaması zor hem de komplikasyonları oldukça fazladır. KOAH'lı hastalarda dinamik hiperinflasyonun (DHİ) önlenmesi özellikle önemlidir çünkü DHİ, barotravma gibi mekanik ventilasyonun süresini uzatan ve kardiyovasküler kollaps veya ölüme neden olabilen önemli komplikasyonlara yol açabilir.

Dinamik Hiperinflasyon (DHİ)

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) solunum sonunda akciğer içinde kalan havanın miktarıdır. Normalde akciğerler bir sünger gibi davranarak, büzüldüklerinde genişlemek ve genişlediklerinde büzülme isterler. Solunum esnasında akciğerlerin elastik olarak içeri çökme eğilimi (elastik recoil basıncı) ile içindeki volüm dışarı atılarak akciğer volümü FRC seviyesine indirilir. Bu içerdeki havanın dışarı atılması için gerekli zaman komplians ve rezistans arasındaki ilişkiye bağlıdır. Buna zaman sabiti (time constant) denir.

Zaman sabiti: $\text{Rezistans (cmH}_2\text{O.L}^{-1}.\text{s}^{-1}) \times \text{Kopmlians (L.cmH}_2\text{O}^{-1})$

Normal değeri yaklaşık 0.5 saniyedir. Tam pasif ekshalasyon zaman sabitinin yaklaşık dört katıdır. KOAH'da yüksek hava yolu direnci ve kompliansı nedeni ile artmıştır. Hava yolu obstrüksiyonuna bağlı ciddi hava akımı kısıtlanmasında ekspirum sonunda akciğer volümü FRC seviyesine inemez ve ekspirasyon daha sonlanmadan inspiryum başlar. Sonuç olarak her nefeste içeride bir miktar hava bu şekilde hapsedilir. Bu duruma DHİ denir. Akciğer içinde kalan hacmin oluşturduğu basınca oto-pozitif ekspirum sonu basıncı (oto-PEEP) veya intrinsik PEEP (iPEEP) denir. Oto-PEEP her zaman DHİ'ye neden olmaz. Eğer ekspirum sonunda istirahat hacminde artışa (FRC seviyesinin üstünde) neden olursa DHİ'den söz edebiliriz.

Oto-PEEP ve DHİ düşünülüyorsa ventilatör üzerindeki akım-zaman eğrisinde ekspiratuar akım bazale dönmeden yeni bir inspiratuar akım başlıyor ise oto-PEEP vardır. Oto-PEEP'i ölçmenin bir diğer yolu da ekspirum sonunda akımı

durdurarak, inspirasyon başlamadan basınç trasesini gözlemektir. Eğer hastada oto-PEEP varsa basınç düştüğü bazal seviyeden oto-PEEP düzeyine kadar yükselecektir.

Ventilatör Parametreleri

KOAH'lı hastalarda IMV'a başlandığında oto-PEEP ve DHİ akılda tutulmalı ve ventilatör parametreleri buna göre belirlenmelidir. Ancak öncelikle DHİ'ü önlemek için optimum bronkodilatatör tedavi verilmelidir. Sağlanan bronkodilatasyon ile akıma karşı direnç azalacağı için ekspiryumda boşalma kolaylaşır. Aynı zamanda direnci azaltmak için var olan sekresyonlar da iyi temizlenmelidir. Mukolitik tedavi ve yeterli nemlendirme ile beraber gerekirse bronkoskopi yapılabilir.

DHİ'ü önlemek için hastaya yeterli ekspirasyon zamanı ayarlamak akciğerlerin boşalması açısından önemlidir. Ekspiratuar zaman; akım hızını attırarak veya solunum sayısını azaltarak arttırılabilir. Azalan akım formunda da ekspiratuar süre biraz daha uzundur. Yine tidal volümü de çok yüksek verirse, ekspiratuar süre uzun olsa bile volümün tümü atılamayabilir. Tidal volüm ideal kiloya 6-8 mL'yi geçmemelidir. Yani dakika ventilasyonu (f×TV) mümkün olduğunca düşük ayarlanmalıdır ki içerdeki oto-PEEP'i arttırarak hastanın ventilatörü tetiklemek için gereken eforunu arttırmamasın. Bunun klinik bulgusu genellikle kaçırılan tetiklemelerdir. Tetikleme hassasiyeti uygun şekilde ayarlansa bile bazen hastaların yorgunluğu ve kas kaybı o kadar çoktur ki ventilatörü tetiklemek ve oto-PEEP'i yenecek eforu sağlanamaz. Bu durumda uygulanan PEEP hastaya yardımcı olur. Hastanın ve ventilatörün hızı eşitlenene kadar PEEP 1-2 cmH₂O basamaklı şekilde arttırılır. Yine içerdeki oto-PEEP'i ölçerek %80'ini de verebiliriz. Daha yüksek verilirse dinamik hiperinflasyonu arttırabiliriz.

KOAH'lı hastada basınç kontrollü ventilasyon (PCV) veya volüm kontrollü ventilasyon (VCV) kullanılabilir. PCV'da hastanın talebine göre akım değişir. Ayrıca, oto-PEEP ve yeterli bronkodilatasyon sağlanamazsa tidal volüm azalır. Yeterli tidal volüm oluşacak mı kontrol etmek gerekir. VCV'da ise tidal volüm azalmaz. Ancak aşırı gerilme ve plato basıncında artma söz konusu olabilir. Hiperkapni önemli bir sorunsu plato basıncının 30 cmH₂O üzerine çıkmamasına dikkat edilerek VCV daha güvenli olabilir. Burada unutulmaması gereken bir diğer önemli nokta kronik hastalar için PaCO₂ değerini normal seviyelere değil hastanın bazal değerine düşürmek olmalıdır. KOAH'lılarda spontan solunum varlığında, solunum kas atrofisinin gelişmemesi için mümkün olduğunca parsiyel solunum modlarının kullanılması gerekir. Bu amaçla kullanılan basınç destekli ventilasyonda (PSV) inspirasyonun sonlanması akım sikluslu olduğu için hasta ile ventilatörün inspiryumu

Tablo 2. KOAH'da başlangıç ventilatör ayarları.

Mod	Asiste/kontrollü
Solunum sayısı	8-15/dakika
Volüm/basınç kontrol	Basınç/volüm
Tidal volüm	6-8 mL/ideal kilo ve plato basıncı ≤ 30 cmH ₂ O
İnspirasyon zamanı	0.6-1 saniye
PEEP	5 cmH ₂ O/oto-PEEP'i yenecek kadar
FiO ₂	≤ 0.50

sonlandırması senkronize olmalıdır. Aksi takdirde hastanın solunum iş yükü artarak aksesuar ekspiryum kaslarının aktivasyonu olur. Eğer başlangıç ventilatör ayarları (Tablo 2), hastanın solunum talebini karşılarsa genellikle minimal sedasyon ile mekanik ventilasyonun ilk 24-48 saatinde solunum kaslarını dinlendirerek tam solunum desteği önerilir. Daha sonra hızlıca weaning düşünülmelidir.

Sonuç olarak DHİ KOAH'lı hastalarda önemli bir sorundur. Nedene yönelik medikal tedavi devam ederken (optimum bronkodilatatör tedavi) mekanik ventilasyonda iki önemli müdahale ekspiryum süresinin uzatılması ve tidal volüm azaltılmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Morgan I Soffler MD, Margaret M Hayes MD and Richard M Schwartzstein MD. Respiratory Sensations in Dynamic Hyperinflation: Physiological and Clinical Applications Respiratory Care. 2017; June27:1-12.
2. James K Stoller, MD, MSPolly E Parsons, MD. Invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure complicating chronic obstructive pulmonary disease. UpToDate. Nov 22, 2016.
3. Philippe Gagnon, Jordan A Guenette, Daniel Langer and et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. International Journal of COPD 2014; 9 187-201.
4. Dean R Hess, Robert M. Kacmarek. Essentials of Mechanical Ventilation. Third Edition. Obstructive Lung Diseases Chapter 18.189-202.
5. Ward NS, Dushay KM. Clinical concise review. Mechanical ventilation of patients with chronic obstructivepulmonary disease. Crit Care Med. 2008; 36:1614-1619.





Prof. Dr. Muzaffer METİN
Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul



Op. Dr. Kemal KARAPINAR
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Göğüs Cerrahisi Servisi, İstanbul

Çocukluk Çağı Plevral Sıvılara (Plörezi) Yaklaşım

14

Plörezi, efüzyonunda eşlik edebileceği plevral inflamasyona verilen isimdir. Çocuklarda plevral efüzyonun en sık sebebi bakterial pnömonidir. Diğer sık etkenler ise; kalp hastalığı, romatolojik hastalıklar ve intratorasik metastazlardır.

Plevral sıvı paryetal plevranın kapillerinden salgılanıp, yine paryetal plevranın por ve lenfatik sistemi tarafından absorbe edilir. Normal koşullarda plevral boşlukta 4-12 mL plevral sıvı bulunabilir. Plevral inflamasyon ile plevral yüzeylerin permeabilitesi artar veya lenfatik obstrüksiyon gelişebilir, her iki durumda da plevral boşlukta proteinden zengin sıvı birikimi artar.

Plevral infalmsiyon üçe ayrılır.

1. Kuru (plastik) plörezi
2. Serofibrinöz plörezi
3. Ampiyem

1. Kuru (Plastik) Plörezi

Çocuklarda sıklıkla bakteriyel ya da viral pulmoner enfeksiyonlara yada akut üst solunum yolu enfeksiyonlarına sekonder oluşabilir. Bu sık etkenler yanında tüberküloz ya da akut romatizmal ateş gibi hastalılarda da oluşabilir.

Süreç sıklıkla visseral plevrada sınırlıdır ve oluşan düşük miktarda sarı seröz sıvının plevral yüzeyler arasında yapışıklık oluşmasıyla sonlanır. Tüberküloz gibi hastalılarda plevra kalınlaşır ve hızla yapışıklık gelişir. Fibrin bazen akciğerin ekspansiyonunu engelleyecek miktarda plevrada birikir ve fibrotoraks oluşur.

Plöreziye lokalize ağrı asıl semptomdur. Derin inspirasyon, öksürme ya da ıkınma ile artar, nadiren solunumdan pek etkilenmeyen künt ağrı olabilir. Çocuk genelde inspirasyondan etkilenen plöretik ağrı nedeniyle solunumunu yüzeyselleştirir. Plöretik ağrı, göğüs duvarına lokalize, buradan sırta yada kola yayılan bir ağrıdır.

Travmayı dışlamak için hastanın posterior-anterior ve yan grafisinin, erken çocukluk çağında ise toraks USG'nin görülmesi ve hemogramının değerlendirilmesi bu tür ağrılarda şarttır. Hastalığın erken döneminde solunumla birlikte etkilenen yerde oskultasyonla sürtünme sesi duyulabilir, ilerleyen dönemde ise plevra kalınlaşır ve solunum sesi azalacak ve perküsyonla matite alınacaktır. Plörezi nadiren asemptomatik olur, kronik plörezi ise kendini atelektazi, akciğer absesi, konnektif doku hastalığı ya da tüberküloz şeklinde gösterir. Plevral efüzyon lokule yada yaygın olabilirken (Resim 1,2) grafilerde görülemeyip sadece USG ile de tespit edilebilir (Resim 3).



Resim 1. Pediatrik PAAG lokule efüzyon.

Plevral sıvı, fizik muayene ya da radyolojik incelemeler ile bulunamazsa USG eşliğinde iğne ile örneklenebilir. Çocuklarda sıklıkla akut bakteriyel pnömoni nedeniyle oluşabilen bu sıvının etiolojisinde mutlaka tüberküloz da araştırılmalıdır.

Plastik plörezinin altta yatan hastalığına yönelik tedavi yapılmalıdır.

2. Serofibrinöz Plörezi

Seröfibrinöz plörezi, plevral alandan torasentez ile fibrinöz aspirasyon yapılması veya aspirasyon seröz olsa bile eksuda vafında olması şeklinde tanımlanabilir. En sık sebepler pulmoner enfeksiyon, abdomen yada mediasteninin inflamasyonu iken nadiren konnektif doku hastalığı (lupus eritramatozus), periarterit, romotoid artirit ve malignitelerde olabilir. Tümöral plörezi sıklıkla hemorajiktir.

Parapnömik efüzyon tespit edildikten sonra ilk yapılacak şey sıvının yapısını ortaya koymak olmalıdır. USG ya da radyografi ile; sıvı pozisyonel yer değiştiriyorsa, solid komponenti yoksa pü olduğuna dair bir bulgu yoksa yapılacak müdahaleyi sıvının miktarı ve semptomlar belirler. Sıvı miktarını sınıflamak çoğu zaman zordur. Dekübit pozisyonda çekilen filmlerde genelde < 1 cm kalınlığında olan sıvı minimal, 1-2 cm arasında ılımlı, > 2 cm kalınlığında olan sıvı ise masif efüzyon olarak tanımlanır.

Minimal ve ılımlı efüzyonun çoğu kez drene edilmesine gerek olmadan medikal tedaviye yanıt vermesine rağmen hastanın semptomları çok önemlidir. Genel düşünlük hali, taşipne ve oksijen ihtiyacının artması önemli bulgulardır. Yapılan bir çalışmada uzun hastanede yatış süresinde sebat eden efüzyona müdahale edilme olasılığını arttırdığını göstermiştir.

