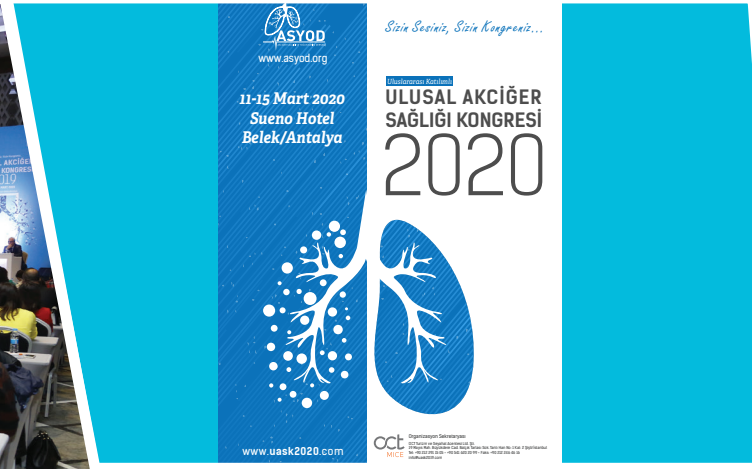


AKCİĞER BÜLTEN

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

Cilt: 7 • Sayı: 1 • Yıl: 2019



5 Kanser Tedavisinde Kullanılan Biyolojik Ajanların Akciğer Toksisiteleri ve Tedavileri

Prof. Dr. Gamze KIRKIL,
Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

21 Pulmoner Embolide Evde Tedavi: BTS 2018 Rehberinde Neler Öneriliyor?

Doç. Dr. Nagihan DURMUŞ KOÇAK

51 Mikobakterium avium Kompleks Olgu Sunumu

Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ



ISSN: 2667-8020

Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
adına Akin Kaya

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akin Kaya

Editörler

Gamze Kırkil
Nuri Tutar

Yayın Kurulu

Ahmet Erbaycu Muzaffer Metin
Aydın Ciledağ Najib Rahman
Ayşegül Kareleli Nurhan Sarıoğlu
Erdoğan Çetinkaya Özlem Oruç
Gökhan Mutlu Remzi Bağ
Halit Çıkarka Serir Özkan
İnci Gülmez Sibel Arınc
İnsu Yılmaz Tevfik Özlü
Mehmet Bayram Yılmaz Bülbül
Mehmet Karadağ Yurdanur Erdoğan
Murat Kıyık

Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

Yayın Adı

Akciğer Bülten

Yayın Türü

Yerel Süreli

Yayın Şekli

4 Aylık (Türkçe)

Yayın Tarihi

Nisan 2019

Yayın İdare Merkezi:

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

Basım Yeri

Sentez Matbaacılık
İstanbul Caddesi No: 48/10 İskitler, ANKARA
0530 823 45 94

İçindekiler

- 5 Kanser Tedavisinde Kullanılan Biyolojik Ajanların Akciğer Toksisiteleri ve Tedavileri
Gamze Kırkil, Erdoğan Çetinkaya
- 10 Ağır Astımda Yeni Biyolojik Ajanlar
Murat Türk
- 14 Bronşektazi: BTS 2018 Rehberinde Neler Öneriliyor?
Özlem Erçen Diken
- 21 Pulmoner Embolide Evde Tedavi:
BTS 2018 Rehberinde Neler Öneriliyor?
Nagihan Durmuş Koçak
- 28 Türkiye'de Akciğer Transplantasyonu Sorunlar-Öneriler
Erdal Yekeler
- 32 Akciğer Hacim Azaltıcı Cerrahi
Muzaffer Metin, Celal Buğra Sezen
- 38 Toplumda Gelişmiş Viral Pnömoniler
Tevfik Özlü
- 45 İnhalasyon Cihazları Kullanımında Uyum Sorunu ve Çözüm Önerileri
Yusuf Aydemir
- 51 Mikobakterium avium Kompleks Olgu Sunumu
Gülistan Karadeniz

Yazım Kuralları

1. Akciğer bülteni dergisi, Akciğer sağlığı ve yoğun bakım derneği (ASYOD) nin süreli yayını olarak yılda üç adet yayınlanmaktadır.
2. Derginin amacı; Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım alanında çalışan profesyoneller için, kolay okunabilen, uygulamaya dönük, yeni, spot bilgiler, olgular, pratik sorular, anekdotlar, haberler içeren bir süreli yayındır. Yazıların tablo ve şekiller içeren günlük pratikte uygulanabilir bilgiler içermesi gerekmektedir.
3. Dergiye davet üzerine yazı-olgu kabul edilmekte olup, bireysel başvurulara da açıktır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır (<http://tdk.org.tr>). Anatomik terimlerin Latince kullanılmasıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler trnak içinde belirtilmelidir.
4. Yazıların hemen işleme konulabilmesi için belirtilen yazım kurallarına tam olarak uygun olması gereklidir. Editör ve yayın yürütme kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir.
5. Gönderilen yazılar yayın yürütme kurulu ve editör tarafından değerlendirilir.
6. Yazılardaki her bölümün bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazarına ait olacaktır. Metin içerisinde referans verilmeyecektir. Metinde kullanacağınız orijinal tablo, şekil ve algoritmaların alıntılanacağı kaynağı mutlaka altında dipnot şeklinde belirtmeniz gerekmektedir. Bunun dışında bölümlerin sonunda az sayıda önerilen kaynak liste şeklinde sıralanacaktır.
7. Bülten bölümleri en fazla 3-5 A4 sayfası (Times New Roman 12 Punto, tek satır aralığı, sayfanın 4 kenarından 2,5 cm boşluk kalacak şekilde) hacminde olacaktır. Online bülten uygun şekilde temel bilgiler ve görsel materyaller, tablolar ve şekiller kullanılmalıdır.
8. Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekil kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Bir Makale Nasıl Yazılır ve Yayınlanır (<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/mak-nasyaz/>)" kaynağına başvurulabilir.
9. Olgu sunumlarında; Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, Özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Kaynak sayısı 8'i geçmemelidir.
10. Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içinde atıfta bulunulan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Tablolar, şekil, grafik ve resimlerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.
11. Her bir tabloya kısa bir başlık verilmelidir. Açıklamalar başlıkta değil, dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (*;†;§;||;¶;**,††;‡‡). Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.
12. Şekiller ve grafikler profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğraflanmalı, fotoğraflar dijital baskı kalitesinde olmalıdır. Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları kaydedilmeli ve kaydedilmeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir.
13. Röntgen, BT, MR filmleri ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik örneklerin fotoğrafları JPEG ya da GIF formatında, yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak elektronik dosya şeklinde kaydedilebilir. Resimlerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit, yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır. Resimler mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Eğer hasta(lar)ın fotoğrafı kullanılacaksa, ya hasta(lar) fotoğraftan tanınmamalı ya da hasta(lar) veya yasal olarak hasta(lar)dan sorumlu yakınından yazılı izin alınmalıdır.
14. Makale yazarları; eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, şekil, grafik, resim vb. varsa, yayın hakkı sahibi ve yazarlardan yazılı izin almak ve bunu belirtmek durumundadır.
15. **Kaynak Yazımı**

Henüz yayımlanmamış veriler ve çalışmalar kaynaklar bölümünde yer almamalıdır. Bunlara metin içerisinde "isim(ler), yayımlanmamış veri, yıl" şeklinde yer verilmelidir.

Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri "Index Medicus" ve

"Ulakbim/Türk Tıp Dizini"ne göre kısaltılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır.

Kaynak bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlm-catalog>). Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

Örnek: Sharp JT, Drutz WS, Morsan M, et al. Postural relief of dyspnea. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 201-11.

Kaynak bir dergi eki ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html). Yıl;Cilt (Suppl. Ek sayısı):Silk sayfa numarası-Sson sayfa numarası.

Örnek: Andreoni M. Phenotypic resistance testing. Scand J Infect Dis 2003; 35 (Suppl 106): S35-S36.

Kaynak bir kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

Örnek: Green AB, Brown CD. Textbook of Pulmonary Disease. 2nd ed. London: Silver Books, 1982: 49.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı:Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örnek: Grey EF. Cystic fibrosis. In: Green AB, Bown CD (eds). Textbook of Pulmonary Disease. London: Silver Books, 1982: 349-62.

Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Varsa In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Toplantının adı; Tarihi; Toplantının yapıldığı şehrin adı, Toplantının yapıldığı ülkenin adı. Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

Örnek: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası. Elektronik olarak yayımlanma tarihi yıl ay ve gün.

Örnek: Lemmon GH, Gardner SN. Predicting the sensitivity and specificity of published real-time PCR assays. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008; 7: 18. Epub 2008 Sep 25.

Kaynak bir web sitesi ise;

Web sitesinin adı. Erişim tarihi. Available from: Web sitesinin adresi.

World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 9 Temmuz 2008. Available from: <http://www.who.int>

Kaynak tez ise;

Yazarın soyadı adının başharfi. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); Yılı.

Örnek: Bal ZÇ. Solunum sistemi örneklerinde Moraxella (Branhamella) catarrhalis sıklığı (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 1993.

Editörden



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

UASK 2019'u hep beraber ve başarılı bir şekilde tamamlamanın heyecanı ile bu sayımızda sizlerle.

Bu bültende ülkemizde akciğer transplantasyonundaki gelişmelerden, bronşektazi ve emboli rehberlerindeki güncellemeleri işlemeye çalışıldı. Ayrıca, güncel konulardan astım ve kanser tedavisinde yeni biyolojik ajanlardan bahsedildi. Yine akciğerde hacim azaltıcı tedaviler, toplum kaynaklı viral pnömoniler konuları işlendi ve görsel bir olgu sunumu ile bülten zenginleştirilmeye çalışıldı.

İyi okumalar dileriz...



Prof. Dr. Gamze KIRKIL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ



Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Kanser Tedavisinde Kullanılan Biyolojik Ajanların Akciğer Toksisiteleri ve Tedavileri

Kanser tedavisinde farmakolojik yaklaşım son yirmi yılda belirgin değişikliğe uğramıştır. Anti-neoplastik kemoterapiler hücre proliferasyonunun farklı basamaklarını hedef almaktadır. Tedaviler genellikle sikluslar halinde intravenöz olarak verilmektedir ve bulantı, kusma, saç dökülmesi ve kan değerlerinde bozulma gibi yan etkilere neden olmaktadır. Uzun süren klinik çalışmalar sonrasında, bu klasik tedaviler yerine tümör hücre popülasyonunu etkili bir şekilde elimine eden ve yan etkileri minimal olan hedefe yönelik tedaviler gündeme gelmiştir. Bu amaçla kullanılan monoklonal antikorlar (MABs) daha spesifik tümör hücre antijenlerini hedef almaktadır; rituximab lenfomada CD20 proteinini hedef alırken, cetuximab kolon kanserinde epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) hedef almaktadır, bevacizumab ise anjiyojenetik sitokinleri nötralize ederek etkisini göstermektedir.

MABs'lerden kısa süre sonra tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir, imatinibin kronik myeloid lösemide kullanılması gibi. Kanser tedavisinde son yaklaşım hastanın immünolojik self-defansını etkili ve makul bir şekilde güçlendirmektir. Bispesifik antikorlar (BABs), kimerik antijen reseptörü (CAR) ve immün kontrol noktalarının inhibisyonu immün efektör hücreleri aktive ederek ve/veya toleranslarını azaltarak kanser hücrelerine saldırmaktadır. Ancak önceki kanser ilaçları defans mekanizmalarını riske atarak yan etkilere neden olurken, yeni sınıf immünoterapötikler inflamatuvar yanıt ve otoimmüniteyi

baskılabilmektedir. Yeni yaklaşımların tümü kanser hastalarının sonuçlarını iyileştirmektedir ancak bu ilaçlara bağlı bazı yeni toksisitelerin gelişebileceğini akılda tutmalı ve nasıl yönetilebileceğini öğrenmeliyiz. Bu derlemede, yeni geliştirilen kanser ilaçlarının neden oldukları akciğer toksisitelerini ve bu durumların tedavisi için yapılması gerekenlerini özetleyeceğiz.

Antikanser ilaçların uygulamasından sonra ortaya çıkan yan etkilerin şiddeti, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından düzenli olarak yenilenen Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (CTCAE) skalası ile değerlendirilmektedir. Nonspesifik ve organ ilişkili yan etkiler şiddetine göre sınıflandırılmaktadır;

- 1: Hafif,
- 2: Orta,
- 3: Ağır,
- 4: Hayatı tehdit eden veya sakat bırakan,
- 5: Fatal.

Bu derlemede yan etki şiddetine göre tedavi yaklaşımları sunulacaktır.

Kanser tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçların akciğer toksisiteleri sıklıkla interstisyel pnömoni ve pnömonitis şeklindedir. İnterstisyel pnömoni ve pnömonitis, interstisyel akciğer parankiminde inflamasyon ile karakterize, etyolojisinde enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etkenlerin rol oynadığı, akut akciğer hasar riskinin yüksek olduğu sinonim hastalıklardır.