Drenaj endikasyonu konulan olgularda iki yol izlenebilir. Birincisi USG altında tekrarlayan iğne aspirasyonu, diğeri ise tüp toakostomidir. Torakostomiye tolere edemeyecek erken çocukluk yaş grubunda tekrarlayan aspirasyon, tolere edebilen genç çocuk yaş grubunda ise tüp torakostominin daha yararlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.

Seröfibrinöz plözünün bulguları steril plörezi ile karışabilir. Plevral sıvının artmasıyla plöretik ağrı artabilir. Hastalık, düşük miktarda sıvı varlığında asemptomatik olabilirken sıvı koleksiyonu arttıkça öksürük, dispne, çekilme, taşipne, ortopne ya



Resim 2. Pediatrik PAAG yaygın efüzyon.



Resim 3. Pediatrik USG'da plevral efüzyon.

da siyanoz gelişebilir. Fizik muayene bulguları sıvıya bağlı gelişir. Sıvının olduğu tarafta vibrasyon torasikte azalma, perküsyonda matide de artma, oskültasyonda erken dönemde sürtünme, ilerleyen dönemde solunum sesinde azalma duyulur. Ek olarak pnömonide var ise oskültasyonda kaba ral ve ronkuste duyulur. Süt çocukluğu döneminde bulgular bu kadar net değildir, sadece solunum seslerinin azalmasıyla karakterize bronşial solunum sesleri duyulabilir. Sıvı loküle değilse pozisyonla birlikte semptomlar değişebilir, masifse mediastinal şift bulguları tabloya eklenebilir. Genel durumu orta, toraksta sıvısı olan bir çocukta anamnezde olmasa dahi daha önce anlatıldığı gibi travma mutlaka ekarte edilmelidir.

Radyografide akciğerde homojen dansite artışı görünür. Minimal sıvı varlığında; kostafrenik ya da kostadiafragmatik alanda küntleşme, ya da fissürde ayrışma görülür. Ayakta grafinin yanında supin ya da dekübit pozisyonda tekrarlanması sıvının tanımlanmasında faydalı olabilir. USG özellikle lokulasyon varlığında ve torasentezde rehber olması açısından yararlıdır. Sıvının örneklenmesi transuda-eksuda ayırımında ve exudanın tipini belirlemede esastır.

Alınan sıvının analizi;

1. Biyokimya: pH, LDH, protein, albumin, glukoz, dansite,
2. Mikrobiyoloji: Gram boyama, hücre sayısı, bakteri, mantar ve tüberküloz kültürü
3. Sitolojik inceleme

Eksuda kriterleri: Aşağıdaki maddelerden birinin olması yeterlidir.

1. Serum Protein > 3.0 g/dL iken, plevra/serum protein > 0.5
2. Plevral LDH > 200 IU/L
3. Plevra/serum LDH > 0.6

Serofibrinöz plörezi berrak ya da bulanık görülebilir. Direk bakıda lokosit görülebilirken nadiren eritrosit bulunur. Gram boyamada bakteri nadir görülürken asit-fast boyamada tüberküloz basili yakalanabilir.

Plevral mayinin pH değeri yön gösterici olabilir. pH < 7.20 olduğu durumlarda eksuda olabileceğini gösterir. Bu hastalarda sistemik asidoz varlığında plevral pH'ın tanıdaki değerliliği düşüktür. Plevra glukoz < 60 mg/dL olduğu durumlarda malignite, romatoid hastalıklar veya tüberkülozdan şüphelenmek gerekir.

Torasentez yapılarak sadece inspeksiyon bulgusuyla bazı hastalıkların ayırıcı tanısı yapılabilir;

1. Hidrotoraks
2. Serofibrinöz plörezi
3. Ampiyem
4. Hemotoraks
5. Şilotoraks

Masif efüzyon varlığında kliğini düzeltmek için drenaj yapılabilir. Diagnostik torasentez sırasında hem geniş ayırıcı tanı seçeneklerini aydınlatmak, hem de teropatik amaçla maksimum düzeyde sıvı aspire edilmesi önerilir. Ancak 1 L'in üzerindeki sıvı drenajının hızlı yapılması halinde reekspansiyon ödemi görülme olasılığı yüksektir. Çocucuğun farklı yaş grubunda toraks hacminin çok farklı olabileceği göz önünde bulundurulacak olursa maksimum drenaj miktarının klinik deneyime göre yapılması tercih edilmelidir.

Miktarın yanında asıl önemli kriter yavaş drenaj olmasıdır. Altta yatan hastalık tedavi edildiği takdirde, özellikle solunum yetmezliği bulgusu yoksa drenaj gereksizdir. Torasentezler sırasında pnömotoraks görülmesi sık görülen bir komplikasyondur. Bu yüzden seri torasentezlerin birbirine yakın yerlerden ve USG eşliğinde yapılması pnömotoraks olasılığı azaltır. Pnömotoraksın tedavisi tüp torakostomi ve kapalı sualtı drenajdır.

Büyük çocuk grubunda parapnömonik efüzyondan şüphelendiği durumlarda, plevral pH < 7.20 ve glukoz < 50 mg/dL ise drenaj endikasyonu vardır. Eğer sıvı pürü-

lan ise ile tetkike gerek duyulmadan drenaj endikasyonu varken, bazen VATS ile delokulasyondan dramatik yanıt görülür.

Serofibrinöz plörezi, bakteriyel pnömoninin tedavisi ile hızla yok olur. Sıvının kalıcı olması tüberküloz, konnektif doku hastalığı ya da uzun dönemde maligniteyi akla getirmelidir. Sıvı regrese olsa dahi plevral boşlukta fonksiyonel bozukluk yaratmayan yapışıklıklar bırakabilir. Plevral kalınlaşma görülebilir, aylar içinde regrese olur ve genelde kaybolur.

3. Ampiyem (Pürülan Plörezi)

Ampiyem, toraks boşluğunda pü birikmesidir. Gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla sebep pnömonidir (*S. pneumonia* ve *S. aureus*). Travma, toraks cerrahisi ve akciğer absesinin rüptürü daha nadir görülen, ancak önemli sebeplerdendir.

Ampiyemin üç safhası vardır;

a. Eksudatif dönem: Plevral yüzey fibrin tabaka ile örtülmüştür.

b. Fibrinopürülan dönem: Plevral aralıkta multilokulasyon ve paryetal plevrada kalınlaşma

c. Organizasyon dönemi: Oluşan lokulasyonların duvarları kalınlaşır ve abseleşir. Visseral plevrada kalınlaşır, akciğeri hapsedip ekspansiyonunu engelleyebilir.

Hastalar genelde bakteriyel pnömoni kliniği ile gelirler. Radyolojide yine plevral efüzyon vardır, ancak medias-tinal şift yapmış bir plevral efüzyonda şiftin pozisyonel olarak kaybolması lokule ampiyemin önemli bir radyolojik göstergesidir. Stafilokoksik ampiyemde sıklıkla

püyopnömotoraks görülür. Torasentezle pü aspire edilerek tanı konulur. Daha öncede anlatıldığı gibi alınabildiği kadar yüksek miktarda miktar sıvı aspire edilip gerekli tetkikler istenmelidir. Eğer sıvı ampiyemse; pH < 7.20, Gram-boyamada bakteri ve nötrofil > 10⁵ / µL şeklindedir.

Tedavinin amacı plevral sıvının yeniden steril edilmesi ve akciğer fonksiyonlarının düzeltilmesidir. Asıl tedavi drenaj ve spesifik antibiyoterapidir. Hasta çocuk olduğu için ideal dreaj seviyesinin tespiti için USG ile işaretleme yapılabilir. Tek seferde tüptoskostomi ve kapalı su-altı drenajı uygulanır, eksudatif safhadaysa en az iki haftalık spesifik antiyoterapi ile kür sağlanabilir. Drenaj yapıldıktan bir gün sonra çekilen radyografide lokulasyonlar yada drenaj öncesi USG'de multilokulasyonlar görülürse fibrinopürülan safhada olduğu anlaşılan hastaya drenaja ek olarak fibrinolitik tedavi fayda sağlayabilir. Antibiyoterapi, drenaj yada fibrinolitik tedaviyle 48-72 saattir kliniği kontrol edilemeyen hastalarda VATS ile delokulasyon, dekortikasyon yapılmalıdır. Hastalarda dramatik iyileşme görülür. Pnömosel tespit edilirse aspirasyon yada cerrahiden kaçınmak gereklidir, çünkü bunlar rüptüre olabilir. Pnömoseller genelde spontan regrese olduğundan solunum depresyonu yapmıyor ya da sekonder enfeksiyona sebep olmuyorsa tedavi edilmesine gerek yoktur.

Uzun dönemde ampiyemin prognozu mükemmeldir. Cerrahi olsun ya da olmasın uzun dönemde solunum fonksiyonlarının restriksiyonu nadir görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kelly MS, Sandora TJ. Community-Acquired Pnömoni. Ch: 400, pp 2088-2094. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF (editors). Nelson Textbook of Pediatrics 20th, 2016. Elsevier Inc.
2. Winnie GB, Lossef SV. Pleurisy, Pleural Effusions, and Empyema. Ch: 410, pp 2131-2135. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF (editors). Nelson Textbook of Pediatrics 20th, 2016. Elsevier Inc.
3. Carter E, Waldhausen J, Zhang W, Hoffman L, Redding G. Management of children with empyema: Pleural drainage is not always necessary. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:475-80.
4. Soares P, Barreira J, Pissarra S, Nunes T et al. Pediatric parapneumonic pleural effusions: Experience in a university central hospital. *Rev Port Pneumol.* 2009;15: 241-59.
5. Shoseyov D, Bibi H, Shatzberg G, Klar A et al. Short-term course and outcome of treatments of pleural empyema in pediatric patients: Repeated ultrasound-guided needle thoracocentesis vs chest tube drainage. *Chest* 2002;121:836-40.
6. Dorman RM, Vali K, Rothstein DH. Trends in treatment of infectious parapneumonic effusions in U.S. children's hospitals, 2004-2014. *J Pediatr Surg.* 2016.02.047.



Doç Dr. Bünyamin SERTOĞULLARINDAN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Prokalsitonin ve Pnömoni

Son yıllarda prokalsitoninin pnömoni olgularında bakteriyel etken tahmininde, antibiyoterapi düzenlenmesi ve kesilmesinde kullanımına dair sık çalışmalar bildirilmektedir. Bu konu özellikle toplum kökenli pnömonilerle ilişkili olarak güncel çalışmaların ışığında değerlendirilecektir.

Prokalsitonin kalsitoninin bir peptid ön hormonudur. Normal şartlarda tiroid C hücrelerinden hiperkalsemiye bir yanıt olarak veya tiroid medüller karsinomda salgınmaktadır. Bunun yanında bakteriyel enfeksiyonlarda prokalsitonin salınımı artmaktayken, viral enfeksiyonlar ise prokalsitonin salınımında azalmaya yol açmaktadırlar. Bu durum bakteriyel enfeksiyonların tahmini ve antibiyoterapi başlangıç ve kesme kararının verilmesinde bir araç olmasına yol açmıştır. Prokalsitonin düzeyleri üç-dört saat gibi kısa sürede saptanabilir düzeye ulaşmakta ve 6-24 saatte pik düzeye erişmektedir. Yine Noninfeksiyöz inflamatuvar durumlardan polimyalji, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, poliarteritis nodosa, SLE, gut ve temporal arteritte prokalsitonin artışı izlenmemiştir. Ağır yanık ve majör cerrahi gibi masif travmalarda geçici düzey artışı olabileceği bildirilmiştir.

Pnömoni tanısı klinik bulguların radyolojik infiltrasyonla desteklendiği durumlarda konulmakta ve antibiyoterapi başlanmaktadır. Akciğer ödemi gibi pnömoniyi taklid edebilen durumlar, viral ve bakteri dışı diğer etkenlerde pnömoniye yol açarak ayırıcı tanı gerektirmektedir. Prokalsitonin toplum kökenli pnömoni düşünülen olgularda antibiyoterapi başlanması için birçok kez çalışılmıştır ve çalışılmaya devam edilmektedir. Çalışmalarda bu amaç için oldukça faydalı bulunmasına rağmen diğer veriler birlikte kullanılmalı ve hekimin klinik kararı son aşama olmalıdır. Bunun yanında bakteriyel ve viral etken ayırımında belirlenmiş net bir prokalsitonin sınırı henüz tanımlanmamıştır ve merkezler arasında sınır değerlerin kullanımında farklılıklarla mevcuttur. Genel yaklaşım olarak çalışmalar 0.1 µg/L'dan daha düşük prokalsitonin düzeyleri için antibiyoterapi başlanmamasını, 0.25 µg/L'den daha yüksek düzeyler için antibiyoterapi başlanmasını kuvvetle önermektedir (Tablo 1). Bu önerilere uyulması durumunda doğru karar oranını %83 olarak bildirmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan olgularda antibiyotik ihtiyacının belirlenmesinde prokalsitonin kullanılması daha az antibiyoterapi kullanılmasıyla sonuçlandırıldığı bildirilmiştir. Bunun yanında Cuquemelle ve arkadaşları 2009 H1N1 pandemisi olgularını retrospektif olarak incelemeleri sonucu influenza salgınları döneminde viral pnömoni olgularında bakteriyel super enfeksiyon varlığının 0.8 µg/L ve daha yüksek prokalsitonin düzeyiyle ilişkili bulmuşlardır. Bu durum muhtemele eşlik eden diğer anormalliklerle iliş-

Tablo 1. Pnömoni olgularında prokalsitonin kullanımı.

< 0.01	Kesinlikle Antibiyotik kullanma
< 0.1	Antibiyotik kullanma
> 0.25	Antibiyotik başlamayı düşün
> 0.5	Kesinlikle antibiyotik kullan

kili olmalıdır. Fakat hekimleri bu tür olgularda prokalsiton kellanımında daha dikkatli olmaya yönlendirmelidir.

Prokalsitonin antibiyoterapi sonlandırılmasında da oldukça etkili bulunmuştur. Bir cochrane meta analizi değerlendirdiği 14 çalışma ve yarısı pnömoni olgularından oluşan akut solunum yolu enfeksiyon olgularında prokalsitonin rehberliğinin, poliklinik ve acil birimi gibi tüm tedavi başlanma birimlerinde, mortalite artışı ve tedavi yetmezliğine yol açmadan daha az antibiyotik kullanımı (ortalama sekiz gün ve dört gün) ile ilişkili bulunmuştur. Prokalsitonin bakteriyel replikasyonla ilişkisi nedeni ile antibiyotik tedavisinin sonlandırılması kararını da kolaylaştırabilir. Çalışmalar prokalsitonin düzeyinin pnömoni şiddeti ile korele olduğuna işaret etmektedir. Yine pnömoni olgularında ölümle sonuçlanan olgularda zamanla prokalsitonin düzeylerinde artış ve kür olgularında azalma bildirmiştir. Yine astım kistik fibrozis KOAH gibi akciğer hastalığı bulunan olgularında alt solunum yolu enfeksiyon şüphesi durumunda prokalsitonin kullanımı antibiyotik kullanımını azalttığı bildirilmiştir.

Bir gerçek yaşam çalışmasında prokalsitonine dayalı tedavi algoritması kullanım oranı %68 bulunmuştur. Alt solunum yolu enfeksiyonu olgularında prokalsitonin kullanılan ve kullanamayan merkezlerde antibiyotik kullanım

oranları değerlendirildiğinde prokalsitonin kullanılan merkezlerde daha kısa süre antibiyoterapi verildiği bildirilmiştir.

Yoğun bakım gerektiren toplum kökenli pnömoni olgularında; hızlı tanı testleri ile etken veya etkenlerin tespit oranı %70 ve daha yüksek oranda saptandığı, bu olgularda 0.25 µg/L'den daha düşük PCT değerleri saptanması halinde invaziv bakteriyel enfeksiyon ihtimalinin %5 veya daha düşük olduğu, prokalsitonin saptanan etkenlerin kolonizasyon veya invazyon ayırımında yardımcı olabileceği, şok tablosundaki olgularda yüksek prokalsitonin değerlerinin etken ayırımı yapmasının zor olduğu, fakat düşük düzeylerin bakteriyel bir etken varlığını %95 elimine ettiği bildirilmiştir.

Bu çalışmalar göstermektedir ki prokalsitonin düzeyleri bakteriyel etken ayırımında yardımcıdır, antibiyoterapi başlanmasında yol göstericidir, antibiyotik kullanımını azaltır, pnömoni şiddetini ve survi durumunu tahmin edebilir. Daha öncede belirttiğimiz gibi hiç şüphesizki prokalsitonin diğer verilerle birlikte değerlendirilmeli ve antibiyotik başlanma ve sonlandırma kararı klinik bir karar olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. B Upadhyay S, Niederman MS Biomarkers: What is their benefit in the identification of infection, severity assessment, and Infect Dis Clin North Am 2013; 27: 19-31.
2. B Gilbert DN Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. Clin Infect Dis 2011; 52 (Suppl 4): 346.
3. Anurag Markanday. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians Open Forum Infect Dis. 2015 Sep; 2(3): ofv098. Published online 2015 Jul 3. doi: 10.1093/ofid/ofv098
4. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1512.
5. Gilbert DN Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. J Clin Microbiol 2010; 48: 2325. 3.
6. Self WH, Balk RA, Grijalva CG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Waterer GW, Courtney DM, Bramley AM, Trabue C, Fakhran S, Blaschke AJ, Jain S, Edwards KM, Wunderink RG Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis 2017; 65: 183
7. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004; 363: 600.
8. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 84. Epub 2006 Apr 7.
9. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. ProHOSP Study Group Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. JAMA 2009; 302: 1059.
11. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bhatnagar N, Bucher HC, Briel M Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2012.
12. Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Hernández I Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. Chest 2005; 128: 2223.
13. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2006; 32: 469. Epub 2006 Feb 14.
14. Gilbert DN Role of Procalcitonin in the Management of Infected Patients in the Intensive Care Unit. Infect Dis Clin North Am 2017; 31: 435-53.



Prof. Dr. Meral GÜLHAN
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum

Rastlantısal Pulmoner Nodüllere Yaklaşım: Fleischner 2017 Güncellemesi

20

Günümüzde, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanımının artmasına bağlı olarak daha sık karşılaştığımız rastlantısal pulmoner nodüller, malign olma riski taşıdıkları için bizlerde ve hastalarımızda stres unsuru oluşturan önemli bir klinik sorundur. Özellikle milimetrik nodüller ve subsolid nodüller, pozitron emisyon tomografi (PET)-BT ve transtorasik biyopsi gibi yöntemlerle kesin tanı imkanı olmadığı için yaklaşımda daha zorlanılan olgulardır. Bu olgulara takip amaçlı gereksiz sayı ve sıklıkta yapılan toraks BT tetkiki radyasyon riski ve maliyet gibi sorunları da beraberinde getirmektedir. Uluslararası, multidisipliner, torasik radyoloji derneği "Fleischner", milimetrik nodüllere yaklaşım ile ilgili olarak 2005, subsolid nodüllere yaklaşım için de 2013 yılında iki ayrı rehber yayınlamıştır. Bu rehberler takibi zor olgularımıza yaklaşımda biz klinisyenlere yol gösterici olmuştur. Aynı dernek tarafından, gereksiz BT tetkiki ve takibini daha da azaltmak amacıyla, Temmuz 2017 tarihinde, bilgisayarlı tomografi ile tesbit edilen tüm rastlantısal nodüllere yaklaşım ile ilgili olarak rehberde güncelleme yapılmıştır. Son dekatta peşpeşe sonuçları açıklanan düşük doz BT çalışmaları doğrultusunda, pulmoner nodüllerin malignite olasılığı ile ilgili önemli yeni veriler edinilmiş olması rehberi yenileme gereği olarak belirtilmiştir.

Bu rehberde sunulan öneriler her pulmoner nodüllü olguyu kapsamamaktadır. Önerildiği grup > 35 yaş, BT'de saptanan rastlantısal nodüllü olgularla sınırlıdır. Daha genç olgularda malignite olasılığı düşük olduğu için vaka bazlı kararlar alınmasının uygun olduğu belirtilmektedir. İmmüsuprese ya da primer kanseri olan olgular da önerilmeyen gruplardır. Akciğer kanseri taraması yapılan riskli olgularda saptanan nodüllere yaklaşımda ise 2015 yılında yayınlanan "American College of Radiology Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS)" rehberi önerilmektedir.

Aşağıda sırasıyla, yeni rehberde yer alan genel önerilere, iki ayrı tablo halinde solid ve subsolid nodülleri takip için yapılan özel önerilere yer verilecek (Tablo 1,2) ve bir önceki rehberde göre nelerin değiştiği özetlenecektir.

Genel önerilerde iki nokta vurgulanmaktadır. Bunlar erişkinlere çekilen tüm BT'lerin ince kesit olması (< 1.5 mm, ideal 1 mm) ve koronal kesitlerle birlikte sagittal kesitlerin rekonstruksiyon görüntülerinin değerlendirilmesidir. Kalın kesit

Tablo 1. Rastlantısal solid nodüllere yaklaşım.				
Nodül tipi / büyüklüğü*	< 6 mm (100 mm ³)	6-8 mm (250 mm ³)	> 8 mm (> 250 mm ³)	Yorumlar
Tek				
Düşük risk**	Rutin takip gereksiz.	6-12. aylarda ilk BT kontrolü, 18-24. aylarda tekrar BT için değerlendir.	3 ay sonra BT kontrolü, PET-BT ya da doku örneği veya birlikte kullanımı açısından değerlendir.	Düşük riskli olgularda, < 6 mm nodüllerde rutin takip gerekmez.
Yüksek risk**	12. ayda BT opsiyonel.	6-12. aylarda ilk BT, 18-24. aylarda 2. BT kontrolü.	3 ay sonra BT kontrolü, PET-BT, doku örneği veya birlikte kullanımı açısından değerlendir.	Nodül morfolojisi yüksek şüpheli ya da üst lobda ise 1 yıl sonra kontrol BT.
Multiple				
Düşük risk**	Rutin takip gereksiz.	3-6. aylarda ilk BT, 18-24. aylarda tekrar BT için değerlendir.	3-6. aylarda ilk BT, 18-24. aylarda tekrar BT için değerlendir.	En şüpheli nodüle göre takip. Takip aralığı büyüklük ve riske göre değişebilir.
Yüksek risk**	12. ayda BT opsiyonel.	3-6. aylarda BT, 18-24. aylarda tekrar BT için değerlendir.	3-6. aylarda, sonra 18-24. aylarda BT.	En şüpheli nodüle göre takip. Takip aralığı büyüklük ve riske göre değişebilir.
* Ölçümler kısa ve uzun aksların ortalaması. ** Tüm risk faktörleri gözeticilerle malignite riski.				

Tablo 2. Rastlantısal subsolid nodüller yaklaşım.			
Nodül tipi / büyüklüğü*	< 6 mm (100 mm ³)	≥ 6 mm (100 mm ³)	Yorum
Tek			
Saf buzlu cam	Rutin takip gereksiz.	6-12. aylarda BT, sebat ediyor ise 5 yıla kadar her 2 yılda bir BT.	< 6 mm, bazı şüpheli nodülleri 2. ve 4. yıllarda takip için değerlendir. Solid komponent eklenir ya da büyürse rezeksiyon için değerlendir.
Part solid	Rutin takip gereksiz.	3-6. aylarda BT, sebat ediyor mu? Değişmemiş ve solid içerik < 6 mm ise 5 yıl dolana kadar yıllık BT.	Pratikte partsolid nodüller ≥ 6 mm olana kadar ayırt edilemez. < 6 mm olduğunda takibe gerek yoktur. Sebat eden solid içeriği ≥ 6 mm olan nodüller yüksek şüphelidir.
Multiple	3-6. aylarda BT, stabil ise 2. ve 4. yıllarda BT için değerlendir.	3-6. aylarda BT. Sonraki değerlendirme en şüpheli nodüle göre.	Multiple < 6 mm saf buzlu cam nodüller genellikle benignedir (enfeksiyon). Yüksek riskli seçilmiş olgularda 2. ve 4. yıllarda takip için değerlendir.
* Ölçümler kısa ve uzun aksların ortalaması.			

çekimde nodüllerin büyüklük ve içeriğinin (yağ, kalsifikasyon) doğru görüntülenemeyeceği, koronal ve sagittal kesitlerin birlikte değerlendirilmesinin skar ve nodül ayırımı yapmada yardımcı olacağı belirtilmiştir.

Solid nodüllü olgulara yaklaşımda olgunun klinik ve radyolojik özelliklerine göre malignite riskinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Risk faktörleri; nodül büyüklüğünün yanı sıra, irregüler ya da spiküler kenar düzeni, üst lob lokalizasyonu, multiple nodüllerde toplam sayı (beşten fazla nodül varlığında malign olma riski daha düşük), malign büyüme hızı, amfizem ve fibrosis varlığı, ileri yaş, kadın cinsiyet (buzlu cam lezyonlarda), pozitif aile öyküsü, sigara ve diğer inhale karsinojenlere maruziyet olarak belirtilmektedir. "American College of Chest Physicians (ACCP)" tarafından önerilen risk olasılığının kullanılması önerilmekte, buna göre; ağır sigara tüketimi, ileri yaş, irregüler ya da spiküler kontürlü nodül, üst lob lokalizasyonu yüksek risk (> %65 malignite riski), genç yaş, sigara içmiyor olmak, küçük ve düzgün kenarlı nodül, üst lob dışı lokalizasyon düşük risk (< %5 malignite riski) ile ilişkili özellikler olarak tanımlanmaktadır.

Önceki rehberlere göre nelerin değiştiğine bakıldığında; solid nodüller için 2005 rehberinde yer

alan nodül büyüklüğü minimum eşik değeri 5 mm'den 6 mm'ye çıkarıldığı görülmektedir. Ayrıca stabil nodüllerde daha az sayıda takip önerilmektedir. < 6 mm nodülde yüksek riskli olgularda bile malignite olasılığı < %1 olduğundan düşük riskte takip gereksiz bulunmuştur. Yüksek riskte ise nodül özellikleri ve üst lob yerleşimi gibi şüpheli durumlarda kontrol BT opsiyonel bırakılmıştır. 6-8 mm nodüllerde risk düşüğe malignite olasılığı düşük olduğu için her olguda iki yıl takibe gerek olmadığı belirtilmiş sadece şüpheli durumlarda ikinci kontrol önerilmiştir. Yüksek risklilerde ise ilki 6-12. aylarda olmak üzere toplam iki kez BT kontrolü önerilmektedir.

Adeno kanserlerin preinvazif ya da minimal invazif lezyonları olma olasılığı taşıyan ve yavaş büyüyen subsolid nodüllerde ise 2013 yılı rehberine göre ilk kontrole kadar geçen süre uzatılmış, toplam takip süresi ise üç yıldan beş yıla çıkarılmıştır.