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoninin temel etkenleri *Pneumocystis jirovecii* ve sitomegalovirüsüdür, bu hastalarda lenfoproliferatif maligniteler, uzun dönem steroid kullanımı, lenfositopeni (CD4 < 200/µL) ve allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu bilinen risk faktörleridir. HIV enfeksiyonu olmayan hematolojik hastalarda gelişen *P. jirovecii* pnömonisinin tedavisi Lösemideki Enfeksiyonlar Avrupa Konferansı (ECIL)'de güncellenmiştir. Yazarlar, tanısal işlemlerin gecikmeye izin vermeyeceği acil tedavi ihtiyacını vurgulamaktadır. HIV pozitif *P. jirovecii* pneumonia hastaları hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılırken, nonHIV popülasyonunun iki grup olarak (hafif, orta-ağır) olarak gruplandırılması önerilmektedir (Şekil 1). Bu ayırım hastaların klinik veya yoğun bakım ünitesine yatışlarında, antimikrobiyal ajanların nasıl uygulanacağına (oral veya intravenöz) karar vermede yardımcı olabilir. Birinci seçenek tedavi yüksek doz kotrimaksazol (IV 90-120 mg/kg/gün, ≥ 14 gün) uygulamasıdır. Başlangıçtan itibaren oral yoldan ilaç kullanımı, hastalığı hafif seyreden stabil hastalarda mümkündür. Kotrimaksazol te-

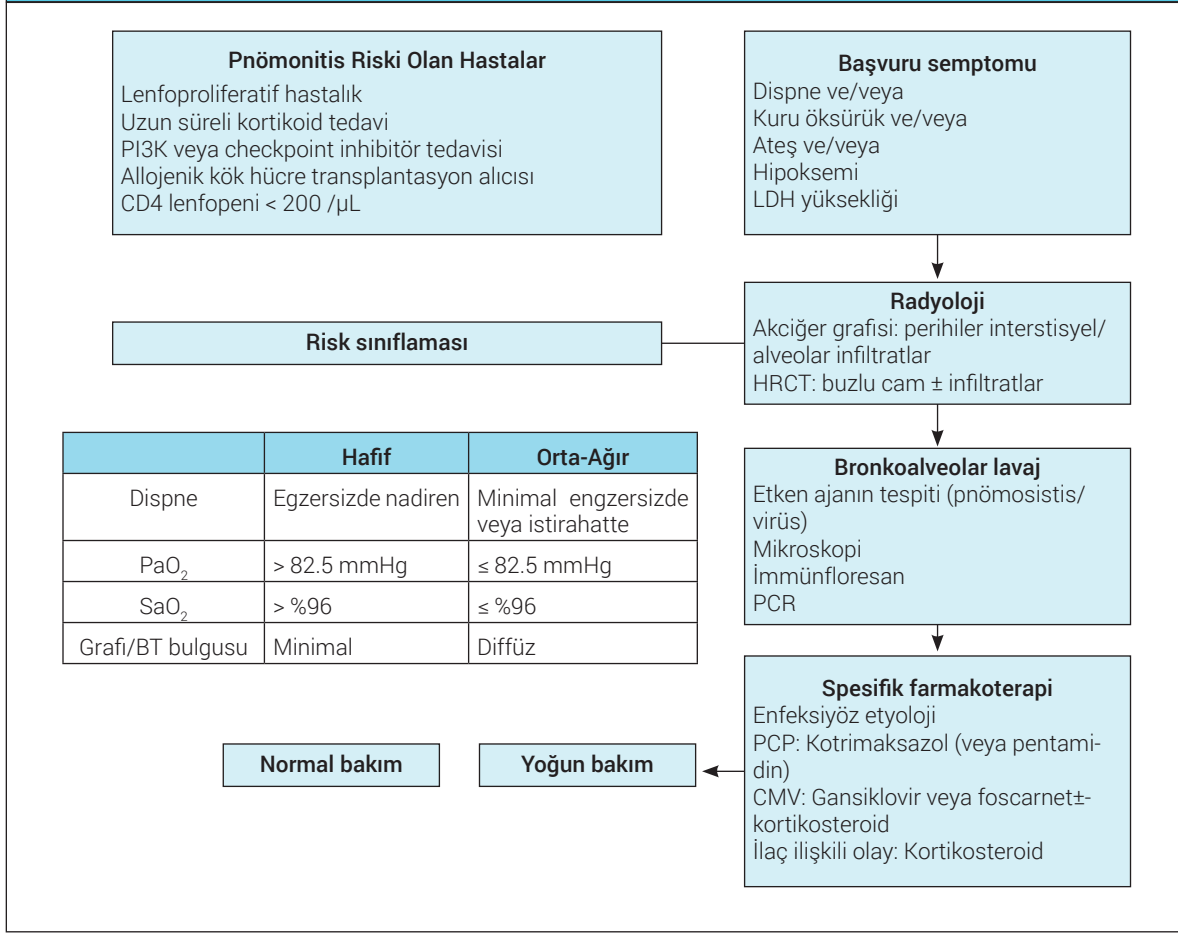
davisinin kontrendike olduğu veya tedavi sonrası relaps olan olgularda pentamidine (4 mg/kg/gün IV), primaquine (30 mg/gün) ve klindamisin (3 × 600 mg/gün) kombinasyonu düşünülebilir. ECIL yazarları, eş zamanlı kortikosteroid tedavisinin sadece HIV pozitif hastalar için uygun olduğunu belirtmektedir.

Non-enfeksiyöz, ilaç ilişkili pnömonitis insidansı, farklı ajanlarla, farklı çalışmalarda değişik oranlarda bildirilmekle birlikte tedavi edilen hastaların %15'inde geliştiği belirtilmiştir. Akciğer hasarının patofizyolojisi, özellikle de bazı yeni bileşikler için, tam olarak anlaşılmamıştır. Rituximab sonrası gelişen pulmoner toksisite paternleri organize, deskuamatif interstisyel veya granümatöz pnömonitistir. Tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda görülen dispne, nadiren plevral veya perikardiyal efüzyona bağlı olabilir. Ancak, yeni tanı konmuş ve dasatinib ile tedavi edilen hastalarda plevral efüzyon görülme oranı %28 olarak bildirilmiştir (%3'ünde ≥ 3 derece, %12'sinde torasentez ihtiyacı).

Yakın zamanda, birçok hücre tipinde ekspres edilen ve intraselüler sinyalizasyonda rol oynayan bir enzim olan fosfoinositol-3-kinazın (PI3K) terapötik inhibisyonunun pulmoner toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir. Yeni PI3K inhibitörü olan idelalisib'in kullanıldığı kronik lenfositik lösemi veya lenfoma hastalarında pnömonitis sıklığının arttığı hatta bazı vakaların fatal seyrettiği bildirilmiştir. Bu ürünle yapılan faz I-III çalışmalarda öksürük, dispne ve pnömoni oranları %10-20, nonenfeksiyöz pnömonitis oranı %5 olarak saptanmıştır. Bu vakalardaki akciğer hasarının hipersensitivite reaksiyonu, organize pnömoni ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Pnömonitis aynı zamanda immün checkpoint inhibitör tedavinin nadir bir immün-ilişkili komplikasyondur. Nadir görülmekle birlikte, sıklıkla klinik olarak ağır seyreden ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. NSCLC hastalarında yapılan Nivolumab faz I çalışmasında, üç hastanın (%2) pnömonitis nedeni ile öldüğü, pembrolizumab faz I çalışmasında ise bir hastanın (%0.2) öldüğü bildirilmiştir. Checkpoint inhibitör pnömonitis (CIP) insidansının en yüksek (%5-10) olduğu durum kombinasyon tedavisi (ipilimumab+nivolumab) uygulamasıdır, bunların %2'sinin 3 veya 4. derece olduğu bildirilmiştir. Çok yakın dönemde yapılan bir çalışmada ise, immün checkpoint inhibitörü kullanılan 205 NSCLC hastasında CIP oranı %19 olarak bildi-

Şekil 1. Pnömonitis tanısı veya şüphesi olan hastaların yönetimi.



rilmiştir. Aynı çalışmada, tümör histolojik tipinin CIP gelişiminde risk faktörü olabileceği ve CIP başlangıcına kadar olan sürenin değişken olduğu (median 82 gün) belirtilmiştir. Nivolumab tedavisinden sonra pnömonitis gelişen 20 hastanın dahil edildiği seride, semptom başlangıcı tedavi sonrası 2.6 ay olarak bildirilmiştir. Ma K ve ark.'nın çalışmasında en sık pnömonitis insidansı NSCLC hastalarında saptanmıştır ve nedeni olarak şu olasılıklar bildirilmiştir:

1. Akciğerde lokalize olan primer lezyonun devam eden tümör yükü, akciğerin ektojenik stres ve hasara karşı toleransını azaltabilir.
2. Bu hastalar altta yatan akciğer hastalıklarının (pulmoner fibrozis, KOAH) varlığı ve sigara içmeleri nedeniyle ilacın akciğer toksisitesine daha yatkındırlar.

Genel olarak ilaç ilişkili akciğer hasarı gelişmesinde bazı risk faktörlerinin (ileri yaş, altta yatan akciğer hastalığı, azalmış solunum fonksiyonları, akciğer cerrahi öyküsü, oksijen uygulama-

sı, akciğere radyasyon uygulaması gibi) rol oynadığı bilinmektedir, ancak immünoterapi sonrası gelişen pnömonitis için risk faktörleri net tanımlanmamıştır. Son dönemde yayınlanan bir vaka serisinde, anti-PD-1/PD-L1 tedavisi altında pnömonitis gelişen 43 hastanın 24'ünün (%56) halen sigara içtiği/içip bıraktığı, %44'ünün hiç sigara içmediği bildirilmiştir.

Checkpoint inhibitör pnömonitis klinik tablosu ve başlangıç süresi değişkenlik gösterebilir. Genellikle tedavi başladıktan 2.5 ay sonra ortaya çıkmaktadır, ancak 2-24 ay gibi geniş bir aralıkta da görülebilir. CIP tanısını klinik olarak koymak güç olabilir, çünkü metastazların artışı veya pulmoner enfeksiyonların eklenmesi de benzer bulgulara neden olabilir. Pnömonitis bulguları nonproduktif öksürük ve düzelmeyen dispnedir. Ateş ve göğüs ağrısı daha az rastlanan semptomlardır. Hipoksi görülebilir ve solunum yetmezliğine ilerleyebilir. İlginç olarak, klinik bulgular ortaya çıkmadan önce tomografide pnömonitis saptanabilir.

Checkpoint inhibitörü kullanan tüm hastalarda yeni ortaya çıkan solunumsal semptomlar varlığında görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır, tercih edilen

Tablo 1. Derecesine göre pnömonitis tedavisi.

Pnömonitis derecesi	Semptom	Tedavi
Derece 1	Yok Sadece radyolojik bulgu	Tedaviye ara ver Üç haftada bir radyolojik kontrol
Derece 2	Hafif-orta Dispne ve öksürük	Tedaviye ara ver Hastaneye yatırmayı düşün Metilprednizolone IV 0.5–1.0 mg/kg/gün Bir ay içinde dozu azalt Günler haftalar içinde görüntülemeyi tekrar et
Derece 3-4	Ağır Hipoksi Yaşamı tehdit eden solunum bozukluğu	Tedaviyi kalıcı olarak kesmeyi düşün Hastaneye veya YBÜ'ne yatır Metilprednizolone IV 2-4 mg/kg/gün 48. saatte ek immünsüpresif düşün Steroidi dört hafta içinde azalt Günler haftalar içinde görüntülemeyi tekrar et

genellikle tomografi çektirilmesidir. İmmünoterapi ilişkili pnömonitis farklı grafi bulguları ile ortaya çıkabilir; en sık saptanan periferik veya peribronşiyal dağılım gösteren buzlu cam ve konsolidasyon alanlarının saptandığı kriptojenik organize pnömonidir, bunu periferik akciğer alt zonlarında buzlu cam opasiteleri ve retiküler opasitelerin izlendiği nonspesifik interstisyel pnömoni takip eder. Pnömonitis aynı zamanda akut interstisyel pnömoni ve ARDS tablosu ile de ortaya çıkabilir, plevral efüzyon varlığı da bildirilmiştir. Pnömonitisin tipik bulguları yanı sıra subplevral mikronodüler opasiteler ve hiler lenfadenopatilerin saptandığı sarkoid benzeri değişiklikler de görülebilir.