Sonuç olarak yeni revizyon, güncel bilgiler ışığında, radyasyon riskini ve maliyeti azaltmaya yönelik daha az agresif bir yaklaşım önermektedir. Uzun süre geçerliliğini koruması umulmakla birlikte, görüntüleme yöntemlerinde yaşanan gelişmeler ve nodüllerin doğal seyri konusunda elde edilen yeni bilgiler doğrultusunda tekrar revizyon kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

1. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237: 395-400.
2. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Mo Goo J, Macchiarini P, et al. Recommendations for the Management of Subsolid Pulmonary Nodules Detected at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013; 266: 304-17.
3. MacMahon H, Naidich DP, Mo Goo J, et al. Guidelines for Management Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284: 228-43.





Doç. Dr. Ceyda ANAR
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma
Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

Pulmoner Tromboembolide Yeni Antikoagülanlar mı? Warfarin mi?

Antikoagülanlar derin ventrombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve bu iki hastalığın ortak adlandırılması olan venöz tromboemboli (VTE) tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Akut VTE saptanan hastalar sıklıkla benzer mortalite, nüks VTE ve majör kanama oranlarına sahip fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya fondaparinux ile tedavi edilmektedir. Kanıtlanmış etkisi ile beraber 60 yıllık dostumuz olan warfarin; farmakolojik olarak çok sayıda besin ve ilaçla etkileşmesi, dar tedavi aralığında tutabilmek için uluslararası normalize protrombin zaman oranı (INR) takipli doz düzenlemesi gerektirmesi nedeni ile kullanılması zor bir ilaçtır. Bu nedenle tedavi doz aralığı izlemi gerektirmeyecek, ilaç-besin etkileşimi en az düzeyde tutulacak ama en az warfarin kadar etkili olacak yeni oral antikoagülan (YOAK)'lar, tedavi klavuzlarında ve günlük pratik uygulamalarda yerlerini almışlardır. Bunlar vitamin K antagonisti olan warfarinin aksine direkt faktör IIa (trombin) inhibitörü olan dabigatran eteksilat ve direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban ve endoksabandır.

Farmakodinamik Özellikler

Yeni oral antikoagülanların etki mekanizmasının warfarin ile aynı olmaması klinik kullanımda bazı farklılıklara neden olmaktadır (Tablo 1). Yeni ajanlar etkilerini doğrudan trombin ya da faktör Xa üzerinden gösterirken, warfarinin, vitamin K bağımlı faktörlerin etkilerini azaltması dolaylıdır. Bu nedenle ilaçlar arasında farklı farmakodinamik özellikler ortaya çıkmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Warfarin ve yeni oral antikoagülanların klinik farmakolojik özellikleri.

Özellik	Warfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Endoksaban
Mekanizma	Vit K epoksitredüktaz	Faktör IIa	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa
Ön ilaç	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Biyoyarlanım (%)	> 95	6,5	> 80	50	45
Metabolizması	Karaciğer CYP3A4	Karaciğer, P-gp	Karaciğer, CYP3A4, P-gp	Karaciğer, CYP3A4, Pgp	Karaciğer CYP3A4
Plazma proteinine bağlanma (saat)	97	34-35	92-95	87	%40-59
Yarı ömrü (%)	40	12-17	5-9	10-14	5-11
Eliminasyonu	%92 renal	%80 renal %20 hepatik	%33 renal %33 hepatik %33 inaktif	%27 renal %73 hepatik	%35 renal %65 hepatik
İlaç etkileşimi	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4	P-gp indükleyiciler/inhibitörleri	CYP3A4 ve P-gp indükleyiciler/inhibitörleri	CYP3A4 ve P-gp indükleyiciler/inhibitörleri	CYP3A4 ve P-gp indükleyiciler/inhibitörleri
Diyet etkileşimi	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
Doz	Değişken	Sabit	Sabit	Sabit	Sabit
Monitörizasyon	INR	Gerek yok	Gerek yok	Gerek yok	Gerek yok
Kesildikten sonra etki süresi	Uzun	Kısa	Kısa	Kısa	Kısa
Antidotu	Vit K	İdaruzimab*	Adnexasanet alfa*	Adnexasanet alfa*	Adnexasanet alfa*
Hemodiyaliz ile eliminasyonu	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır

CYP: Sitokrom, INR: Uluslararası normalizasyon oranı, * Ülkemizde yok.

Rivaroksaban ve apiksaban doğrudan oral faktör Xa inhibitörleridir. Aktif ilaç olmaları nedeni ile biyoyarlanımları yüksektir (> %50) ve ağızdan alımlarından bir-üç saat sonra plazma zirve seviyesine ulaşırlar. Doğrudan oral trombin inhibitörü olan dabigatran ise bir ön ilaç olup, plazma esterazlar tarafından aktifleştirilmektedir ve bu yüzden biyoyarlanımı düşüktür (%6,5). Ancak ilacın emiliminin artması için eklenen tartarik asit sayesinde başlangıç etkisi hızlıdır ve plazma zirve süreleri diğer yeni ajanlarla benzerdir. Bu ilaçların aksine warfarinin

yeterli antikoagülan etkinliği için birkaç güne ihtiyaç vardır. Bu nedenle pıhtılaşma riskinin yüksek olduğu durumlarda ya da aktif trombotik olay varlığında, warfarinin etkin düzeyi sağlanıncaya kadar, parenteral antikoagülanlarla birlikte kullanılması gerekir. Buna karşın YOAK'ların hızlı başlangıç etkinlikleri nedeni ile böyle bir uygulamaya ihtiyaçları yoktur.

Tüm YOAK'ların aktif formlarının bir kısmı böbrek yolu ile vücuttan atılır. Ancak böbrekten atılım oranları ilaçlar arasında farklılık göstermektedir. Dabigatranın %80'i, rivaroksabanın üçte biri, apiksabanın ise dörtte biri değişmeden böbrekler tarafından vücuttan temizlenmektedir. Bu nedenle başta dabigatran olmak üzere, tüm YOAK'ların ciddi böbrek yetersizliği varlığında (kreatinin klirens < 30 mL/dakika) vücutta birikimi söz konusudur ve kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Warfarinin ise sadece inaktif metabolitleri böbrekten atıldığı için, böbrek yetersizliği bir sorun teşkil etmemektedir.

İlaç Etkileşimi

Birçok ilaç, diyetle alınan vitamin K miktarı ve sık görülen genetik polimorfizmler, warfarinin metabolizmasını ve farmakodinamiğini etkileyerek etkin doz ihtiyacını değiştirmektedir. Bu durum terapötik etkinliğin takibi için sık laboratuvar koagülasyon izlemi ile doz titrasyonu yapılmasına yol açmaktadır. Buna karşın yeni an-

tikoagülanların bilinen çok az ilaç etkileşimi olması ve vitamin K ile etkileşimi olmaması nedeni ile böyle bir izleme ihtiyaç yoktur ve sabit dozda hiçbir laboratuvar takibi yapılmadan kullanılabilirler. Tablo 2'de bu ilaçların klinik pratikte kullanılan bazı ilaçlarla etkileşimi verilmiştir. Dikkat edileceği gibi dronedaron ile dabigatran; konazoller, HIVproteaz inhibitörleri ile tüm fenitoin, fenobarbital ile dabigatran ve apiksabanın kullanımı önerilmemektedir. Takrolimus ve siklosporinile YO-AK'ların birlikte kullanımına dair veri bulunmamaktadır.

Yiyeceklerin rivaroksaban emilimi ve biyoyararlanımı üzerine olumlu etkisi mevcuttur, bu nedenle rivaroksabanın yiyeceklerle alınımı önerilmektedir. Diğer YOAK'ların yiyecek etkisi bildirilmemiştir. Yine proton pompa inhibitörleri (PPI) ve H2-blokerlerle birlikte alınımında da kontrendikasyon yoktur. Ancak dabigatranın tartarik asit ile kaplı olması gastrointestinal (GI) sistem, özellikle dispeptik yakınmalarını artırır özellik gösterebilir. Bu nedenle ilacın yiyeceklerle veya PPI ile birlikte alınması GI şikayetlerde azalmaya neden olmakla birlikte emilimi pH bağımlı olduğundan PPI alanlarda emiliminde azalma gözlenebilir. Buna karşın; Warfarin kullanan hastalar ispanak, pancar, Brüksel lahanası, turp, lahana gibi muhtemel K vitamini kaynaklarından kaçınılmalıdır. Ek olarak önemli miktarda K vitamini içeren multivitaminler ve bazı bitkisel ürünlerden de uzak durulmalıdır. Barsak mikroflorası K vitamini ürettiğinden Warfarin kullananlarda antibiyotikler bu florayı olumsuz etkileyerek de PT-INR'de değişime sebep olabilirler.

Antikoagülasyon Takibi

Yeni oral antikoagülanlar rutin koagülasyon monitorizasyonu ve koagülasyon testlerine göre doz ayarlaması gerektirmeyen ilaçlardır. Ancak ciddi kanama, acil cerrahi, kafa içi kanama gibi nadir ama acil durumlarda ilaç maruziyetinin ve antikoagülan etkinin kantitatif değerlendirilmesi gerekir.

Üç grup test antikoagülasyon yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullanılabilir:

1. İlaç düzeyi,
2. Spesifik kalibrasyonlu koagülasyon testleri,
3. Spesifik olmayan koagülasyon testleri.

Spesifik olmayan koagülasyon testleri ilaç düzeyleri ile ilgili yüksek veya düşük değerlendirilmenin yapılmasına olanak sağlasa da bu testler ilaç dozu ayarlaması için kullanılmaz.

Ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT), trombin zamanı (TT) trombin inhibisyonunu yansıtır ve dabigatran kullanan hastalarda uzar. Ekarin pıhtılaşma zamanı dabigatran ilaç düzeyi ile korele olsa da günümüzde standart bir uygulama olarak kullanılmak üzere ticari formları yoktur. Normal TT dabigatran varlığını ekarte eder ancak TT ölçümleri için kullanılan koagülometrelere bağlı değişkenlik yüksektir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) da ilacın terapö-

Tablo 2. Yeni oral antikoagülanlar ve ilaç-ilaç etkileşimi.

İlaç	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Atorvastatin	Düzeyi %18 artar	Etki yok	Veri yok
Verapamil	Düzeyi %12-180 artar	Minimal etki	Veri yok
Diltizem	Etki yok	Minimal etki	Düzeyi %40 artar
Amiodaron	Düzeyi %12-60 artar	Minimal etki	Veri yok
Drenedaron	Düzeyi anlamlı artar	Veri yok	Veri yok
Ketakonazol, Itrakonazol, Vorikonazol, Posakonazol, Flukonazol	Düzeyi %140-150 artar	Düzeyi %160'a kadar artar	Düzeyi %100'e kadar artar
Siklosporin, Takrolimus	Veri yok	Düzeyi %50 artar	Veri yok
Klatromisin, Eritromisin	Düzeyi %15-20 artar	Düzeyi %30-54 artar	Veri yok
HIV proteaz İnhibitörleri	Veri yok	Düzeyi %153 artar	Kuvvetli artış
Antiasit	Düzeyi %12-30 azalır	Etki yok	Veri yok
Rifampisilin, Fenitoin, Fenobarbital, Karbamazepin	Düzeyi %66 azalır	Düzeyi %50'ye kadar azalır	Düzeyi %54 azalır

tik etkisini değerlendirmede etkin bir testtir ve dabigatran kullanan hastalarda

uzar. aPTT düzeyleri ilaç düzeyi ile korele olmasa da negatif prediktif değeri yüksektir ve normal aPTT düzeyleri dabigatran için klinik anlamlı antikoagülan etkinin olmadığını gösterir.

Rivaroksaban ile protrombin zamanı (PT) uzayabilir. Ancak rivaroksabanın PT üzerine etkisi kullanılan ajan spesifiktir. Sensitif PT ajansı kullanılan ajan spesifiktir. Sensitif PT ajansı kullanıldığında normal PT klinik anlamlı antikoagülan etkinin olmadığını gösterir. Anti Xa faktörü kromojenik testleri ve neoplastinli PT testi rivaroksabanın plazma konsantrasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılacak testler olarak belirlenmiştir. Buna karşılık PT uygulanan apiksaban dozlarından genellikle etkilenmediği için uygun bir test değildir. Yine aPTT apiksaban ve rivaroksaban varlığını test etmede güvenli olarak kullanılamaz. Faktör Xa inhibitörleri için antikoagülasyon etkisinin değerlendirilmesinin en iyi yolu anti-Xa düzeyinin değerlendirilmesidir.

Perioperatif Dönemde Yaklaşım

Perioperatif dönemde YOAK ilaç tedavisine ne zaman ara verileceği konusunda en belirleyici faktörler hastanın böbrek işlev kapasitesi, operasyon kanama riski ve yeterli lokal kanama kontrolünün yapılabilirliğidir. Tablo 3'te cerrahi girişimlerden önce YOAK tedavisinin kesilme süreleri özetlenmiştir. Postoperatif dönemde kanama kontrolü sağlandıktan sonra en erken dönemde YOAK ilaç tedavisinin yeniden başlanması önerilmektedir. Etkilerinin hızlı sonlanması ve yeniden başladığında iki saat içinde etkinliklerinin ortaya çıkması dolayısıyla,

perioperatif dönemde intravenöz heparin ya da ciltaltı düşük molekül ağırlıklı heparin ile köprüleme tedavisi gerekmemektedir.

Kanama Riski ve Yönetimi

Akut VTE tedavisinde yeni nesil oral antikoagülanların warfarin tedavisinden daha kötü olmadıkları ve kanamalı inme, kafa içi kanama riskinde anlamlı bir azalmaya yol açtıkları, majör kanama riskinde warfarine kıyasla belirgin artışa yol açmadıkları gösterilmiştir. Majör kanamalar açısından dabigatran 110 mg ve apiksaban warfarine göre üstün, dabigatran 150 mg ve rivaroksaban ise warfarin ile benzerdir. Majör kanamalar, kanama lokalizasyonuna göre analiz edildiğinde; intrakranyal kanamalarda üç yeni oral antikoagülan warfarine göre belirgin olarak daha üstündür. Ancak gastrointestinal sistem kanamaları, dabigatran 110 mg ve apiksaban kolunda warfarin ile benzer saptanırken, dabigatran 150 mg ve rivaroksaban kolunda warfarine göre daha sık gözlenmiştir.

Yeni oral antikoagülan kullanımı sırasında gelişen kanama durumunda, ilaç etkilerini antagonize etmek amacıyla kullanılacak bazı umut verici ajanlar geliştirilmiş olmasına rağmen, klinik uygulamada bulunan bir antidot ilaç ülkemizde bulunmamaktadır. Bu ajanlardan İdarusizumab dabigatrana karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikoru olup, dabigatranın antikoagülan aktivitesini selektif ve hızlı bir şekilde nötralize eder. Tüm Faktör Xa inhibitörleri için geliştirilmiş olan Andexanet alfa, faktör Xa gibi davranarak, faktör Xa

inhibitörlerini bağlar. Warfarine bağlı kanamalarda, vitamin K, taze donmuş plazma ve koagülasyon faktörleri verilmesi etkili olurken, YOAK kullanan hastalarda ortamda faktör eksikliği olmaması ve hasta kanında trombin veya faktör Xa inhibitörü varlığı nedeniyle bu tedavi yöntemi etkisiz kalmaktadır.

Tablo 3. Yeni oral antikoagülanlarda pre-operatif yaklaşım.

İlaç	Düşük kanama riski	Yüksek kanama riski
Dabigatran KrkI \geq 50 mL/dakika KrkI < 50 mL/dakika	24-36 saat önce kes \geq 48 saat önce kes	48-72 saat önce kes \geq 96 saat önce kes
Rivaroksaban KrkI > 30 mL/dakika KrkI 15-30 mL/dakika	\geq 24 saat önce kes \geq 36 saat önce kes	\geq 48 saat önce kes \geq 48 saat önce kes
Apiksaban KrkI > 30 mL/dakika KrkI 15-30 mL/dakika	\geq 24 saat önce kes \geq 36 saat önce kes	\geq 48 saat önce kes \geq 48 saat önce kes

KrkI: Kreatin klirensi.

Kanama tedavisi kanamanın ciddiyetine, kanamanın yerine, hastanın özelliklerine, antikoagülasyon endikasyonuna, hangi YOAK'ın alındığına, YOAK dozuna, birlikte kullanılan diğer ilaçların varlığına göre bireyselleştirilmelidir. Bu ilaçların kısa yarı ömürleri nedeni ile en iyi antidot zamandır ve son YOAK dozunun ne zaman alındığı çok önemlidir. Özellikle dabigatran kullanan hastada yarı ömürü belirlediği için renal işlevlerin bilinmesi kanama ile mücadelede yararlı olacaktır. Kreatininklirensi ne kadar düşükse, hemostazın normalleşmesi için gereken süre o kadar uzayacaktır. Orta-ciddi veya yaşamı tehdit edici kanaması olan hastaların tedavisinde farklı algoritmalar önerilmiş olmakla birlikte, ilk yapılması gereken tedavi, dozu atlama, kanama alanının belirlenmesi, lokal ve cerrahi kanama kontrolünün sağlanması, sıvı ve gerekirse kan ürünleri takviyesidir. Acil durumda veya kanamanın devamı durumunda protrombinkompleks konsantresi (PCC), rekombinantFVIIa ve aktif PCC etkinlikleri kanıtlanmamış olsa da düşünülebilir. Yine oral aktif kömür tüm YOAK'lar için ilaç son iki saatte alınmışsa gastrointestinal emilimini azaltmak amacıyla verilebilir. Dabigatran plazma proteinlerine bağlanmadığı için acil şartlarda diyalizle kandan temizlenebilir, Bu nedenle özellikle

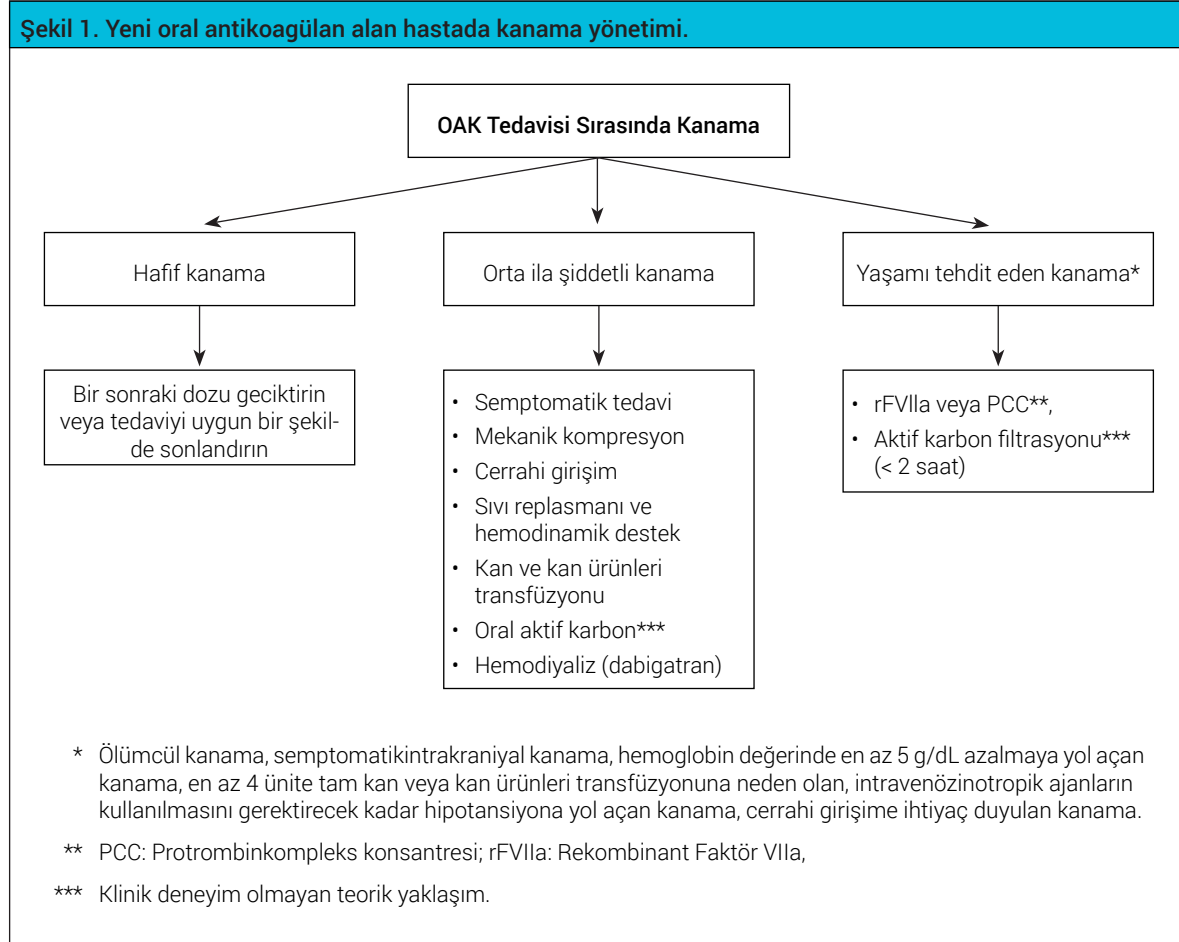
son dört saat içinde dabigatran alınmışsa hemodiyaliz yapılması faydalı olabilir (Şekil 1).

Sonuç

Yeni ilaçların etkili ve güvenli oldukları büyük randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır. VTE tedavisinde, AF'ye bağlı gelişen tromboembolininve majör ortopedik cerrahilerde sonrasında gelişen VTE'nin önlenmesinde, YOAK'lar ilgili tedavi kılavuzlarında yerlerini almış ve günlük pratikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Varfarine göre klinik antidotu olmasa ve serumda monitörize edilmelerine rağmen YOAK'lar güvenli ve etkin ilaçlardır.

Sabit dozda kullanılması ve laboratuvar izlemi gerektirmemesi hasta uyumunu arttıran önemli bir avantajdır. Günlük pratikte, antikoagülan tedavi seçimi yaparken, endikasyon, eşlik eden morbiditeler, potansiyel ilaç etkileşimleri ve hatta sosyal faktörler gözönünde bulundurulmalıdır.

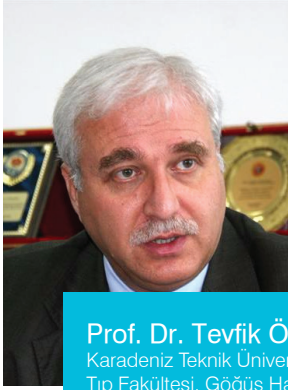
Şekil 1. Yeni oral antikoagülan alan hastada kanama yönetimi.



KAYNAKLAR

1. Kakkos SK, Tsolakis IA. New oral anticoagulants in the management of VTE. *Int J HematolRes* 2015;1(1):4-6.
2. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, DecoususH, Jacobson BF, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-97
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2 342-52
4. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M, Hart RG. Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Can J Cardiol* 2013; 29:S34e-S44.
5. Baret YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010; 104:1263-71.





Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, Trabzon

Akciğer Hastalarının Uçak Yolculuğu

Giriş

Yılda 3.4 milyar insan uçakla uluslararası yolculuk ediyor. Dünya nüfusu yaşlanıyor ve kronik hastalık prevalansı artıyor. Uçuş sırasında sağlıklı erişkin yolcularda bile bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, kırgınlık gibi yakınmalar gelişebiliyor. Ancak özellikle kronik solunum, dolaşım ve kalp hastalarında ciddi sorunlar yaşanabilir. Uçuş sırasında ölüm: milyon yolcuda 0.31 iken; uçuşta acil tıbbi sorun gelişenler arasında ölüm %0.3 oluyor. Uçuşlar sırasında ortaya çıkan sağlık sorunlarının %12'si solunumsal nedenlerden kaynaklanıyor.

Uçuş sırasında ortaya çıkan sağlık sorunları uçuş yüksekliği ve süresiyle alakalıdır. Sıradan ticari uçuşlar 25.000 ile 45.000 feet (7.000 and 14.000 m) irtifada seyredir. Ancak kabin içi basınç 8.000 ft (2438 m) irtifaya göre sabitlenir. 8000 feet irtifada basınç 0,74 atm (565 mmHg)'dir. Genellikle 8 saat ve üzeri uzun uçuş sayılır. Yüksek rakımla ilişkili sağlığı riske edebilecek değişimler Tablo 1'de; uçuşla ilgili sağlık riskleri Tablo 2'de ise uçak yolculuğuna engel oluşturan akciğer hastalıkları gösterilmiştir.

Akciğer Hastalıkları ve Uçak Yolculuğu

Uçuşa kesin kontrendikasyon oluşturmasa bile akciğer hastalarının önemli bir kısmında uçuş öncesinde uçuşa elverişlilik değerlendirmesinin yapılması gere-

Tablo 1. Yüksek rakımda sağlığı riske edebilecek değişimler.

- Basınç düşüyor
- Oksijen azalıyor
- Ozon artıyor
- Isı düşüyor
- Nem azalıyor
- Radyasyon artıyor

Tablo 2. Uçak yolculuğuna engel oluşturan durumlar.

- Bulaştırıcı tüberküloz
- Hava kaçağı devam etmekte olan pnömotoraks
- Major hemoptizi
- Deniz seviyesinde 4 L/dakikadan fazla oksijen ihtiyacı

Tablo 3. Mutlak kontrendikasyon olmamakla birlikte uçuş öncesi ileri değerlendirme gerektiren pulmoner durumlar.

- Önceki uçuşlarda sorun yaşama öyküsü
- Çok ağır KOAH ($FEV_1 < \%30$) ve kontrolsüz astım
- Büllöz akciğer
- Ciddi restriksiyon ($VC < 1 L$)
- Kistik fibrozis
- Akciğer TB
- Son altı haftada pnömotoraks veya akut solunumsal hastalık
- VTE riski
- Komorbidite (serebrovasküler, kardiyak hastalık, PH)
- Uçuş öncesinde oksijen, CPAP ihtiyacı olması

kir. Bu durumları Tablo 3'te görüyorsunuz.

KOAH

Hafif veya orta KOAH olgularında uçuş sırasında PaO_2 50 mmHg düzeyine inse bile, çoğu zaman hafif dispne, sersemlik ve baş dönmesi gibi semptomlar dışında önemli bir klinik etki ortaya çıkmamakta ve hipobarik hipoksi iyi tolere edilmektedir. Ancak ağır KOAH'lılarda durum farklı olabilir. British Thoracic Society ve Aerospace Medical Association KOAH'lıların uçuşa uygunluk açısından uçuş öncesinde klinik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmelerini önermektedir. Egzersiz dispnesi, hiperkapni olan veya deniz seviyesinde $PaO_2 \leq 70$ mmHg veya $SaO_2 \leq \%92$ olan, $MVV \leq 40$ L/dakika olan KOAH'lılar uçuş için yüksek riske sahiptir. Unstabil KOAH'lıların uçmaktan vazgeçmeleri önerilir. Zaten oksijen almakta olan KOAH hastalarında uçuş esnasında oksijenin iki kat artırılması gerekmektedir. Yaygın büllöz amfizemli hastalarda basınçta azalma sonucu büllerde genişleme olabilir, ama literatüre göre pnömotoraks riski ihmal edilebilir.