Bu nadir ama ciddi yan etkileri yönetebilmek için klinisyenlerin pnömonitisin şiddetine yönelmeleri gerekmektedir. Sıklıkla sadece birkaç gün süren hafif-orta

pnömonitis varlığında, tedaviye ara verilmesi ve gözlem uygun tedavi yöntemidir. Pnömonitis derecesi 2 ise metilprednizolon başlanması önerilir. Hafif-orta pnömonitis iyileşme süresi iki-sekiz haftadır. Eğer semptomlar ikinci haftanın sonunda iyileşmezse/kötüleirse derece 3-4 gibi tedavi edilmelidir. Ağır pnömonitis varlığında yüksek doz immünsüpresif tedavi uygulanmalıdır. İmmünsüpresif tedavi başlanmadan önce enfeksiyon veya alternatif tanılar dışlamak için bronkoskopi veya diğer tanısal tetkikler yapılmalıdır. Genellikle önerilen 2-4 mg/kg/gün kortikosteroid uygulamasıdır. Kırksekiz saat sonra yanıt alınamayan olgularda infliximab, siklofosfamid, IV immünglobulin veya mikofenolat mofetil ile ek immünsüpresyon yapılabilir. Pnömonitis tedavisi Tablo 1'de sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kojic M, Li G, Hanson AC, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia. *Crit Care* 2012; 16: R46.
2. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P. 6th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2405-13.
3. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098-107.
4. Vahid B, Marik PE. Infiltrative lung diseases: Complications of novel antineoplastic agents in patients with hematological malignancies. *Can Respir J* 2008; 15: 211-6.
5. Masiello D, Gorospe III G, Yang AS. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2009;2:46. doi:10.1186/1756-8722-2-46.

6. Deininger MW, Manley P. What do kinase inhibition profiles tell us about tyrosine kinase inhibitors used for the treatment of CML? *Leuk Res* 2012; 36: 253-61.
7. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2333-40.
8. European Medicines Agency, News and press release archive, 18/03/2016. EMA recommends new safety measures for Zydelig. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002490.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed 22 Sep 2016.
9. Haustraete E, Obert J, Diab S, et al. Idelalisib-related pneumonitis. *Eur Respir J* 2016; 47:1280-3.
10. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54: 139-48.
11. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schmidt J, et al. Treatment-related death in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oncol* 2017; 29: 218-30.
12. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558,ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2004-12.
13. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-28.
14. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51-60.
15. Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1930-9. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.2035.
16. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: Radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 2016; pii: clincanres.1320.2016.
17. Ma K, Lu Y, Jiang S, Tang J, Li X, Zhang Y. The relative risk and incidence of immune checkpoint inhibitors related pneumonitis in patients with advanced cancer: A meta-analysis. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1430.
18. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709-17.
19. Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1185-92.
20. Montaudié H, Pradelli J, Passeron T, Lacour JP, Leroy S. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1060-3.
21. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51-60.
22. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 207-13.
23. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al; Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 2017; 21: 89.





Uzm. Dr. Murat TÜRK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı, Kayseri

Ağır Astımda Yeni Biyolojik Ajanlar

10

Astım, tekrarlayan bronkokonstrüksiyon, hava yolu aşırı duyarlılığı ve mukus hipersekresyonuyla giden, kronik ve heterojen inflamatuvar özelliklere sahip bir hava yolu hastalığıdır. Astım dünyada yaklaşık 300 milyon insanı etkilemektedir. Tüm astımlıların yaklaşık %5-10'u ağır astım olarak sınıflandırılmaktadır. Ağır astım artmış semptom şiddeti, mortalite, hastane yatış ihtiyacı, maliyet ve işgücü kaybına neden olmaktadır. Yüksek doz inhale kortikosteroid ve diğer kontrol edici ilaç kombinasyonlarına rağmen hastalık kontrolü sağlanamayan bu

hastalar için daha gelişmiş ve hedefe spesifik tedavilere (precision medicine) ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda hızla gelişen ve pek çok farklı hastalıkta kullanımı artan biyolojik ajanlar, astımdaki hedefe yönelik tedavi ihtiyacına da yanıt vermektedirler (Şekil 1). Günümüzde klinik kullanımda veya geliştirilme aşamasında olan biyolojik ajanların çok büyük kısmı -altta yatan yolakların ve mediyatörlerin daha net olarak tespit edilmiş olmasından dolayı- tip-2 inflamasyonun belirgin olduğu astım endotiplerine yöneliktir. Bu yazıda ağır astımda klinik kullanım veya geliştirilme aşamasında olan biyolojik ajanlar incelenecektir.

BELİRGİN TIP-2 İNFLAMASYON

Eozinofilik inflamasyon ve tip-2 inflamasyon sitokinlerinde (IL-4, IL-5, IL-13 gibi) artış ile karakterize olan astım endotipidir ve bazen allerjen spesifik-IgE yanıtı izlenebilir. T_H2 ve ILC2 hücrelerince üretilmekte olan bu sitokinlerin üretimi transkripsiyon faktörü GATA-3 tarafından regüle edilmekte ve epitel-kökenli sitokinler (IL-25, IL-33 ve TSLP) tarafından ekspresyonları artırılmaktadır. Yüksek oranda mast hücreler ve düşük oranda T_H2 ve dendritik hücreler tarafından üretilen prostaglandin-D2'nin reseptörüne (DP2 veya CRTH2 olarak tanımlanır) bağlanması, T_H2 hücreler, eozinofiller ve bazofillerin kemotaksisine ve aktivasyonuna neden olur. Günümüzde klinik kullanımda veya araştırma aşamasında olan biyolojik ajanların büyük kısmı bu grup astımdaki mediyatörleri hedef almaktadır.

IL-5 Hedef Alan Ajanlar

IL-5 eozinofil proliferasyon, migrasyon ve aktivasyonu için kritik öneme sahip bir sitokindir. Mepolizumab ve reslizumab IL-5'i hedef alırken benralizumab IL-5 reseptörünün α ünitesine bağlanır. Benralizumabın reseptöre bağlanma özelliği, bağlandığı hücreler üzerinde anti-kor-bağımlı hücre-aracılı sitotoksik etki de göstermektedir. Buna rağmen literatürde her üç ilacı karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde 12 yaş ve üzerindeki hipereozinofilik (kan eozinofil > 300 hücre/ μ L veya uzun süreli sistemik steroid alanlarda > 150 hücre/ μ L) ağır persistan astımda hastalığın basamak 4-5 tedavilerine rağmen kontrolsüz veya sistemik steroid bağımlı olması durumunda karşılanmak koşullarıyla mepolizumabın kullanımı onay almıştır.

Eozinofilik astımda (kan eozinofil > 300 hücre/ μ L veya balgam eozinofil > %3) üç tedavi seçeneği de atak sıklığında azalmaya yardımcı olur. Bunun yanında FEV₁ düzeyinde ve astım ilişkili yaşam kalitesinde artışa da neden olabilirler. Ayrıca, bir subgrup analizinde reslizumabın ağır astım + kronik rinosinüzit + nazal polipozis bulunanlarda atak sıklığında %83'lük azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Benralizumabın etki mekanizması mepolizumab ve reslizumaba kıyasla tamamen farklıdır ve anti-sitokin ilaçlarda izlenen sitokin üretiminde artışa neden olmaz. Her üç tedavi seçeneğinde nadir sistemik hipersensitivite reaksiyonları gözlenebilir ve tedavilerin ne kadar sürmesi gerektiği henüz netlik kazanmamıştır.

IL-4 ve IL-13'ü Hedef Alan Ajanlar

IL-4 ve IL-13, B-hücrelerin class-switching ile IgE üretimini, vasküler endotelde VCAM-1 ekspresyonunu ve inflamatuvar hücre göçünü indükleyen sitokinlerdir. IL-13 goblet hücre hiperplazisinde, IL-4 T_H2 polarizasyonunda etkilidir. Dupilumab, IL-4 reseptör α -subünitesine bağlanarak IL-4 ve IL-13 sinyalizasyonunda inhibitör etkinlik sağlar. Ülkemizde sadece şiddetli atopik dermatitin tedavisinde onay almıştır. FDA tarafından eozinofilik fenotipteki orta-ağır astımda veya steroid bağımlı astımda kullanımı onay almıştır. Bazal eozinofilisi (> 300 hücre/ μ L) ve FeNO yüksekliği bulunan hastalarda FEV₁ artışına ve atak sıklığında azalmaya neden olmuştur. FeNO takibinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyomarker olabileceği gösterilmiştir.

IL-13'ü Hedef Alan Ajanlar

Lebrikizumab ve tralokinumab anti-IL-13 etkinlik gösteren monoklonal antikordlardır. Her iki ilaca ait faz çalışmaları, birincil sonlanım noktası olan atak sıklığında

azalmanın anlamlı olarak sağlanamamasından dolayı, şu an için bu ilaçların astımda kullanımı düşünülmemektedir.

IgE'yi Hedef Alan Ajanlar

Astımlı hastaların yaklaşık olarak %70'i atopiktir. Bu hastalarda aeroallerjenlere karşı spesifik-IgE üretimi izlenmektedir. Amerika, Avrupa ve ülkemizde astım tedavisinde onaylanan ilk biyolojik ajan olan omalizumab, serbest IgE'ye bağlanan humanize bir monoklonal antikordur. Serbest IgE'nin yüksek afiniteli reseptörüne (Fc ϵ R1) bağlanmasını engeller ve Fc ϵ R1'nin hücre yüzeyindeki ekspresyonunda azalmaya neden olur. Ülkemizde 12 yaş üzerindeki, parenneal allerjen duyarlılığı tespit edilen, basamak 4-5 tedavilerine rağmen hastalığı kontrol altına alınamayan ağır persistan astımlı hastaların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır.

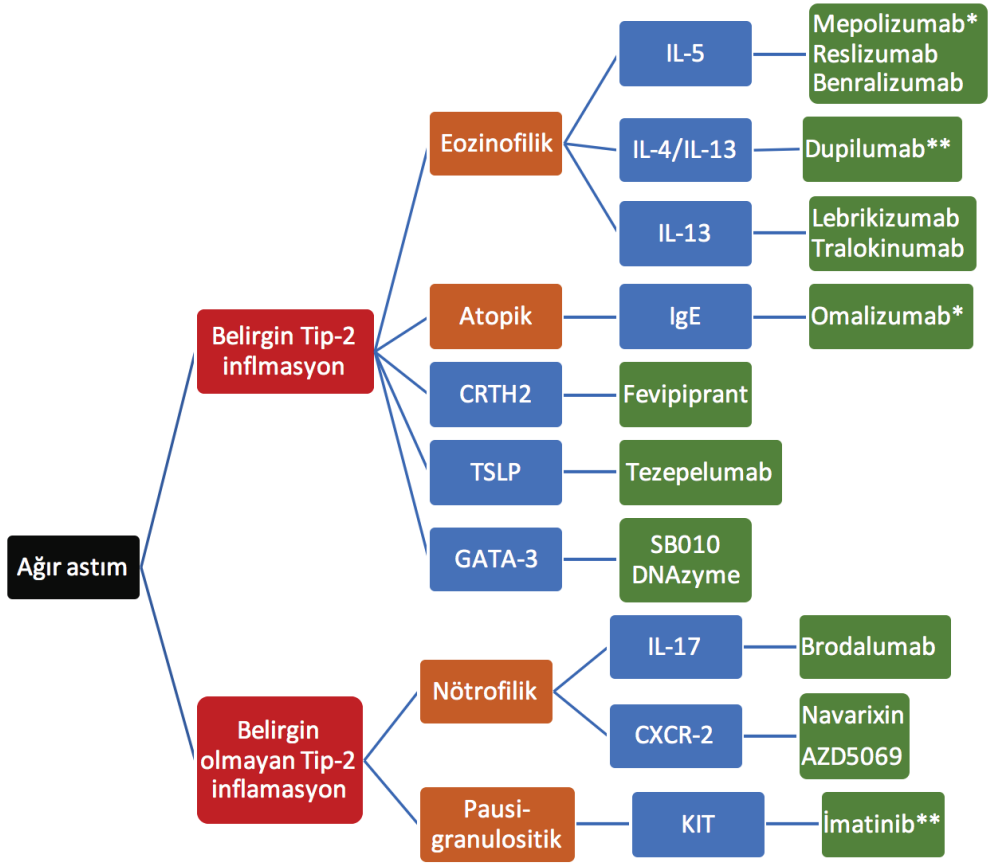
Omalizumab tedavisi astım semptomlarında, atak sıklığında ve inhale kortikosteroid kullanımında azalmaya ve astım-ilişkili yaşam kalitesinde artışa neden olur. Özellikle artmış kan eozinofil (özellikle > 300 hücre/ μ L), serum perostin veya fraksiyone ekshale nitrik oksit düzeyi bulunan hastalarda, atak sayısındaki azalma etkinliği daha yüksektir. İlk uygulamalarda daha sık olmakla birlikte yaklaşık %0.1 anafilaksi riski bulunmaktadır. Ağır astımda omalizumab tedavisinin ne kadar sürmesi gerektiği üzerine net görüş birliği bulunmamaktadır. Merkezimizde hastaların omalizumab tedavisi beşinci yılın sonunda kesilmektedir. Sonraki süreçte hastalar rutin kontrollerine gelmekte, eğer takiplerinde basamak 4-5 tedavilerine rağmen semptom kontrolü sağlanamıyorsa hastalara omalizumab tedavisi tekrar başlanmaktadır.

Ligelizumab, lumiliximab ve quilizumab IgE'yi hedef alan diğer biyolojik ajanlardır ancak klinik etkinlik sağlanamaması veya omalizumabdan üstünlüklerinin gösterilememeleri sebebiyle çalışmaları sonlandırılmıştır.

CRTH2'yi Hedef Alan Tedaviler

CRTH2 (prostaglandin-D2 reseptörü), T_H2 hücrelerin migrasyonunda, apoptozisinin geciktirilmesinde, IL-4, IL-5, IL-13 üretiminde, eozinofillerin degranulasyonunda ve kemotaksisinde görev alır. Ağır astımda BAL sıvısında CRTH2+ hücre sayısındaki artışın hastalık ağırlığındaki artışla korele olduğu gösterilmiştir. Fevipiprant CRTH2'nin potent ve selektif bir antagonistidir

Şekil 1. Ağır astımda klinikte kullanılmakta veya araştırma aşamasında olan tedavi seçenekleri.



* Ülkemizde mevcut, ağır astımda kullanımı onaylanmış ve geri ödeme kapsamında.

** Ülkemizde mevcut, ağır astımda kullanımı onaylanmamış.

ancak bir biyolojik ajan değildir. Eozinofilik hava yolu inflamasyonunu baskılayabileceği gösterilmiştir. Faz-3 çalışmaları halen devam etmektedir.

TSLP'yi Hedef Alan Tedaviler

Doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak epitel-kökenli bir alarmin olan TSLP, özellikle allerjen maruziyeti sonrası T_H2 ve ILC2 hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Anti-TSLP etkinlik gösteren tezepelumabın, bazal kan eozinofil ve FeNO düzeylerinden bağımsız olarak atak sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Tedavi grubunun kan eozinofil, FeNO ve serum total IgE düzeylerinde anlamlı ve persistan düşüşe neden olmasından dolayı anti-TSLP etkinliğinin kombine anti-IL-4, anti-IL-5 ve anti-IL-13 etkinliği ortaya çıkarabileceğini düşündürmektedir.

GATA-3'ü Hedef Alan Tedaviler

GATA-3 tip-2 inflamasyonun ana transkripsiyon faktörüdür. T_H2 hücrelerin diferansiyasyonu ve majör tip-2 sitokinlerin üretimi için esansiyel özelliğe sahiptir. Son yıllarda ilerleyen moleküler teknolojiler sayesinde üretilen SB010, inhale GATA-3 spesifik bir DNAzyme'dir. Enzimatik aktif tek-sarmallı DNA oligonükleotid olan SB010, GATA-3 mRNA'ya spesifik olarak bağlanır ve bu yapıyı böler. Allerjen maruziyeti sonrası ortaya çıkan erken ve geç faz astım yanıtını baskıladığı gösterilmiştir. Klinik çalışmaları devam etmektedir.

BELİRGİN OLMAYAN TİP-2 İNFLAMASYON

Belirgin tip-2 inflamasyonun izlenmediği bu astım fenotipinin patofizyolojisi net olarak ortaya konulmamıştır. Nötrofilik veya pausi-granulositik inflamasyon ve T_H1 ve/veya T_H17 hücre aktivasyonu izlenebilir. IFN- γ , IL-17, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-12 ailesi baskın sitokinlerdir. Bu grup hastalar genellikle geç başlangıçlı hastalığa sa-

hiptirler ve steroid yanıtları belirgin tip-2 inflamasyonun izlendiği astım fenotipine göre daha kısıtlıdır. Bu gruptaki bazı hastalardaki hava yolu remodelling ve aşırı duyarlılığına mast hücrelerin neden olduğu düşünülmektedir.

IL-17'yi Hedef Alan Tedaviler

Özellikle T_H17 hücreler tarafından üretilen IL-17 ailesine ait sitokinler nötrofilik inflamasyonun ana mediatörleridir ve steroid azalmış-duyarlılığına neden olduğu düşünülmektedir. Brodalumab, IL-17 reseptörüne bağlanarak anti-IL-17A, anti-IL-17F ve anti-IL-17E (diğer adı IL-25) etkinlik göstermektedir. Bu yüksek anti-sitokin etkinliğine rağmen brodalumabın nötrofilik ve/veya eozinofilik astımda klinik etkinliği gösterilememiştir. Artmış intihar riski nedeniyle klinik çalışmalar sonlandırılmıştır.

CXCR-2'yi Hedef Alan Tedaviler

IL-8, CXCR-2'ye bağlanarak nötrofiller kemotaksisinde görev alır. CXCR-2 reseptör antagonisti olan navarixinin ağır astımlı hastalarda güvenilir ve balgam nötrofil sayısında azalmaya neden olduğu gösterilse de, daha selektif bir anti-CXCR-2 etkinliğe sahip olan AZD5069'un kontrolsüz ağır astımlı hastalarda ağır atak sıklığında azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir.

KIT Hedef Alan Tedaviler

KIT proto-onkogen reseptör tirozin kinaz, mast hücrelerin gelişimi ve hayatta kalması için önemlidir ve tip-2 inflamasyonun belirgin olmadığı astım fenotipinde po-

tansiyel hedefdir. Bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib, KIT aktivitesini baskılar. Kontrolsüz astım ve artmış hava yolu duyarlılığının bulunduğu hastaların alındığı randomize-kontrollü bir çalışmada imatinibin, plaseboya göre metakolinle provoke edilen hava yolu duyarlılığında ve serum triptaz düzeyinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

AĞIR ASTIMDA DOĞRU BİYOLOJİK AJANIN SEÇİMİ

Günümüzde artık kişiselleştirilmiş tedaviler ön plana çıkmaktadır. Bunun için de astım fenotipleri ve bu fenotipleri belirleyecek kolay, ucuz ve uygulanabilir biyolojik belirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır. Böylece klinikle ilişkilendirilmiş biyolojik belirteçlerle uygun biyolojik ajanların seçimi daha objektif bir şekilde yapılabilecektir. Periferik kan eozinofil düzeyi ve aeroallerjellerle yapılan deri prik testi/spesifik-IgE ölçümü şimdilik fenotipleri belirlemede kullanılan en uygun belirteçlerdir. Fakat biyolojik ajanlar ile hedefe yönelik çok daha spesifik tedavi yapabilmek için kullanışlı, ayırıcılığı yüksek yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic therapy and novel molecular targets of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 909-16.
2. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MAbs* 2018; 10: 34-45.
3. Tabatabaian F, Ledford DK, Casale TB. Biologic and new therapies in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; 37: 329-43.
4. Opina MT, Moore WC. Phenotype-driven therapeutics in severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 10.



Doç. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum

Bronşektazi: BTS 2018 Rehberinde Neler Öneriliyor?

14

Britanya Toraks Derneği (British Thoracic Society: BTS) 2018 bronşektazi rehberi bronşektazi yönetimi-
minde çok değerli önerilerde bulunmuş, tavsiyeler
kanıt düzeyine göre A,B,C ve D olarak azalan kanıt de-
recesine göre evrenmiştir. Rehberde sıklıkla D düze-
yinde olan öneriler (analitik olmayan çalışmalar, uzman
görüşleri, vaka kontrol ve kohort çalışmalarına göre)
bulunmakta ve kanıt düzeyi artan öneriler için araştırma
önerileri de yer almaktadır. Bu bölümde rehberdeki öne-
riler özetlenmektedir.

Bronşektazi Tanısı Nasıl Belirlenmelidir?

Bronşektaziden şüphelenilen hastalara bazal akciğer
filmi çekilmelidir (D). Klinik olarak şüphelendiğinde
bronşektazi tanısını konfirme etmek için ince kesit ak-
ciğer bilgisayar tomografisi (BT) uygulanmalıdır (C).
Tanı ve seri karşılaştırma amacıyla stabil dönemde de
bazal bir görüntüleme uygulanmalıdır (D). Bronşektazi-
de BT özellikleri:

1. Bronşektazi, bronşiyal dilatasyona aşağıdakilerden
bir veya daha fazlasının eşlik etmesi şeklinde tanımla-
nır. Bunlar;
 - a. Bronkoarteriyal oran > 1 (iç hava yolu lümeni/komşu
pulmoner arter),
 - b. Gittikçe incelmede eksiklik,
 - c. Kostal plevraya bir cm içinde hava yolu görünebilirli-
ği veya mediastinal plevraya dayanması.
2. Bronşektaziyle ilişkili olan aşağıdaki indirek işaretler;
 - a. Bronşiyal duvar kalınlaşması,
 - b. Mukus impaksiyonu,

c. Ekspiratuar BT'de mozaik perfüzyon/hava hapsi olarak belirtilmiştir. Genel tavsiye olarak BT görüntüleme nin bronşektazinin etyolojisini saptamaya da katkıda bulunduğu belirtilmiştir (Allerjik Bronkopulmoner Asperjillozis (ABPA), Non-Tüberküloz Mikobakteri (NTM): Non-Tüberküloz Mikobakteri, Primer Siliyer Diskinezi, Alfa-1 Antitripsin Eksikliği, yabancı cisim).

Kimlerde Bronşektazi Tanısından Şüphelenilmeli?

Persistan mukopürülan ya da pürülan balgam çıkaran, özellikle eşlik eden risk faktörleri olan hastalarda (D), romatoid artritli bir hastada eğer kronik produktif öksürük veya rekürren göğüs enfeksiyonu semptomu varsa (C), yılda iki ya da daha fazla atak geçiren ve stabilken *P. aeruginosa* için pozitif balgam kültürü öyküsü olan KOAH'lı hastalarda (B), İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan kronik produktif öksürüğü olan hastalarda bronşektaziyi araştırmayı düşünmek gerekir (C).

Bronşektazi Nedenlerinin Belirlenmesi

Bronşektazinin altta yatan nedeninin saptanmasında araştırma kurulu yapılmalıdır (B). Bronşektazi tanısı olan hastalarda romatoid artrit, KOAH, astım, gastroösofageal reflü hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi ilişkili veya muhtemel nedensel hastalıkları saptamak için komorbiditeler ve önceki tıbbi hikayeler kaydedilmelidir (C). Bronşektazili tüm hastalarda tam kan sayımı, serum total IgE ve *Aspergillus fumigatus* duyarlılığının (spesifik IgE veya cilt testi) ölçümü (D), serum Immunglobulin G (IgG), A (IgA), M (IgM) bakılmalıdır (C). Spesifik antikor eksikliğini araştırmak için tüm hastalarda *Streptococcus pneumoniae*'nin kapsüler polisakkaritine karşı bazal spesifik antikor düzeyi ölçümü değerlendirilmelidir. Eğer düşükse 23 valanlı polisakkarit pnömokokkal aşı ile immünize et. Dört-sekiz hafta sonra spesifik antikor düzeyi ölçümü ile izle (D). Erken başlangıçlı, erkek infertilitesi, malabsorbsiyon, pankreatit gibi klinik özelliklerde kistik fibrozis için araştırılmalıdır (NICE Kistik Fibrozis kılavuzuna göre) (B). Neonatal distres, çocukluk çağı semptomları, tekrarlayan otitis media, rinosinüzit veya infertilite varlığında Primer Siliyer Diskinezi (ERS kılavuzuna göre tanı) için araştırılmalıdır (A). Tüm hastalara rutin ve mikobakteriyal kültür için balgam kültürü yapılmalıdır (D).

STABİL DURUM TEDAVİSİ

Hangi Hastaya Hava Yolu Klerens Teknikleri Düşünülmelidir?

Bronşektazi hastalarına hava yolu klerensi tekniklerini öğretmek gereklidir (D).

Hangi Hava Yolu Klerens Teknikleri Öğretilmeli?

Bronşektazili bireylere aktif solunum döngüsü veya titreşimli pozitif ekspiratuar basınç tekniklerini önermek gereklidir (D). Hava yolu klerens tekniklerinin etkinliğini arttırmak için yerçekimi destekli pozisyon vermeyi (kontrendike değilse) değerlendirmek tavsiye edilir (D).

Akut atak sırasında hava yolu klerens teknikleri: Hastalar yorgunsa ve ataktaysa balgam klerensini arttırmak için manuel teknikler öğretilmelidir. Aralıklı pozitif basınçlı solunum veya noninvaziv ventilasyonu akut atak sırasında değerlendirmek gerekir.

Hastalar Ne Sıklıkla Hava Yolu Klerens Teknikleri Uygulamalı?

Hava yolu klerens tekniklerinin sıklığı veya süresi bireye göre düzenlenmeli ve atak sırasında değiştirilebilir. Bireylere en az 10 dakika (30 dakikaya kadar) hava yolu klerens teknikleri uygulamayı tavsiye etmek gereklidir.

İlk Değerlendirmeden Ne Kadar Sonra Hasta Yeniden Değerlendirilmelidir?

Değerlendirilen ve tedavi öğretilen hastalar solunum fizyoterapistleri tarafından ilk tedaviden sonra üç ay içinde yeniden değerlendirilmelidir. Durumunda kötüleşme olan tüm bireylerin (artan atak sıklığı ve/veya semptomların kötüleşmesi) hava yolu klerens teknikleri solunum fizyoterapisti tarafından yeniden değerlendirilmelidir (Tablo 1).