Astım

Uçak yolcuları arasında en sık görülen solunumsal hastalık astımdır. Stabil ve kontrol altındaki astımlılarda uçuş kontrendike değildir. Atak halinde veya unstabil brittle astımlılar hastalık stabilize edilip kontrol altına alınıncaya kadar uçak seyahatinden vazgeçirilmeli

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH)

Retrospektif bir çalışmada spontan pnömotoraks prevalansı yüksek olan İAH tanısı olan 449

hastada uçak yolculuğuna bağlı pnömotoraks riskinin düşük olduğu raporlandı. Özellikle İPF ve sarkoidozda uçuş sırasında hiç pnömotoraks görülmemiş. Lenfanjiyoleiomyomatozisli olgularda uçak seyahati sırasında %2.9; kara yolculuğu sırasında ise %1.3 yeni pnömotoraks rapor edilmiş. Ancak pnömotoraks, daha çok büyük kistleri ve ağır hastalığı olan olgularda görülmüş. Yazarlar pnömotoraks gelişiminin yolculukla ilişkili olmayıp, bu hastalarda artmış pnömotoraks sıklığına bağlı olduğunu belirtmişler.

Pnömotoraks

Uçuştan altı hafta önce pnömotoraks öyküsü olan kişiler, relaps riski nedeniyle uçağa kabul edilmezler. Ancak kıstlılık süresi pnömotoraksın nedeni ve tipi ve tedavisiyle de ilişkili olarak değişir. Cerrahi olarak tüp torakostomiyle tedavi edilmiş ve talk plörodezis uygulanmış olgularda altı hafta yeterli bir süre olmakla birlikte; tekrarlayan pnömotoraks olgularında altı ay sonrasında da uçuş riskli olabilir. Pnömotoraksa eşlik eden pulmoner parankimal hastalık varlığında ve sigara kullanmakta olanlarda en az bir yıl uçuşa izin verilmemelidir.

Kistik Fibrozis (KF)

KF hastaları hipobarik hipoksiye daha duyarlıdır. Kabin içi düşük nem oranı, bu hastalar için ayrı bir risk oluşturmaktadır. Kabin havasının kuruluğu bu hastalarda bronkospazmı ve mukus salınımını da indükleyebilir, mukus plaklar ve atelektaziler gelişebilir.

Bronkojenik Kistler

Uçak yolculuğu sırasında bronkojenik kist rüptürü sonrası gelişen bir kaç serebral hava embolisi olgusu raporlanmış ve bunlar fatal sonuçlanmıştır. Bu nedenle bronkojenik kist olguları uçuş, dalış, tırmanma gibi ani basınç değişikliği ile birlikte olan durumlardan kaçınılmalı veya opere edilmelidirler.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Yüksek irtifada normal bireylerde bile periyodik solunum ve santral apne olabilmektedir. Uçuş sırasında bir OUAS olgusunda kalp ve solunum yetmezliği raporlanmıştır. Bu olgular uçuş sırasında alkol ve sedatif kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Kabinde CPAP cihazı için doktor raporu bulundurulmalı, pil dolu olmalı, yedek pil bulundurulmalı, cihaz kabine uygun olmalıdır.

Pulmoner Hipertansiyon (PH)

Primer veya sekonder PH olgularında uçuş yüksek risklidir. Hipobarik hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner arter basıncında (PAB) hemen önemli artışlar ve ağır KY gelişebilir. NYHA class I and class II uçabilir, ancak NYHA class III and class IV uçmamalı veya zorunlu ise ancak oksijenle uçabilir. Profaktik ni-

fedipin SR 20 mg istirahat ve egzersizde hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe edebilir.

Tüp Torakoskopi

Tüp torakostomili hastalar uçağa binmemeli ve tüp çekildikten en az 72-96 saat sonra uçakla seyahat etmelidirler. Ambulans uçakla yaralı taşınması için arka ön göğüs radyogramında mediastinel şifit olmaması ve tansiyon pnömotoraks olmadığından emin olunması gerekli olup, su altı drenajının çalışır durumda olması şarttır. Taşınma sırasında sürekli SaO₂ bakılmalı ve nazal oksijen verilmelidir.

Venöz Trombo Emboli (VTE)

Uçak yolculuk VTE riskini üç-dört kat artırıyor. Uçuş VTE için bağımsız risk faktörüdür. PTE olgularının %50'sinde son bir ayda dört saati aşan uçak yolculuğu saptanmıştır. Uçakla 5000 kilometrenin üzerindeki yolculukların pulmoner emboli ve DVT riskini arttırdığı saptanmıştır. Risk uçuş süresiyle doğru orantılı olup, her iki saat uçuş için %18 artış söz konusudur. Uçuş sırasında rapor edilen VTE olguları oturma konforu ile ilişkili olduğundan hemen daima ekonomi sınıfı uçuşlarda görülmekte olduğundan Economy Class Syndrome olarak da adlandırılmıştır. Uzun araba ve tren yolculukları da VTE riski taşıyor. Uçak yolculuğu sırasındaki ani ölümlerin %18'i PTE'den kaynaklanmaktadır.

Aktif VTE'si olan kişiler mümkün oldukça uçakla yolculuk yapmamalıdır. VTE riski (Tablo 4) taşıyorsa bile uzun uçuşlarda tüm yolcular Tablo 5'te yer alan önlemleri almalıdırlar. VTE riski taşıyan kişilerin ise risk grubuna göre Tablo 6'da belirtilen tedbirleri almaları önerilir.

Tüberküloz (TB)

Bulaştırıcı TB hastaları uygun ve yeterli süre tedavi almadan sekiz saati geçen uçuş yapmamalıdır. MDR-TB

Tablo 4. Uçuş sırasında VTE riski.

Hafif Riskli Kişiler

- 40 yaşının üzerinde, obez, variköz venleri, polisitemisi olan veya son 72 saat içerisinde minör cerrahi girişim geçiren kişiler

Orta Derecede Riskli Kişiler

- Ailede venöz tromboemboli öyküsü, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü, gebelik, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptif kullanımı, doğum sonrası ilk iki haftalık dönem, alt ekstremite paralizisi, alt ekstremite yeni geçirilmiş travma ve cerrahi girişimleri, BMI > 30 kg/m²

Yüksek Riskli Kişiler

- Son altı haftada geçirilmiş VTE öyküsü, trombofili, stroke ve malignensi

Tablo 5. Uçuş süresince VTE riskini azaltmak için genel önlemler.

- Sigara içilmemeli.
- Dar elbiseler yerine elastik ve spor kıyafetler tercih edilmeli.
- Bacakların fazla bükülmemeli, yer ve pozisyon değiştirilmeli.
- Bacak hareketlerini engellememesi açısından, bagaj ve çantalar ayakaltına konmamalı.
- Bacaklara belirli aralıklarla germe-uzatma-bükme hareketleri yaptırılmalı, saatte bir beş dakika koridorda yürünmeli.
- Bacak damarlarının sıkışmasını önlemek amacıyla, uzun süre aynı pozisyonda uyunmamalı, yatma pozisyonu değiştirilmeli.
- Sedasyon için gereksiz ilaç ve alkolden uzak durulmalı.
- Uçuş öncesi ve uçuş sırasında susuzluk hissi olmasa bile sıvı alımı artırılmalı.

Tablo 6. VTE riski olan kişilerde uçuş sırasında alınacak önlemler.

Hafif Riskli Kişiler

- Tablo 6'daki Genel önlemler
- Kısa periyodlar halinde uyunmalı
- Uyku hapından kaçınmalı
- Uzun nonelastik özel çorap kullanmalı

Orta Riskli Kişiler

- Tablo 6'daki Genel önlemler
- Uçuş öncesi asetil salisilik asit gibi bir antiagregan
- Özel kompresyonlu varis çorabı

Yüksek Riskli Kişiler

- Bu olgularda mümkünse uçuş ertelenmeli
- Zorunlu hallerde antiagregan ve beraberinde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmalı veya birkaç gün önceden oral antikoagülan başlanarak INR'nin iki-üç arasında olması sağlanmalıdır.
- Gittiği yerde kalacağı süreye göre oral antikoagülan veya düşük molekül ağırlıklı heparin dönüş yolculuğuna kadar devam edilebilir.

hastaları kültür negatifliği kanıtlanıncaya kadar hiçbir şartla uçuş yapmamalıdır. İnfeksiyöz TB hastaları kısa uçuş yapmak zorunda ise maske takmalıdır. İnfeksiyöz TB hastaları uyarılara rağmen uçmak isterlerse otoritelere ihbar edilmelidir. TB tanısı konan hastalar son üç ay içerisinde uçak yolculuğu yapmışlar ise otoriteler haberdar edilmelidir.

Akciğer Kanseri

Akciğer kanserli hasta uçak yolculuğu yapacaksa öncelikle anemi, hiponatremi, hipokalemi, ve hiperkalsemi varsa düzeltilmelidir. Havayolu obstruksiyonu varsa tedavi edilmelidir (stent, RT, KT). Vena kava superior sendromu (VCSS), lenfanjitik karsinomatozis olguları mümkünse uçmamalıdır. Plevral efüzyon varsa, olabildiğince önce drene edilmelidir. Aktif hemoptizisi varsa uçmamalıdır. Nötropenik ise bulaş riski nedeniyle mümkünse uçmamalıdır. Beyin metastazı olan olguların nöbet riski olduğu unutulmamalıdır.

Trakeostomi, Entübasyon, MV

Trakeostomi tüpü uçuş öncesi değiştirilmeli ve yedek tüp bulundurulmalıdır. MV ile nakledilenlerde tüp balonu, hava yerine SF ile doldurulmalıdır. MV desteği almayan trakeostomili/entübe hastalara nebulizatörler ile nemlendirme yapılmalıdır. MV desteği alan hastalar için uçuş sırasında her 2.000 ft için tidal volüm %5 artırılmalıdır. Bu hastaların %6'da hipoksemi, hipotansiyon gibi sorunlar gelişebilmektedir.

Postoperatif Dönem

Torakotomilerden dört-altı hafta sonra uçuş uygundur. Yakın zamanda pnömonektomi, lobektomi geçirenlerde pulmoner rezerv düşük olup, eşlik eden KOAH olabilir. Bu hastalara Hypoxia Altitude Simulation Test (HAST) ile uçuş öncesi değerlendirme yapılmalıdır.

Gebelik

Sağlıklı gebelikte uçuş sırasında anne ve bebek için risk artışı yoktur. Annede beklenen hafif hipoksi ($\text{SaO}_2 \approx \%90$), fetal hemoglobinin O_2 afinitesi, fetal hematokrit değeri ve Bohr etkisi nedeniyle, fetal PaO_2 'de sadece minimal bir düşüşe neden olur. Hamileliğin son dört-sekiz haftasında erken doğum riski söz konusudur. Postpartum ilk yedi gün emboli/kanama riski vardır. Preeklampatik gebenin hava yolculuğu, hem anne hem de bebek açısından yüksek bir morbidite ve mortalite riski taşımakta olup, kontrendikedir.

Kronik Hastalar için Uçak Yolcuğunda Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Akciğer veya akciğer dışı kronik bir hastalığı olan kişilerin uçak seyahatleri ile ilişkili olarak sağlıkları açısından dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Uçuş Öncesi Değerlendirme Uçuşa Elverişlilik

Kronik akciğer hastalarının uçuş öncesinde uçuşa elverişli olup olmadıkları yönünden hekim tarafından değerlendirilmeleri gerekebilir. Uçuşa elverişlilik durumunun veya uçuşa engel bir durumun tesbiti için hastaya göre Tablo 8'deki yöntemlerden uygun olanlar kullanılabilir. Ancak, uçuşa elverişlilik kararı, hekimin hastasını değerlendirmesiyle verilen bireysel bir karardır.

Uçuşa elverişlilik değerlendirmesi yapılması gereken hastalar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Oksijen İhtiyacının Belirlenmesi

Hypoxia Altitude Simulation Test (HAST) veya diğer isimlendirmeye Hypoxic Challenge Test (HCT), aslında bir uçuşa elverişlilik testi değil, hastanın uçuş sırasında oksijen ihtiyacı olup olmadığını ve eğer oksijen kullanması gerekiyorsa ne kadar oksijen verilmesi gerektiğini anlamak için yapılır. Ancak HAST sonucu ne olursa olsun hastanın uçuş için sorumluluk üstlenmesi gerekir, çünkü kabin içindeki durum HAST kabin koşullarını karşılamaz. Çoğu havayolları hasta, uçuşla ilgili riskleri kabul etmedikçe yolcuyu kabul etmiyor.

HAST sırasında hasta, %15 oksijen ve %85 nitrojen karışımı içeren balondan bir ağızlık veya maske yardımıyla 20 dakika solutulur. Bu sırada oksijen satürasyonu (SaO_2) veya oksijen parsiyel basıncı (PaO_2) ile EKG kaydı tutulur. Hastanın SaO_2 değeri $< \%85$ veya $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg bulunursa, uçuş riskli olup, ilave oksijen alınması gerekir. Sınırdan çıkan olgularda yürüme testi veya treadmill gibi orta derecede bir egzersizle ikinci test yararlı olabilir. Hipoksemi saptanan olgulara nazal kanülle ne oranda oksijen desteği gerekeceğini bulmak için 2 L/dakikadan başlamak üzere titrasyon amaçlı bir test daha yapılabilir. Gerek sağlıklı kişilerde ve gerekse KOAH'lılarda HAST ile gözlenen düşük PaO_2 düzeyleri, 8.000 ft irtifadaki hipobarik koşullarda gözlenen barometrik basınçlarla benzer.