Bronşektazide mukoaktifler: Bronşektazili erişkinlerde rekombinant insan DNA'sını rutin olarak kullanma (A). Hava yolu klerensini kolaylaştırmak için steril su ya da normal salin ile nemlendirmeyi kullanmayı değerlendirmek gereklidir (D).

Bronşektazide Uzun Dönem Antiinflamatuvar Tedavi İçin Kanıt Nedir?

ABPA, kronik astım, KOAH ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi diğer endikasyonlar yoksa bronşektazili hastalarda inhale kortikosteoridi rutin olarak önerme (B). ABPA, kronik astım, KOAH ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi diğer endikasyonlar yoksa bronşektazili hastalarda uzun dönem oral kortikosteoridi rutin olarak önerme (D). Fosfodiesteraz tip 4 (PDE4) inhibitörü, metilksantinler veya lökotrienreseptör antagonistini bronşektazi tedavisi için rutin olarak önerme (D). CXCR2 antagonisti, nötrofil elastaz

Tablo 1. Kötülemiş hastanın yönetimi.

KÖTÜLEŞEN HASTA

Semptomlarda anlamlı ve uzamış bozulma
Atak sıklığında ve şiddetinde beklenmeyen artış
Sık hastane başvurusu
Atak tedavisi sonrası erken relaps
Akciğer fonksiyonunda hızlı azalma

DEĞERLENDİRME

1. Hastanın anladığından emin ol
2. Hastalık progresyonunu değerlendir.
 - Oda havasında oksijen satürasyonu ve uygunsu AKG
 - Spirometre ve akciğer volümü ve gaz transferi ölçümü
 - Akciğer BT (PE'den şüphe varsa kontrastlı)
3. Patojenleri yeniden değerlendir.
 - Balgam K+D (rutin bakteriyoloji ve mantar kültürü)
 - Mikobakteri kültürü için üç balgam örneği
 - Balgam yoksa indükte balgam veya BAL'ı değerlendir.
4. Altta yatan nedeni değerlendir.
 - Yeni gelişen aspergillus için WBC, IgE, aspergillus spesifik IgE, aspergillus IgG
 - İmmünglobulin replasman tedavisi gerekip gerekmediğini değerlendirmek için IgG, IgA and IgM ve fonksiyonel antikorlar
 - Spesifik etyolojilerin dışlandığını kontrol et (KF, ABPA, GÖRH, CVID ve İBH)
5. Komorbiditeleri değerlendir.
 - LV fonksiyonu ölçmek için PH için ekokardiyogram
 - Sinüs hastalığı olup olmadığını ve tedavi edilip edilmediğini kontrol et
 - Şüpheleniyorsa PE'yi ekarte et

OPTİMİZE ETME

1. Hava yolu klerensi
 - Optimum dozaj ve pulmoner rehabilitasyonu kontrol etmek için solunum fizyoterapistini görmek
 - Mukoaktif tedaviyi değerlendir.
2. Ataklar
 - Hastanın hemen ve uygun tedaviyi alıp almadığını kontrol et
 - Antibiyotik tedavisini doğru sürede alıp almadığını kontrol et
 - İntravenöz antibiyotik ihtiyacı olup olmadığını kontrol et
3. Oksijen
 - Eğer kriterleri karşılıyorsa USOT ver

DAHA İLERİ YÖNTEM

- Eğer neden bulunduysa tanımlanan nedenleri tedavi et
- İlişkili komorbiditeleri tedavi et
- İntravenöz antibiyotik süresini kontrol et
- Uzun dönem antibiyotikleri değerlendir.
- Gerekli olduğunda USOT/NIMV ihtiyacı olup olmadığını, cerrahi, transplantasyon, yaşam sonu desteği ihtiyacı olup olmadığını değerlendir.

AKG: Arter kan gazı, BT: Bilgisayarlı tomografi, PE: Pulmoner emboli, BAL: Bronkoalveolar lavaj, WBC: Tam kan sayımı, Ig: İmmünglobulin, ABPA: Allerjik bronkopulmoner asperjillozis, KF: Kistik fibrozis, GÖRH: Gastroöfageal reflü hastalığı, CVID: Common variable immune deficiency, LV: Sol ventriküler, USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi, NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon.

inhibitörü veya statinleri bronşektazi tedavisinde önerme (B). İnhalen kortikosteroidlerin bronşektazilerde sık komorbid durum olan astım yönetiminde ve KOAH'lı hastaların bir grubunda kanıtlanmış rolü vardır.

Stabil Bronşektazili Hastalarda Hangi Tedavi Sonuçları İyileştirir? (Tablo 2)

Yılda üç veya daha fazla atak geçiren bronşektazili hastalarda uzun dönem antibiyotikleri değerlendir (A). Bu hastalarda şunlar tavsiye edilir; *P. aeruginosa* kolonize hastalarda:

- Bronşektazi ve kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalarda inhale kolistin kullan (B).
- Bronşektazi ve kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalarda inhale gentamisin kolistine ikinci sırada alternatif olarak değerlendir (B).
- Bronşektazi ve kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalarda azitromisin ve eritromisini inhale antibiyotiğe alternatif olarak değerlendir (B).
- Yüksek atak sıklığı olan bronşektazi ve kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalarda azitromisin ve eritromisini inhale antibiyotiklere aditif tedavi olarak değerlendir (D).

P. aeruginosa kolonize olmayan hastalarda:

- Bronşektazili hastalarda azitromisin ve eritromisini kullan (A).
- inhale gentamisini azitromisin veya eritromisine ikinci sıra alternatif olarak değerlendir (B).
- Makrolidi tolere edemeyen ya da makrolidin inefektif olduğu hastalarda alternatif olarak doksisisiklini değerlendir (C).

Uzun dönem makrolidleri başlamadan önce, güvenlik nedeniyle:

- En az bir solunumsal TDM kültürü ile aktif TDM olmadığından emin ol,
- Hastanın işitme cihazı ihtiyacına neden olan anlamlı duyma kaybı veya anlamlı denge kaybı olup olmadığına dikkat ederek kullan.

Uzun dönem inhale aminoglikozitleri başlamadan önce, güvenlik için:

- Kreatinin klerensi < 30 mL/dakika ise kullanmaktan kaçın,
- Hastanın işitme cihazı ihtiyacına neden olan anlamlı duyma kaybı veya anlamlı denge kaybı olup olmadığına dikkat ederek kullan,

Tablo 2. Stabil bronşektazi hastasının basamaklı yönetimi.				
Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
<ul style="list-style-type: none"> Altta yatan nedeni tedavi et Hava yolu klerens teknikleri +/- pulmoner rehabilitasyon Yıllık influenza aşısı Atak için hızlı antibiyotik tedavisi Kendi kendine yönetim planı 	<p><u>Basamak 1'e rağmen ≥ 3 atak/yıl*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fizyoterapinin yeniden değerlendirilmesi ve muakoaktif tedavilerin düşünülmesi 	<p><u>Basamak 2'ye rağmen ≥ 3 atak/yıl*</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Eğer <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ise, uzun dönem inhale anti-psödomonal antibiyotik veya alternatif olarak uzun süreli makrolid tedavisi Eğer diğer potansiyel mikroorganizmalar varsa, uzun dönem makrolid veya alternatif olarak uzun dönem oral veya inhale hedefe yönelik antibiyotik Eğer patojen yoksa, uzun dönem makrolid 	<p><u>Basamak 3'e rağmen ≥ 3 atak/yıl*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uzun dönem makrolid ve uzun dönem inhale antibiyotik tedavisi için değerlendir. 	<p><u>Basamak 4'e rağmen ≥ 3 atak/yıl*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Her iki-üç ayda bir düzenli intravenöz tedavi için değerlendir.
<p>*: Atak kriterlerini karşılamıyorsa da önceki basamak tedavisine rağmen semptomlar sürüyorsa da basamak arttırmayı değerlendir.</p>				

3. Birlikte nefrotoksik ajan kullanımından kaçın. Hastaya uzun dönem antibiyotikler için uzun dönem potansiyel majör yan etkiler hakkında ve bu durumlar geliştiğinde acilen başvurması gerektiği hakkında tavsiyelerde bulun.

- Hastanın kültür ve mikobakteri durumunu derle, uzun dönem antibiyotik başlamadan önce hava yolu klerensini optimize et ve diğer ilişkili durumları tedavi et.
- Profilaktik antibiyotikler sadece göğüs hastalıkları uzmanlarınca başlanmalıdır.
- Uzun dönem antibiyotik alan hastayı altı aylık etkinlik, toksisite ve devam eden ihtiyacı açısından yeniden değerlendir. Balgam kültürü ve duyarlılık testlerini rutin izle, klinik etki olmadığında direnç testi de uygula.

Azitromisinle yan etki sıklığı muhtemelen doz ilişkili olduğundan, 250 mg üç kez/hafta pratik başlama dozudur. Klinik yanıt ve yan etki durumuna göre daha sonra arttırılabilir. Uzun dönem tedavi eşiği hasta ataklar arasında semptomatikse ve/veya atakların tedaviye yanıtı kötüyse ve/veya hasta şiddetli atak için yüksek riskliyse (örneğin; immünsüprese) azaltılabilir. Uzun dönem antibiyotik seçimi komplekstir. Allerji, duyarlılık, tolerans gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Bazı durumlarda diğer uzun dönem antibiyotik rejimleri uygun olabilir. İnhalasyon antibiyotik başlamadan önce stabil olduğunda uygun testleri uygula. Periyodik intravenöz antibiyotik tedavisini diğer tedavilere rağmen tekrarlayan enfeksiyon geçiren hastalarda (\geq beş/yıl) değerlendir. Alternatif inhale/nebülize ajanlar uluslararası çalışmalar tamamlandığında lisanslı olabilecektir. Uzun dönem profilaktik oral antibiyotik alan hastalar için, antibiyotiklerin aylık devirli kullanımı yerine aynı antibiyotiği sürdürmek tercih edilen opsiyondur. Anlamlı etki eksikliği varsa antibiyotik duyarlılık testine göre değiştirilebilir.

Bronşektazili Hastalarda Uzun Dönem Bronkodilatör Tedavi Sonuçları İyileştirir mi?

Bronşektazi ile KOAH veya astım birlikteliğinde bronkodilatör kullanımı KOAH veya astım için kılavuz tavsiyelerine göre yapılmalıdır (D). Uzun etkili bronkodilatör tedavi anlamlı nefes darlığı semptomu olan hastalara öner (D). β_2 -agonist veya antikolinergik bronkodilatöre reverzibilite testi hastalara eşlik eden astımı saptamaya yardımcı olabilir, fakat bronkodilatörlerden fay-

da göreceğini belirlemek için yanıtın gerekli olup olmadığını öneren bir kanıt yoktur (D).

Pulmoner Rehabilitasyon

Nefes darlığı ile fonksiyonel kısıtlılığı olan kişilere pulmoner rehabilitasyonu öner (mMRC \geq 1) (B). Konvansiyonel pulmoner rehabilitasyon ile ilişkili inspiratuar kas eğitimi kullanımını eğitim etkisinin devamlılığını arttırmak için değerlendir (B). Bronşektazili hastaları egzersiz eğitim programlarının önemi için eğit. Bronşektazili hastalarda pre/post pulmoner rehabilitasyonda egzersiz kapasitesini değerlendirmek için altı dakika yürüme testi ve/veya artan mekik yürüme testini değerlendir. Bundan önce, öğrenme etkisini elimine etmek için test pratiği yapılmalıdır. Pulmoner rehabilitasyon uygulayıcılar, bronşektazili bireylerin ihtiyaçlarına göre eğitim seansları düzenlemelidir (örneğin; hava yolu klerens teknikleri, bronşektazinin patofizyolojisi ve ilişkili inhale tedavi). Pulmoner rehabilitasyon egzersizi ve eğitim seansları uygun nitelikli sağlık uygulayıcıları tarafından sağlanmalıdır.

Bronşektazi Yönetiminde Cerrahinin Rolü Nedir?

Semptomları medikal tedavi ile kontrol edilemeyen lokalize hastalığı olan hastalarda akciğer rezeksiyonu bronşektazi uzmanlarınca değerlendirilmelidir. Cerrahinin uygunluğunu değerlendirmek ve rezeksiyon sonrası kardiyopulmoner rezervin preoperatif yönetimi için bronşektazi uzmanları, göğüs cerrahisi ve tecrübeli bir anestezi uzmanı içeren multidisipliner değerlendirme önerilir (D). Nutrisyonel destek ve preoperatif pulmoner rehabilitasyonu cerrahiye referans etmeden önce değerlendir.

Bronşektazi İçin Akciğer Transplantasyonu

Altmışbeş yaş ya da daha altı yaşlarda eğer anlamlı klinik instabilite ile birlikte FEV₁ < %30 ise veya optimal medikal tedaviye rağmen hızlı solunumsal bozulma eşlik ediyorsa transplantasyon için referans etmeyi düşün (D). Zayıf akciğer fonksiyonu olan ve masif hemoptizi, ciddi sekonder pulmoner hipertansiyon, YBÜ başvurusu veya özellikle NIMV gerektiren solunum yetmezliği gibi bazı eşlik eden faktörlerin varlığında bronşektazi hastalarını transplantasyon için daha erken referans etmeyi düşünmek gerekir (D). Resmi olarak referans etmeden önce hastayı transplantasyon merkezi ile tartış. Osteoporozis gibi komorbiditelerin yönetimini ve transplant öncesi pulmoner rehabilitasyon ile fiziksel durumu sürdürmeyi optimize et.