Kabin İçi Hipoksemiye Hesaplayan Denklemler

Hastanın deniz seviyesinde ölçülen PaO_2 ve SaO_2 değerleriyle uçuş sırasında hipoksemi riskini hesaplayan bazı denklemler tanımlanmıştır. KOAH, kistik fibrozis ve interstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) HAST, beklenen hipoksemiye hesaplayan denklemlere göre daha doğru sonuç veriyor. Denklemlere göre hesaplanan oksijen ihtiyacı genellikle fazla bulunuyor.

Yürüme Testleri

Kabin içi hipoksemi riskini öngörmek amacıyla 50 Metre Yürüme Testi ve altı dakika yürüme testleri kullanılmaktadır. Elli metre yürüme testi kardiyopulmoner

Tablo 7. Uçuşlarda kronik hastalar için genel önlemler.

<ul style="list-style-type: none"> • Yolculuk için bol ve rahat giysiler seçilmeli • Yolculuk gününde geç kalma stresini yaşamamak için erken yola çıkmalı • Havaalanına ulaşım, check-in, güvenlik kontrol, kapa-ya ulaşma, eşya bavul taşıma, transit uçuşlar ara-sı süre, terminal değişikliği, pasaport kontrol, bavul alma, transfer aracına ulaşma süreçleri önceden planlanmalı • Bağlantılı uçuşlarda farklı hava yolları arasında ko-ordinasyon sağlanmalı • Havaalanı-uçak-havaalanı transferi için yardım alınabilir ve tekerlekli sandalye veya sedye kullanılabilir • Erken ve yardımcı boarding hizmetinden yararlanıla-bilir • Ağır bagajlar kaldırılmamalı ve taşınmamalı, teker-lekli bagajlar tercih edilmeli • Koltuk tercihi sırasında, geniş "diz mesafesi" nede-niyle "Acil Çıkış" koltukları ve/veya koridora rahat çıkış için koridor kenarı ve tuvalate yakın koltuklar seçilmeli • Özel diyet talebiniz varsa hava yolu şirketine bildiril-meli • Kronik hastalığınız stabil dönemde ve kontrol altın-da olmalı, akut atakta uçmayın • Doktorunuzdan uçuşa elverişlilik durumunu öğre-nin, Medical Information Form (MEDIF) alın, eğer sirkadiyan disritmi olası ise ilaç kullanma planını ve uçuş sırasında olası sağlık sorunlarını konuşun • Bunlar için gerekli hazırlığı yapın (eylem planı, ilaç, tıbbi cihaz, beceri vb.), metalik implantınız varsa (bronşiyal arter embolizasyon coils) ve uçuş sıra-sında şırınga, iğne vb. yasaklı cisimler ve 100 mL üzerindeki sıvı ilaçlar gerekli ise hekiminizden bunu belirten rapor alın • Önleyici tedbirleri alın (DMAH, antitrombotik çorap, bol sıvı, hareket vb.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gittiğiniz yerde hastalığınız için yardım alabileceğiniz tıbbi kurumları, doktorları ve yararlanma koşullarını öğren • Seyahat sağlık sigortanızı yaptırın • Seyahat ekibinizdekileri, uçak personelini durumunuzla ilgili olarak bilgilendirin • Gideceğiniz yerdeki iklim koşullarını, allerjen yükünü öğren • Medikal cihazlarınızı (nemlendirici, nebulizer, NIMV, IMV vb.) diğer eşyalarınızdan ayrı olarak bir çantaya yerleştirin, bu çantayı kabine alın, uçağa ücretsiz ve ekstra bagaj hakkın-dan düşmeden bu çantanızı kabine alabilirsini • Cihazlarınızın bataryası dolu (%150) ve yedekli olsun • İlaçlarınızın reçetesi, kullanım tarifesi yanınızda olmalı • Oksijen ihtiyacınız varsa en az 48 saat önce hava yolu şirke-tinize bildirin • Gaz oksijen tüpü (< 5 kg) kabin için uygun, sıvı oksijen tüpü yasak, oksijen konsantratörü taşınabiliyor • "MEDIF, Medical Information Form" elinizde olsun • Oturma alanını daraltacak şekilde kabin bagajınızı yere yer-leştirilmeyin • Yolculuk süresince bir-iki saat aralıklarla ayağa kalkarak ko-ridor boyunca yürüyüş yapın • Oturma sırasında bacaklarınızı bükülü tutulmayın, çaprazla-mayın • Oturma sırasında alt ekstremite/kruris egzersizleri yapın • Bol su alın • Tuzlu gıda, alkol, çay ve kahveden kaçının • Sedatif/hipnotik ilaç kullanımından kaçının • Hastalığınızla ilgili olabilecek yakınmalarınız kendiniz izleyin, gerektiğinde kabin personelini bilgilendirin • Uzun uçuşlarda monitorizasyon (TA, glikoz, pulseoksimetri vb.) gerekecek durumunuz varsa kendiniz ve gerekiyorsa ka-bin ekibi bekleyin
---	--

rezervi ölçer. Dakika ventilasyonu ve kardiyak aoutput artışına elverişliliği gösterir. Yürüme sırasında diddi dispne oluşursa, uçuş sırasında ilave oksijen ihtiyacını gösterir. Standardize bir test değildir. Oysa altı dakika yürüme testi, daha standardize bir testtir. Ve uçuş sı-rasında KOAH ve IAH'da HAST ile gözlenen desatüras-yonla daha iyi korelere edilir.

Hipobarik Oda

Basıncı düşük özel oda veya tank içinde kabin içine benzer koşullar oluşturulur. British Thoracic Society (BTS) günümüzde SO_2 , PaO_2 , FEV_1 , 6DYT veya diğer fizyolojik değişkenler için kesin eşik seviyeleri kullanı-larak önerileri netleştirmek adına tatminkar kanıtların olmadığını söylemektedir. Dolayısıyla kompleks has-talar hakkında karar verebilmek için hipobarik odada kabin simülasyon testi uygulanabilir.

Aslında hava yolculuğu ambulans uçaklarda olduğu gibi, hemen her zaman, her hasta için uygun medikal destek ile mümkünse de bunun lojistik ve ekonomik maliyeti çok yüksektir.

Not: Bu yazıda yer alan tüm öneriler sadece ticari uçuşlar ve yolcular içindir. Bu uçuşlardaki personelin uçuşu için Operasyonel Çoklu Pilot Sınırlaması (Operational Multicrew Limitation) kuralları geçerlidir.

Tablo 8. Uçuşa elverişlilik değerlendirmesi.

- Anamnez, fizik muayene
- Kardiyopulmoner hastalık, dispne, VTE riski, enfeksiyon bulaş riski, bronkokonstrüksiyon, yeni geçirilmiş operasyon, pnömotoraks, invazif girişim, travma, kronik hastalıkta kontrol durumu, gebelik
- Hastanın önceki uçuş deneyimi; yeni uçuş süresi; varış noktası
- Solunum fonksiyon testleri (DLCO, VC, FEV₁)
- Efor Testleri (50 m Yürüme Testi; 6 dakika YT- 12 dakika YT)
- Arter kan gazı, pulse oksimetre ölçümü
- Kabin içi hipoksemi tahmin etmeye dönük ölçümler
- Deniz seviyesinde PaO₂ ve SaO₂ ile hesaplanan denklemler
- Hypoxia Altitude Simulation Test (HAST)
- Kabin simulasyonu, hipobarik özel oda/tank

Tablo 9. Uçuşa elverişlilik değerlendirmesi yapılması gereken akciğer hastalıkları.

- Önceki uçuş sırasında dispne, göğüs ağrısı, konfüzyon veya senkop gibi solunumsal sorunlar yaşayanlar
- Ağır KOAH (FEV₁ < 30% predicted) veya astım
- Büllöz akciğer hastalığı
- Özellikle hipoksemi ve/veya hiperkapni ile seyreden ağır (vital kapasite < 1 L) restriktif hastalık (göğüs duvarı ve solunum kas hastalığı dahil)
- Kistik fibrozis
- Hipoksemiye kötüleştirebilecek komorbidite varlığı (serebrovasküler hastalık, kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyon)
- Akciğer tüberkülozu
- Solunumsal bir hastalıktan dolayı 6 hafta içinde hastaneden taburcu edilmiş olma
- Yeni pnömotoraks
- VTE öyküsü veya riski
- Zaten oksijen, CPAP veya ventilator ihtiyacı

Tablo 10. Uçakta oksijen alması zorunlu olanlar.

- Zaten O₂ kullanmakta olan hastalar
- Uçuş öncesi ve sırasında PaO₂ < 70 mmHg olması
- Ciddi kronik solunum hastaları
- Astım, KOAH, İAH, OSAS, PAH ve son üç hafta içerisinde pnömotoraks
- Hemoglobinin 8.5 g/dL'nin altında olduğu anemik kişiler
- New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) sınıflamasına göre üçüncü-dördüncü derece konjestif kalp yetersizliği olanlar
- Kanada Kalp Derneği (CCS) sınıflamasına göre üçüncü-dördüncü derecede angina pectoris tanımlananlar
- Siyanotik konjenital kalp hastalığı olanlar
- Hipoksinin eşlik ettiği diğer kardiyovasküler hastalığı olanlar

KAYNAKLAR

1. Aerospace Medical Association Medical Guidelines Task Force Alexandria VA. Medical Guidelines for airline travel 2nd Edition. Aviation Space and Environmental Medicine 3003: 74 (5); Spp,A1-A19.
2. National Research Council (US) Committee on Airliner Cabin Air Quality. The Airliner Cabin Environment: Air Quality and Safety. Washington (DC): National Academies Press (US); 1986.
3. Tuberculosis and air travel Guidelines for prevention and control THIRd edition – 3rd ed. "WHO/HTM/TB/2008.399" 2013.
4. Josephs LK, Coker RK, Thomas M; BTS Air Travel Working Group; British Thoracic Society. Managing patients with stable respiratory disease planning air travel: a primary care summary of the British Thoracic Society recommendations. Prim Care Respir J. 2013 Jun;22(2):234-8.
5. National Research Council (US) Committee on Air Quality in Passenger Cabins of Commercial Aircraft. The Airliner Cabin Environment and the Health of Passengers and Crew. Washington (DC): National Academies Press (US); 2002.

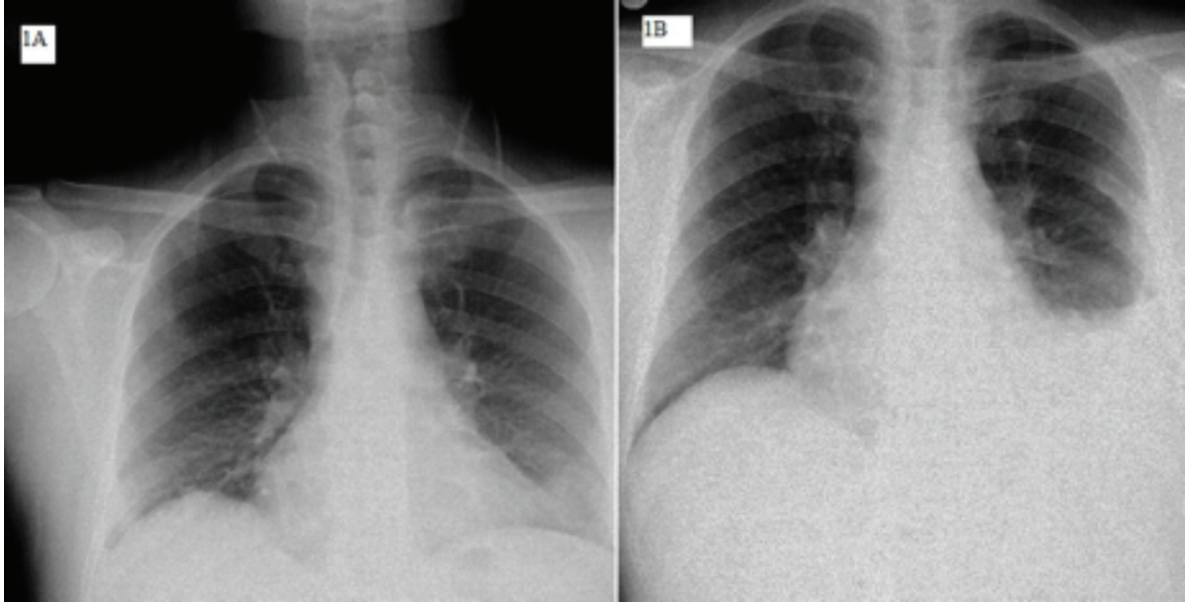


Yrd. Doç. Dr. Hanifi YILDIZ
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

Perikardiyal Effüzyon ile Prezente Olan Akciğer Adenokarsinoma Olgusu

Kırkbeş yaşında erkek hasta 03.07.2017 tarihinde polikliniğimize nefes darlığı nedeni ile başvurdu. Öyküsünde yaklaşık iki aydır eforla belirginleşen nefes darlığı şikâyeti olduğu öğrenildi. Dış merkezde toraks BT çekilmiş, plevral efüzyon ve pulmoner emboli tespit edilmiş ve hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlanmış. Olguya iki ay önce iki kes perikardiyosentez işlemi yapılmış. Öz geçmişinde 30 paket/yıl sigara öyküsü vardı. Tüberküloz temas öyküsü yoktu. Fizik muayenede şuur açıktı. Solunum sayısı 18/dakika, pulse oksimetre ile saturasyonu %95 olarak saptandı. Dinlemekle solunum sesleri normaldi. Başvuru esnasındaki röntgeninde belirgin bir patoloji yoktu (Resim 1A). Hastaya pulmoner emboli tedavisine devam etmesi ve iki hafta sonra kontrole gelmesi önerildi. Bir ay sonra devam eden dispne nedeni ile göğüs kliniğimize başvuran olgu yatırıldı. Muayenesinde solda göğüs kafesinde skapula altından bazal kaideye kadar uzanan alanda solunum sesleri azalmıştı ve perküsyonla matitesi vardı. Boyun ve sistemik muayenesi doğaldı. Çekilen akciğer filminde (Resim 1B) solda parabol oluşturan opasite (plevral efüzyon) izlendi.