Bronşektazi Yönetiminde İnfluenza ve Pnömonok Aşılarının Rolü Nedir?

Bronşektazili tüm hastalara yıllık influenza aşısını öner (D). Bronşektazili tüm hastalara polisakkarit pnömonok

aşısını öner (D). İmmün yetmezlikli ve bronşektazili hastaların ev içi temaslarına influenza aşısı uygulamayı, sekonder geçiş riskini azaltmak için değerlidir. Onüç valanlı protein konjuge pnömokokkal aşı kullanımını standart polisakkarit aşıya (23 valanlı karbohidrat pnömokokkal aşı) uygun serolojik yanıt yokluğunda bronşektazili hastalarda düşün.

Solumun Yetmezliği Tedavisi

Uzun dönem oksijen tedavisini KOAH için olduğu gibi aynı kriterlerle bronşektazili ve solumun yetmezlikli hastalar için düşün (D). Bronşektazisi ve hiperkapninin eşlik ettiği solumun yetmezliği olan hastalarda özellikle bu durum semptomlarla ve tekrarlayan hospitalizasyon ile ilişkiliyse evde namlendiricili NIMV tedavisini düşün (D).

Bronşektazi ve Diğer Tedaviler

Bronşektazi yönetiminin bir parçası olarak rutin olarak alternatif tedavileri tavsiye etme (örneğin; öksürük supresyonu, nutrisyonel destek vb.) (D).

Patojenler Bronşektazide Prognozda Etkili Olabilir mi?

Kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan hastaları bronşektazi ilişkili komplikasyonlarda yüksek riskli olarak değerlendir (B). Klinik olarak anlamlı bronşektazili hastalarda, patojenleri monitörize etmek için ve yeni *P. aeruginosa* izolasyonu saptamak için düzenli balgam mikrobiyolojik taraması yap (C).

Bronşektazi Hastalarında Virüs ve Fungal Hastalıkların Rolü İçin Kanıtlar Nedir?

Viral infeksiyonu saptamak için testler bronşektazi atağı olan hastalarda değerlendirilmelidir. Fungal hastalığın kanıtı olmadan rutin olarak antifungal tedavi kullanma. Fungal kültürler uzun dönem antibiyotik tedavisi alan hastalarda pozitif olabilir.

Stabil Bronşektazili Hastalarda Potansiyel Patojenik Mikroorganizmaların Eradikasyonu Sonuçları İyileştirir mi?

Klinik bozulması olan ve yeni izole edilmiş *P. aeruginosa* (ilk izolasyonu ya da aralıklı pozitif kültürde yeniden artış) ilişkili bronşektazi hastalarında eradikasyon antibiyotik tedavisini öner. (ilk sıra tedavi: ciprofloksasin 500-750 mg günde iki kez iki hafta boyunca; ikinci sıra tedavi: iki hafta boyunca IV antipsödomonal beta-laktam ± IV aminoglikozid, üç aylık nebülize kolistin, gentamisin veya tobramisin (D). Eradikasyon antibiyotik tedavisini başlamanın klinik gözlemeye göre potansiyel fayda ve zararlarını hastayla tartış. Bu tedavi, era-

dikasyonu sağlayabildiği gibi, kronik enfeksiyon gelişimi riskine ve her tedavi yaklaşımının yan etki riskine sahiptir (D). Klinik bozulması olan ve yeni izole edilmiş methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (ilk izolasyonu ya da aralıklı pozitif kültürde yeniden artış) ilişkili bronşektazi hastalarında eradikasyon antibiyotik tedavisini öner (D). Bakteriyel eradikasyon için antibiyotik reçetesinden önce ve her klinik başvuruda tedavinin sonuçlarını değerlendirmek için kültür ve duyarlılık için balgam gönder.

Antibiyotik Tedavisi Bronşektazi Atağı Olan Hastalarda Sonuçları İyileştirir mi?

Atak tedavisi hemen yapılmalı ve uygun hastalar evde antibiyotik tedavisini uygulamalı. Önceki balgam bakteriyoloji sonuçları hangi antibiyotik kullanılacağına faydalı olabilir. Bronşektazi atağında sık patojen bakterileri kapsayan ilk sıra ve alternatif tedaviler de rehberde yer almaktadır. Mümkün olan yerlerde tedavi öncesi kültür ve duyarlılık testi için spontan ya da indükte balgam örneği alınmalı. Ampirik antibiyotikler balgam mikrobiyolojisini beklerken başlanabilir. Patojen izole edildiği zaman eğer klinik düzelme yoksa antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre antibiyotikler modifiye edilebilirler. Genel olarak, 14 günlük antibiyotik süresi standarttır ve *P. aeruginosa* ile enfekte hastalarda daima kullanılmalıdır. Daha kısa süreler hafif bronşektazili hastalarda yeterli olabilir. İntravenöz antibiyotikler, özellikle hasta kötüyse, dirençli organizmaya sahipse veya oral tedaviye yanıtta başarısızlık elde edilmişse değerlendirilmelidir.

Bronşektazi ve ABPA'lı Hastalarda Sonuçları Hangi Tedavi İyileştirir?

Aktif ABPA'lı hastalarda oral kortikosteroidli tedavileri öner. Başlangıç dozu 0.5 mg/kg/gün iki hafta boyunca tavsiye edilir. Klinik yanıt ve serum IgE düzeyine göre steroidi azalt (D). İtrakonazol steroid azaltıcı ajan olarak oral kortikosteroidle bağımlı azaltma sırasında zorluk yaşanan hastalarda düşünülmelidir (B). Aktif ABPA'lı hastaları tedavi yanıtının ölçümü için total IgE ile takip et (C).

İmmünglobulin Replasman Tedavisi Antikor Eksikliğinden Kaynaklanan Bronşektazili Hastalarda Sonuçları İyileştirir mi?

IgG tedavisini CVID olan ve X ilişkili agamaglobulinemili (XLA) tüm hastalara öner (B). IgG tedavisini aşı antikor yanıtı yokluğunda ya da

bozulduğunda spesifik polisakkarit antikor eksikliği ve/veya IgA eksikliği olan veya IgG alt sınıf eksikliği olan, uygun bronşektazi yönetimine rağmen pnömokokal bakteriyel sinopulmoner enfeksiyonun objektif kanıtı devam eden hastalar için değerlendirir. (C).

Gastroözefageal reflü hastalığı ve bronşektazi: Bronşektazi hastalarında GÖR semptomlarını NICE kılavuzuna göre tedavi et (D).

Stabil Bronşektazi Hastalarında Rinosinüzit Prevalansı ve Tedavi Sonuçları Nedir?

Bronşektazili hastaların değerlendirilmesi kronik rinosinüzit semptomları değerlendirilmesini içermelidir (D). Bronşektazisi olan ve rinosinüzit semptomları olan hastalar kanıta dayalı tedavi yolları için değerlendirilmelidir (D).

Bronşektazi Tedavisi Komorbiditeler Varlığında Değişmeli midir?

Bronşektazi ve inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında inhale ve/veya oral kortikosteroid denemesini düşün (D). Bronşektazi ve astım birlikteliği olan hastalarda astım ve allerjinin optimal kontrolünü sağla (D). KOAH ve bronşektazi birlikteliği olan hastaları izle çünkü yüksek ölüm riskleri vardır (D). Bronşektazi ve otoimmün durumların birlikteliğinde hastalar dikkatli olarak otoimmün ilişkili akciğer hastalıkları için değerlendirilmelidir ve sıklıkla uzun dönem izlem gereklidir (D). Hastalık modifiye edici antiromatik ilaçlar (disease modifying antirheumatic drugs: DMARDs) veya romatoid artrit için biyolojik ilaçlar gerektiren bronşektazi hastaları tedavi başlanmadan önce ileri değerlendirme için göğüs hastalıkları uzmanına refere edilmelidir (D).

KAYNAK

1. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74 (Suppl 1): 1-69.

Bronşektaziyi Nasıl İzlemeliyiz?

Hastalık progresyonu, patojen ortaya çıkışını belirlemek için ve gerektiğinde tedaviyi modifiye etmek için tüm bronşektazili hastalar rutin izleme alınmalıdır (D).

Mikrobiyolojik Duyarlılık Testinin Bir Rolü Var mı?

Antibiyotik duyarlılık testleri akut ya da uzun dönem antibiyotik tedavilerinde direnç gelişip gelişmediğini saptamak için kullanılabilir. Mümkün olan yerlerde tedavi antibiyotik duyarlılık sonuçlarıyla düzenlenmelidir fakat sıklıkla önceki balgam bakteriyolojisi temelinde ampirik tedavidir. Enfektif atağı olan bazı hastalar antibiyotige direnç rağmen tedaviye yanıt verebilir, antibiyotik sadece klinik yanıt alınamazsa değiştirilmelidir. Uzun dönem antibiyotik tedavisinde, tedavinin etkinliğinin azaldığı hakkında klinik kaygının olduğu yerde duyarlılık testleri tekrarlanmalıdır.

Patojenik Organizmalar (Konvansiyonel Bakteri ve Çevresel Mikobakteri) İle Çapraz Enfeksiyonun Herhangi Bir Kanıtı Var mı?

Solunum yolu mikrobiyolojik sonuçlarının bireysel veya topluluk ayrımı bronşektazi hastalarında rutin gerekli değildir (D).

Bronşektazinin Komplikasyonları Nedir?

Yirmidört saatte 10 mL veya daha az hemoptizi mevcutsa, uygun oral antibiyotikle tedavi et. Klinik bozulma olursa hastaneye acil başvuru. Majör hemoptizinin yönetimi göğüs hastalıkları uzmanları, girişimsel radyoloji ve göğüs cerrahisini içerecek şekilde multidisipliner olmalıdır. Hastaları bilinen mikrobiyolojisi temelinde intravenöz antibiyotik tedavisi ile ampirik olarak tedavi et ve traneksamik asit ile ek tedavi için değerlendir. Anlamlı hemoptizi devam ediyorsa bronşiyal arter embolizasyonu ilk sıra tedavi olarak tavsiye edilir.



Doç. Dr. Nagihan DURMUŞ KOÇAK

SBÜ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Pulmoner Embolide Evde Tedavi: BTS 2018 Rehberinde Neler Öneriliyor?

Son yıllarda derin ven trombozu (DVT) olgularının ayaktan yönetimi, yaygınlığı giderek artan bir uygulama haline gelmiştir. Yeni oral antikoagülanların (YOAK) kullanıma girmesiyle monitörizasyon ihtiyacının ortadan kalkması sonucu, pulmoner embolide (PE) de evde tedaviyi destekleyen veriler artmaktadır. Ancak fatal seyredebilen PE için bazı lokal protokollerin yeteri kadar güvenli olup olmadığı konusunda endişeler mevcuttur. 2012 yılında yayınlanan ve 2015'te güncellenen The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rehberlerinde, ayaktan hasta yönetiminde risk derecelendirilmesinin nasıl yapılacağı konusunda öneri yoktur. European Society of Cardiology (ESC) ve American College of Chest Physicians (ACCP) akut PE yönetimi rehberlerinde de, ayaktan tedavi desteklenmiş olmakla birlikte; detaylı pratik önerilere yer verilmemiştir.

YOAK kullanımı sayesinde erken taburculuk şansı olabilecek orta-riskli hastaların sınıflandırılabilmesi ve düşük risk grubunun tanımlanabilmesi için standardize edilmiş bir yaklaşım gerekliliği vardır. British Thoracic Society (BTS) PE ayaktan hasta yönetimi rehberinde bu sorulara açıklık getirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmalarda, PE tanısı doğrulanan hastaların %37 ila %44'ünün evde tedavi için uygun olabileceğinin

bildirildiği göz önüne alınırsa, kayda değer bir sayı ortaya çıkmaktadır. Nitekim BTS 2018 rehberi de PE hastalarının ayakta tedavi açısından değerlendirilmesini; düşük riskli ve ayakta yönetime uygun olan hastalara bu seçeneğin sunulmasını, kanıt B düzeyinde önermektedir.