Alt ekstremitte venöz dopler ultrasonografi ve toraks BT (Resim 2) ile tetkik edildi. Dopler USG'de sağda akut, solda akut-subakut bilateral venöz trombüs tespit edildi. Toraks BT sonucu 'sağ akciğerde alt loba ve sol akciğer üst loba giden segmental-subsegmental pulmoner arter dallarında dolum defekti, solda en derin yerinde 5.3 cm çapında olan plevral effüzyon ve komşuluğunda atelektaziler, bilateral hiler bölgede büyüğü sağda yaklaşık 2.6 x 1.7 cm



Resim 1. İlk başvuru (1A) ve bir ay sonrasındaki (1B) akciğer grafileri; solda parabol oluşturan efüzyon izlenmektedir (1B).

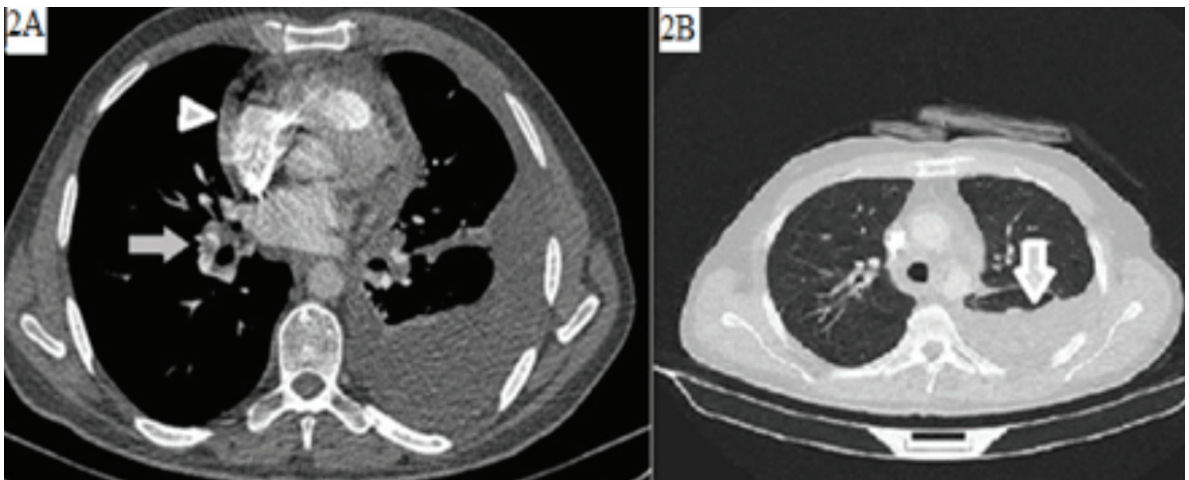
ebatlı olan lenf nodülleri, akciğerde bilateral dağınık yerleşimli büyüğü 7 mm ebatlı olan pulmoner nodüller ve perikardial mesafede efüzyon dikkati çekmektedir' şeklinde raporlandı. Resim 2'de, toraks BT bulguları gösterilmektedir.

Olguya torasentez yapıldı ve plevral biyopsi yapıldı. Plevral sıvı hücre bloğundan immünohistokimyasal boyama ile akciğer kaynaklı adenokarsinoma tanısı konuldu.

Olgunun plevral biyopsi sonucu; Yapılan seri kesitlerde bir odakta bağ dokusu içinde iri hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı birkaç atipik epitelial hücre dikkati çekti. Yapılan immünohistokimyasal incelemede bu hücrelerde; TTF1 (+) Sitokeratin (+), NapsinA (zayıf +),

HBME1 (zayıf +), Ki67 (fokal +), Sitokeratin5/6 (-), Podoplanin (-), P63 (-), Kalretinin (-), p53 (-). Mevcut histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular olguda Akciğer adenokarsinomu ön planda düşünülmüştür' şeklinde raporlandı. Plevral sıvı hücre bloğu sitoloji sonucu; 'TTF1, Napsin A, CK7,CD20, P CK, Kalretinin, HMBE-1, Ki67, P53 ve P63 ile tanıyı destekler nitelikte boyandı. Öncelikle Akciğer primer adenokarsinomu ile uyumlu' şeklinde raporlandı.

Akciğer kanserleri Avrupa'da en fazla ölüme neden olan kanser türüdür ve tüm kanserden olan ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumludur (1). Perikardiyal efüzyon malign ve non malign



Resim 2. Toraks BT imajları; 2A. Pulmoner arter dalındaki dolma defekti ve perikardiyal efüzyon 2B. Solda plevral efüzyon izlenmektedir.

efüzyon şeklinde görülebilir. Maligniteye bağlı perikardiyal efüzyon, anlamlı derecede azalmış hasta sağ kalımı ile ilişkilidir (2).

Kanser hastalarında en sık görülen malign efüzyonun nedeni akciğer ve meme kanseridir (3). Postmortem incelemede kanserli hastaların %7'sinde malign olmayan perikardiyal efüzyon bulunabildiği gösterilmiştir (4). Perikardiyal efüzyonu olan hastalarda primer kanser ile ilgili belirgin semptom olmaksızın, perikardiyosentez gereken vakaların olduğu bildirilmiştir (5). Perikardiyal efüzyona bağlı tamponad tablosu olanlara perikardiyosentez gerekebilmektedir. Dispne, malign perikard efüzyonunda en sık görülen semptomdur (5). Akciğer adenokarsinomalarında tekrarlayan perikardiyal efüzyon bildirilmiştir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %10-15 kadarında plevral efüzyon eşlik eder. İpsilateral veya kontrolateral sıvı toplanması metastaza bağlı olabileceği gibi pnömoniye, atelektaziye veya hipoproteinemiye bağlı olarak da gelişebilir. Malin plevral efüzyon (MPE) farklı tiplerdeki kanserlerin seyri sırasında plevra sıvısında malign hücrelerin görülmesi ile karakterize bir tablodur.

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık %75'inde hastalığın seyri sırasında MPE geliştiği bildirilmiştir. Burada başlangıç semptomu ve bulgu olarak dispne ve perikardiyal efüzyon ile presente olan nadir bir olguyu sunduk. Hastanın ilk röntgenogramında efüzyon veya kitle lezyon görülmemesi, tekrarlayan perikardiyal efüzyon ve dispne ile başvurması ve ikinci başvurusunda akciğer grafisi ve toraks BT'de primer bir kitle lezyon bulunmaksızın, solda plevral efüzyon, bilateral nodüller ve perikardiyal efüzyonu olması bu vakayı nadir kılan yönleriydi. Ayrıca, radyolojisinde sadece bilateral milimetrik nodüller ve sol plevral ve perikardiyal efüzyon olan olguda, primer kitle saptanmadığı halde plevral sıvının hücre bloğunda ve plevra biyopsisinde immünohistokimyasal boyama ile primer akciğer adenokarsinoma olduğunun tespit edilmesi vakanın başka ilginç bir yönünü oluşturmaktaydı.

Sonuç olarak bu vaka ile primer akciğer adenokarsinoma olgularının nefes darlığı ve perikardiyal efüzyon ile başvurabileceğini ve radyolojik olarak da efüzyon dışında belirgin bir kitle lezyon bulunamayabileceğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D.M, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015; 136: 1097-215.
2. Dequanter D, Lothaire P, Berghmans T, Sculier JP. Severe pericardial effusion in patients with concurrent malignancy. A retrospective analysis of prognostic factors influencing survival. *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15: 3268-71.
3. Lestuzzi C, Bearz A, Lafaras C, et al. Neoplastic pericardial disease in lung cancer: impact on outcomes of different treatment strategies. A multicenter study *Lung Cancer* 2011; 72: 0169-5002.
4. Posner MR, Cohen GI, Skarin AT. Pericardial disease in patients with cancer. *Am J Med* 1981; 71: 407-13.
5. Letonja M, & Debeljak A. Cardiac tamponade as the initial manifestation of pulmonary adenocarcinoma. *Radiology and Oncology* 2007; 41: 161-5.





ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ 2018 BİLİMSEL PROGRAMI YAYINLANDI

►Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

UASK 2017'den dönerken aklımızda UASK 2018 vardı. Çıtayı yükseğe koymuştuk, işimiz zordu, kendimizi aşmak zorundaydık. İşte bu bilinçle işe koyulduk. Biliyoruz sizler de çok iyi izlenimlerle UASK 2017'den döndünüz. Bize, UASK 2017 hakkında çok güzel geribildirimler verdiniz. Ancak sizin beğeniniz bize ağır bir sorumluluk yükledi.

Sizi hayal kırıklığına uğratmayacağız. UASK 2018'de yine çok beğeneceğiniz bir kongreyi hep birlikte yapacağız. Şimdiden ajandanıza **"14-18 Mart 2018 tarihinde UASK 2018"** notunuzu düşününüz.

Kongre konularımızı belirlerken yine sahada çalışan uzman ve asistanlarımızın poliklinikte, serviste hastalarını yönetirken ihtiyaç duyduklarını esas aldık. Tanı, tedavi ve izlemdeki yenilikleri tartışacağımız oturumlar hazırladık. Kullanıma yeni giren ve girecek olan ürünleri konuşacağız. Sadece bilgi aktarımı değil, tecrübe, beceri ve birikimleri de paylaşacağız. Farklı isimleri ve farklı bakış açılarını sunacağız. Göğüs hastalıkları, yoğun bakım ve torasik onkolojinin başlıca konularında temel bilgilerin tazeleneyeceği ve güncelleneceği bir platform olacağız.

Yine çok samimi, sıcak, dostça ve tüm katılımcıların kendilerini misafir değil ev sahibi hissettiği bir kongre olacak. O binadan buna, o kattan bu kata koşturup durmayacaklar. Yorulmadan, dağılmadan, kompakt bir konsept içinde kolayca dilediği salona geçebilecek; dilediği oturumun dilediği konuşmacısını izleyebilecek; poster ve endüstri standlarına ve sosyal programlara hemen ulaşabilecekler. Sosyal programlarımızda stres atacak ve eğlenecekler. Kongre otelimiz Kaya Palazzo'nun ve Kaya Belek'in dinlendirici ikliminde keyifli günler ve geceler geçirebilecekler.

Elinizdeki 2. Duyuruda konu ve konuşmacılarımızı kurslarımızı ve atölye çalışmalarımızı detaylı bir şekilde inceleyebilirsiniz. Kongre burslarından yararlanabilmek için mutlaka bildirinizin olması gerektiğini hatırlatırız. Hep birlikte yine başarılı ve verimli bir kongre yapabilmek dileğiyle saygılarımızı sunuyoruz.



Gamze KIRKIL
Kongre Başkanı



Ahmet KIZIR
Kongre Bilimsel Komite Başkanı



Nuri TUTAR
Kongre Sekreteri



Akin KAYA
ASYOD Başkanı



Adnan AYDINER
AKAD Başkanı

►UASK 2018 Kongre Kusları 14 Mart 2018

Solunum Yetmezliği ve Tedavileri

Toraks Radyolojisi

Girişimsel Pulmonoloji

Minimal İnvaziv Cerrahi

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Olgu Konseyleri

Tütün Kontrolü ve Sigara Bırakma Kursu

Astım Tanı ve Tedavi 2018

Uygulamalı Polisomnografi Kursu

►UASK 2018 Atölye Çalışmaları

2017 Dünya Akciğer Kongresi'nde Öne Çıkanlar

Amfizemde Bronkoskopik Hacim Azaltıcı Tedaviler

OSAS'da Cihaz Seçimi

İleri Solunum Fonksiyon Testleri

Mekanik Ventilasyon Uygulamaları

Akciğer Hacim Azaltma Cerrahisi

Moleküler Hedefler Hakkında Her Şey

Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulamaları

EBUS

Sigara Bıraktırma Polikliniği

Toraks USG

►UASK 2018 Asistan Odaları

Toraks BT

Solunum Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması

Temel Bronkoskopi





www.asyod.org

UASK 2018
uask2018.com



www.akad.org.tr

*Sizin Sesiniz,
Sizin Kongreniz...*



ULUSAL AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

14-18 Mart 2018

Kaya Palazzo Resort Hotel
Belek/Antalya

OCT
MICE

Organizasyon Sekreteryası

OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.
Meşrutiyet Mah. Büyükdere Cad.
Balçık Tarlası Sok. Tanlı Han
No: 1 Kat: 2 Şişli/İstanbul
Tel: +90 212 291 15 05
+90 541 620 20 99
Faks: +90 212 246 46 16
info@uask2018.com