Klinik risk düzeyini belirlemede en sık kullanılan, geçerliliği gösterilmiş skorlamalar Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI: Pulmonary Embolism Severity Index) ve Cenevre skorlarıdır (Tablo 1,2). PESI sınıf I (çok düşük risk) ve sınıf II (düşük risk) hastalarda 30 günlük mortalite sırasıyla \leq %1.6 ve %3.6 saptanmış olup; izlemde de bu hastalarda rekürren venöz tromboemboli (VTE) veya majör kanama görülmemiştir. Basitleştirilmiş PESI (sPESI: simplified PESI) ise geniş bir uluslararası kayıt çalışması olan Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica (RIETE)'nin verileri kullanılarak valide edil-

miştir (Tablo 3). Otuz günlük mortaliteyi belirlemede PESI'den zayıf değildir ve sPESI ile düşük risk kabul edilen grupta majör kanama ve rekürren VTE insidansı da düşük bulunmuştur. Cenevre skorlamasına göre ise; düşük riskli hastalarda ilk 90 gün içindeki ölüm, majör kanama veya rekürren VTE gelişme riski oranı %5 olarak tespit edilmiştir. Otuz günlük düşük mortalite riskini belirleme açısından PESI ve Cenevre skorlamaları karşılaştırıldığında, PESI daha iyi saptanmıştır (sırasıyla, AUC: 0.76, %95 CI: 0.69-0.83; AUC: 0.61, %95 CI: 0.51-0.71). Bunun yanında, birbirine oldukça yakın eğri altında kalan alan değerleri de bulunmuş (PESI için AUC: 0.84, sPESI için: 0.82 ve Cenevre için: 0.78) ve her üç skorlamanın 30 günlük mortaliteyi belirlemede yüksek sensitivitesi olduğu da bildirilmiştir.

PE yönetiminde ayakta hasta seçimi için bir dizi dışlama kriteri olan Hestia kriterleri, Zonda ve ark. tarafından 2011 yılında öne sürülmüş ve prospektif kohort çalışmaları ile geçerliliği gösterilmiştir (Tablo 4). Bu kriterlerin

Tablo 1. Pulmoner emboli ağırlık indeksi "Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)".

Parametre	Skor	Risk sınıfı	Toplam puan
Demografik özellikler		I: Çok düşük	\leq 65
Yaş	Yıl	II: Düşük	66-85
Erkek cinsiyet	+ 10	III: Orta	86-105
Komorbid durumlar		IV: Yüksek	106-125
Kanser	+ 30	V: Çok yüksek	\geq 126
Kalp yetmezliği	+ 10		
Kronik akciğer hastalığı	+ 10		
Klinik bulgular			
Kalp hızı \geq 110/dakika	+ 20		
Sistolik kan basıncı $<$ 100mmHg	+ 30		
Solunum sayısı \geq 30/dakika	+ 20		
Ateş $<$ 36°C	+ 20		
Mental durum değişikliği*	+ 60		
Arter kanı oksijen saturasyonu $<$ %90*	+ 20		

*Dezoryantasyon, letarji, stupor veya koma olarak tanımlanır. *Oksijen desteği altında veya değil (BTS 2018 PE ayakta hasta yönetimi rehberinden alınmıştır).

Tablo 2. Cenevre skoru.

Parametre	Skor	Risk sınıfı	Toplam puan
Kanser	2	Düşük	\leq 2
Kalp yetmezliği	1		
Önceki DVT	1		
Sistolik kan basıncı $<$ 100 mmHg	2	Yüksek	$>$ 2
PaO ₂ $<$ 8 kPa (60 mmHg)	1		
Ultrason ile doğrulanmış DVT	1		

DVT: Derin ven trombozu., PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı (BTS 2018 PE ayakta hasta yönetimi rehberinden alınmıştır).

Tablo 3. Basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi "Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)".

Parametre	Skor	Risk sınıfı	Toplam puan
Yaş > 80	1	Düşük	0
Kanser*	1		
Kronik kardiyopulmoner hastalık	1	Yüksek	≥ 1
Kalp hızı ≥ 110/dakika	1		
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	1		
Arter kanı oksijen satürasyonu < %90 [†]	1		

*Aktif kanser olarak tanımlanır (son 12 ay içinde tanı almış veya devam eden tedavi altında)
[†]Oksijen desteği altında veya değil (BTS 2018 PE ayakta hasta yönetimi rehberinden alınmıştır).

Tablo 4. Ayaktan PE yönetiminde klinik dışlama kriterleri.

Hestia kriterleri (Zondag ve ark.)		Davies ve ark.	
Hasta hemodinamik olarak anstabil mi?*	Evet/Hayır	Başka bir medikal nedenden hospitalizasyon ihtiyacı	Evet/Hayır
Tromboliz veya embolektomi gerekli mi?	Evet/Hayır	Ek monitörizasyon gerekiyor (EKG, oksijen, parenteral analjezi)	Evet/Hayır
Aktif kanama veya yüksek kanama riski?†	Evet/Hayır	Olası uyum zayıflığı/izlem güçlüğü	Evet/Hayır
Oksijen saturasyonunu > %90 sürdürmek için 24 saatten fazla oksijen desteği?	Evet/Hayır	Önceki PE/PE erken rekürrensi	Evet/Hayır
PE tanısı antikoagülan tedavi sırasında mı konmuş?	Evet/Hayır	Eşlik eden majör DVT	Evet/Hayır
24 saatten uzun süre intravenöz ağrı tedavisi gerektiren ciddi ağrı?	Evet/Hayır	Kanama bozuklukları, aktif kanama	Evet/Hayır
Hastanede 24 saatten fazla tedavi gerektiren medikal veya sosyal neden?	Evet/Hayır	Gebelik	Evet/Hayır
Hastanın kreatinin klirensi < 30 mL/dakika?	Evet/Hayır	Hastanede kalma yönünde hasta tercihi	Evet/Hayır
Hastada ciddi karaciğer bozukluğu var mı?	Evet/Hayır		Evet/Hayır
Hasta gebe mi?	Evet/Hayır		Evet/Hayır
Hastada belgelenmiş heparinle indüklenen trombositopeni öyküsü var mı?	Evet/Hayır		Evet/Hayır

Risk faktörü yok: Ayaktan tedavi için uygun
En az bir risk faktörü var: Ayaktan tedavi için uygun değil.

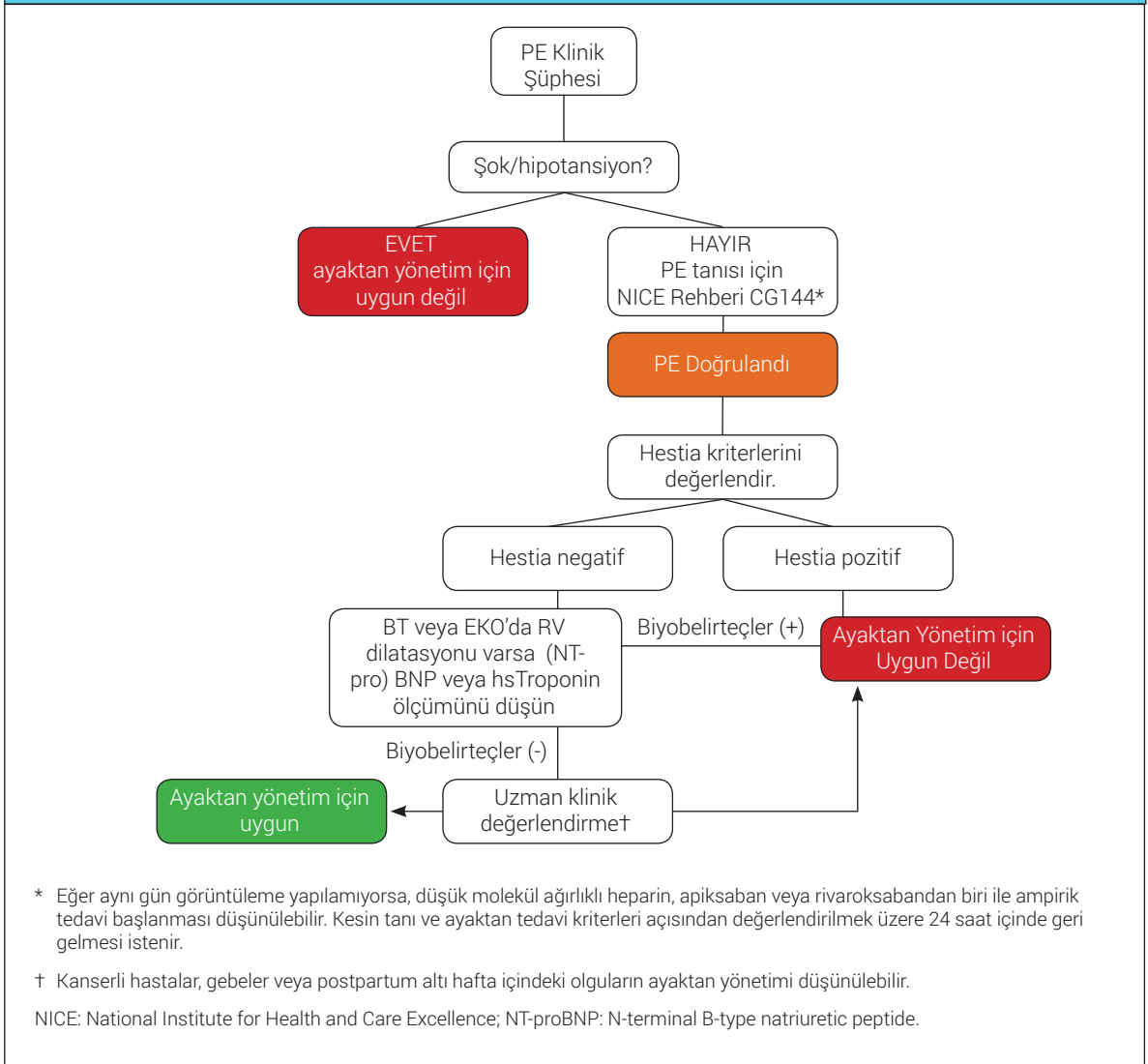
* Kalp hızı > 100/dakika ile birlikte sistolik kan basıncı < 100 mmHg; yoğun bakım ünitesine başvuruyu gerektirir.
[†] Önceki 14 günde gastrointestinal kanama, yeni inme (< 4 hafta önce), yeni operasyon (< 2 hafta önce), kanama bozukluğu, trombositopeni (platelet sayısı < 75 x 10⁹/L), kontrolsüz hipertansiyon (sistolik kan basıncı > 180 mmHg veya diastolik kan basıncı > 110 mmHg).

DVT: Derin ven trombozu, EKG: Elektrokardiyografi, PE: Pulmoner emboli (BTS 2018 PE ayakta hasta yönetimi rehberinden alınmıştır).

kullanıldığı bir çalışmada, hastaların yarısı başlangıçta ayaktan tedavi için uygun bulunmuştur. Rekürren VTE %2, tüm nedenlere bağlı üç aylık mortalite %1 ve majör kanama %0.7 oranında saptanmıştır. Risk skorları ile Hestia dışlama kriterlerini karşılaştıran çalışmalarda ise, düşük riskli hastaları bulma ve takipte gelişebilecek

istenmeyen etkileri öngörme değerleri, benzer oranlarda tespit edilmiştir. Yapılan meta-analizlerde, klinik kriterler ve risk skorlamalarının, ayakta hasta yönetimi mümkün olabilecek düşük riskli akut PE olgularının belirlenmesinde, etkin görüldüğü ifade edilmektedir (Şekil 1,2).

Şekil 1. Pulmoner embolide Hestia Kriterleri ile ayakta hasta yönetimi için algoritma (BTS 2018 PE ayakta hasta yönetimi rehberinden uyarlanmıştır).



Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Tarihsel olarak PE tanısı doğrulanmış hastalara başlangıç antikoagülan tedavi, majör kanamayı da içeren potansiyel komplikasyonlardan kaçınmak amacıyla, hastane ortamında verilmektedir. Majör kanama;

1. Ölümcül kanama ve/veya
2. Kritik bir bölge veya organda (intrakranial, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, intra-artiküler, perikardial veya kompartman sendromu ile birlikte intramusküler) semptomatik kanama ve/veya
3. Hemogloblin düzeyinde ≥ 20 g/L düşme veya ≥ 2 ünite transfüzyon ihtiyacı olması şeklinde tanımlanmaktadır.

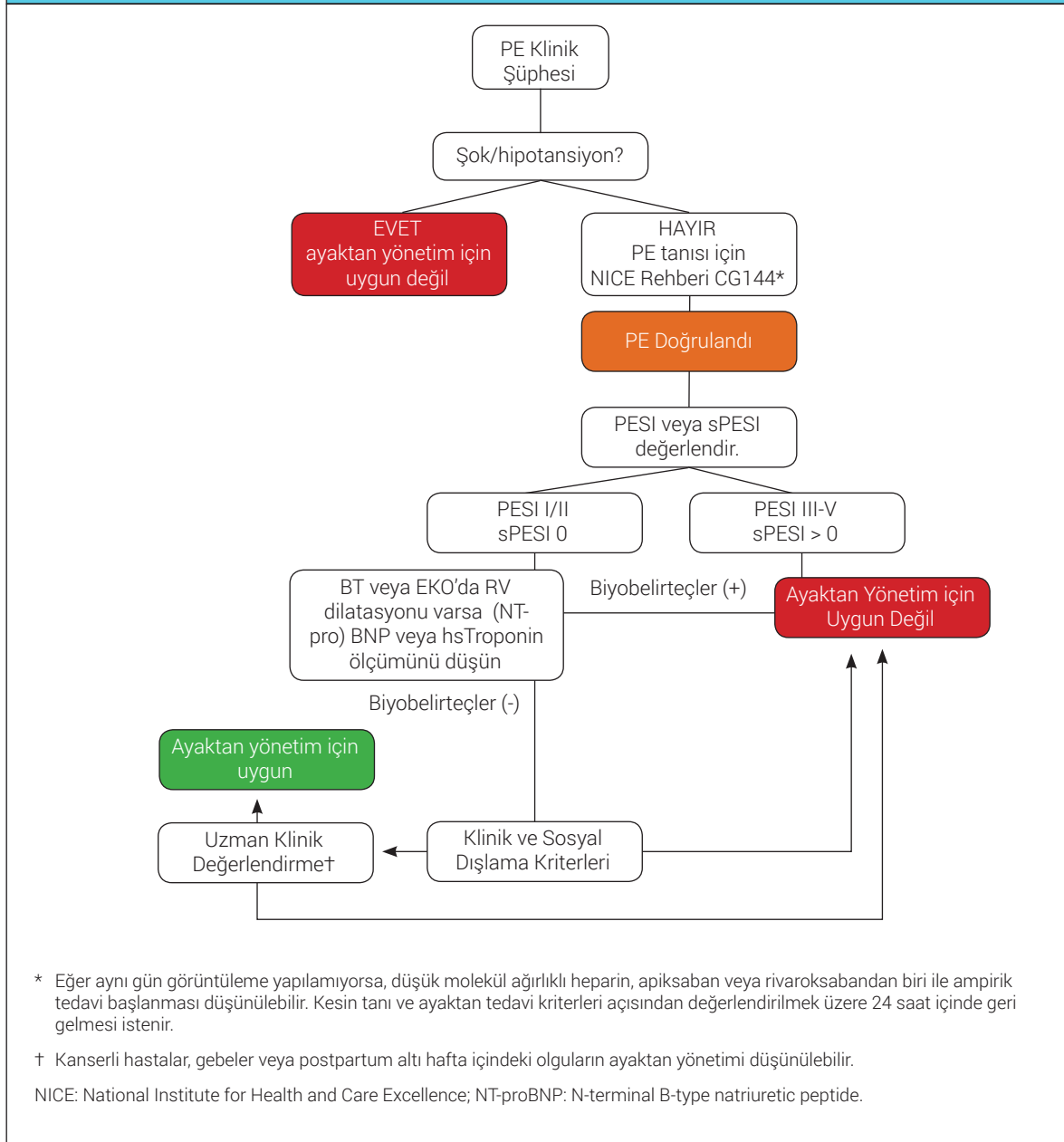
RIETE araştırmacıları tarafından, antikoagülan tedavinin üç ay içindeki majör kanama riski için bir skorlama geliştirilmiştir. Yaş > 75, yakın zamanda kanama, kanser, kreatinin > 1.2 mg/dL, anemi veya bizzat PE, artmış majör kanama riski ile ilişkili bulunmuştur.

BTS Rehberi'ne göre; PE tanısı doğrulanmış hastalar, geçerliliği gösterilmiş klinik risk skorları kullanılarak sınıflandırılmalıdır. PESI sınıf I/II, sPESI 0 olan veya Hestia kriterlerini karşılayan hastalar, ayakta tedavi için düşünülmelidir. PESI veya sPESI kullanılarak düşük riskli bulunan hastaların ayakta yönetimi için dışlama kriterleri uygulanmalıdır.

Dışlama kriterleri şu maddeleri içermektedir:

- Hemodinamik instabilite (kalp hızı > 110, sistolik kan basıncı < 100 mmHg; inotrop ve yoğun bakım ihtiyacı gerekliliği; trombolizis veya embolektomi gerekliliği).

Şekil 2. PESI veya sPESI kullanılarak ayakta hasta yönetimi algoritması (BTS 2018 PE ayakta hasta yönetimi rehberinden uyarlanmıştır).



- Oda havasında oksijen satürasyonu < %90.
- Aktif kanama veya majör kanama riski (yakın zamanda gastrointestinal kanama veya cerrahi, geçirilmiş intrakranial kanama, kontrolsüz hipertansiyon).
- PE saptandığında full doz antikoagülasyon sırasında.
- Şiddetli ağrı (opiat gerektiren).
- Hastane başvurusu gerektiren diğer medikal komorbiditeler.
- Evre 4 veya 5 kronik böbrek hastalığı (eGFR < 30 mL/dakika) veya ciddi karaciğer hastalığı.

- Geçen yıl içinde hipertansiyon varlığı ve tekrarlayan heparin tedavisine alternatif yokluğu.
- Eve dönememe, evde yetersiz bakım, telefon iletişiminin olmaması, uyum konusunda endişelerin olması gibi sosyal nedenler.

Ayaktan hasta yönetimi için düşük-riskli hastaların tanımlanmasında, bilgisayarlı tomografi (BT) ile sağ ventrikül (RV)/sol ventrikül (LV) oranının ölçümü veya ekokardiyografi (EKO) ile RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinin zorunlu olmadığı, kanıt C düzeyinde ifade edilmektedir.

Ayaktan yönetim için uygun gözükse, ancak BT veya EKO ile RV dilatasyonu saptanan olgularda ise yine kanıt C düzeyinde, laboratuvar kardiyak belirteçlerin (BNP, NT-proBNP, hsTnI veya hsTnT) kullanılması düşünülmelidir. Yüksek değerlerde, gözlem için hastaneye yatış yapılmalıdır.

BTS Rehberi'nde PE şüpheli hastaların, başvuru ile aynı günde olacak şekilde PE tanısı için araştırılması önerilmektedir. Kanıt D düzeyinde olmak kaydıyla bir alternatif strateji olarak, düşük-riskli ve PE tanısı doğrulandığında ayaktan tedavi için uygun olacak PE şüpheli hastalarda, antikoagülasyonu takiben 24 saat içinde ayaktan görüntülenmenin düşünülebileceği de ifade edilmektedir.

Kırk yıldır PE tedavisi heparin ve beraberinde vitamin K antagonistlerini (VKA) içermektedir. Son yıllarda geliştirilen YOAK'lar Faktör Xa veya IIa (trombin)'nın direk inhibitörleri olup, standart tedaviden bazı üstünlükleri mevcuttur. Doz ayarı ve monitörizasyon gerektirmezler. Hızlı etki başlangıçları nedeniyle tek ilaç rejimi için uygundur. Apiksaban ve rivaroksaban direk tek ilaç olarak başlanabilirken; dabigatran ve edoksaban için başlangıçta heparin ile tedavi periyodu gerekmektedir. Kanıtlar, YOAK'ların PE tedavisinde standart tedaviden daha zayıf olmadığını, rekürren VTE ve tüm nedenlere bağlı mortalitede fark olmadığını göstermektedir. PE tanısı doğrulanmış ve evde tedavi planlanan hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve dabigatran; DMAH ve edoksaban veya tek ilaç rejimlerinden (apiksaban, rivaroksaban) birinin seçilmesi kanıt A düzeyinde önerilmektedir. PE şüpheli hastalarda ise, tanı konana kadar geçen zaman süresince DMAH'lere alternatif olarak, apiksaban veya rivaroksaban verilebilir (Kanıt düzeyi D).

YOAK'ların kullanımı ile hastaların daha erken taburcu edilmesi de düşünülebilir. PESI veya sPESI skoruna göre düşük-riskli grupta erken taburculuk mümkün olabilir. Kanıt C düzeyinde, orta risk (PESI sınıf III) ile başvuran hastalarda düşük risk kriterleri sağlandığında erken taburcu edilebileceği belirtilmektedir. PESI sınıf III veya sPESI skoru > 0 olan olgular yüksek riskli kabul edilmeli ve taburculuk öncesi uzman görüşü alınmalıdır. Yaş veya kanser gibi geri dönüşümü olmayan faktörler nedeniyle de PESI veya sPESI yüksek kalabileceğinden, klinik karar vermede bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Başlangıçta RV disfonksiyonu

veya biyobelirteç yüksekliği olan olgularda, EKO veya biyobelirteçler ile RV fonksiyonlarının tekrar değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Ayaktan yönetilen hastaların nasıl en iyi şekilde izleneceği sorusuna yönelik dizayn edilmiş çalışma olmadığından, BTS Rehberinde yer alan öneriler, ayaktan tedavi verilmiş PE hastalarında prosedürün güvenliğini değerlendiren çalışmalardan çıkarılmıştır. Rehberde kanıt B düzeyinde; PE tanısı doğrulanmış ve ayaktan yönetim için uygun olan hastaların, rekürrens, majör kanama ve ek komplikasyonların semptom ve bulgularına yönelik, yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, taburculuk sonrası ilk hafta içinde telefonla veya yüz-yüze olmak kaydıyla hasta ile görüşülmelidir. Hastanelerin, ayaktan veya yatan olsun tüm PE hastaları için lokal izlem protokollerine sahip olması ve bunun devam eden semptomlar ile optimal tedavi modalitesi/süresini değerlendirecek şekilde oluşturulması, kanıt düzeyi D olarak önerilmektedir. Antikoagülan tedavinin süresini belirleyeceğinden, erken dönemde provoke edici risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Malignite için tarama stratejileri ise rehberin kapsamı dışında tutulmuştur. Rehberde ek olarak PE izleminin, VTE ile özel olarak ilgilenen klinisyenler tarafından yapılması gerektiği de ifade edilmektedir.

Özel Durumlarda PE Ayaktan Yönetimi

Gebelik ve postpartum dönem VTE riskini dört-altı kat arttırmaktadır. PE, İngiltere'de direk anne ölümünün önemli bir nedenidir. Gebelik ve postpartum döneminde VTE mutlak insidansı 100.000'de 107 kişi-yıl bulunmuştur. Şüpheli veya kesin PE'si olan, hamile veya postpartum kadınlarda ayaktan PE yönetimine yönelik spesifik bir kanıt bulunamamıştır. PESI ve sPESI ile gebelikte aşırı tahmin sorunu vardır. Hestia kriterleri ile yapılan çalışmalarda, gebeliğin kendisi ayaktan yönetim için dışlama kriteri olarak alınmıştır. Literatürde bu konuda konsensüs yoktur. Buna karşın, hamile ve postpartum kadınlar ayaktan bakım yolağından dışlanmamalıdır. İzlemede, devam eden tetkiklerde ve bakımda, medikal, hematolojik ve obstetrik takımlar arasında iletişim zorunludur. Şüpheli veya doğrulanmış PE ile başvuran tüm gebe ve postpartum kadınlar taburculuk öncesi gebelik servisleri ile konsülte edilmelidir. Gebe olmayan hastalardan elde edilen PESI ve sPESI gibi skorlamalar, gebelikte kullanılmamalıdır. Hamile hastalarda şüpheli veya kanıtlanmış PE varlığında tedavide, YOAK'lar ve VKA'lar kullanılmamalıdır.

Kanserli hastalarda VTE, mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir ve görülmesi kötü prognostik faktördür. VTE gelişme riski, kanserin tipi, evresi ve sistemik tedavi uygulanmasından etkilenebilir. Maligniteli

hastalarda VTE rekürrens riski yaklaşık üç kat, yeterli antikoagülasyona rağmen tedavi-ilişkili majör kanama riski ise altı kat artmıştır. Ayaktan PE yönetimi için risk skoru olarak sPESI kullanımı, kanserli hastaları otomatik olarak dışlar. PESI ile de durum benzerdir. Hestia kriterleri ise bu grup hastaları PE ayaktan yönetiminden dışlamaz. Dolayısıyla rehberde, kanıt D düzeyinde Hestia kriterlerinin kullanılabilmesi bildirilmektedir. Otuz günlük mortalite açısından daha yüksek riskli olduğundan, kanserli hastalar taburculuk öncesi konsültan tarafından değerlendirilmelidir. Rastlantısal PE olguları ayaktan tedavi açısından, semptomatik PE olguları ile aynı şekilde yönetilmelidir.

İntravenöz ilaç kullanımında DVT ve rekürren DVT yaygın olarak görülürken, semptomatik PE görece daha azdır. Bu grup hastalarda PE yönetimine dair spesifik bir kanıt tanımlanmamıştır. Birkaç retrospektif kohort çalışmada bu olguların yönetimindeki zorluklar belgelenmiştir. PE şüpheli intravenöz ilaç kullanıcıları daha ileri inceleme ve yönetim için hastaneye yatırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. NICE. *Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing*, 2012. CG144 2012.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-69.
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. *Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e419-94.
4. Howard LS, Barden S, Condliffe R, et al. *British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism*. *BMJ Open Respir Res* 2018; 5: e000281. doi:10.1136/bmjresp-2018-000281.eCollection 2018.
5. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. *Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-6.
6. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. *Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism*. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383-9.
7. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, et al. *Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism who are at low risk of clinical adverse outcome*. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1232-6.
8. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, et al. *Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy*. *Chest* 2007; 132: 24-30.
9. Kabrhel C, Okechukwu I, Hariharan P, et al. *Factors associated with clinical deterioration shortly after PE*. *Thorax* 2014; 69: 835-42.
10. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. *Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study*. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1 500-7.



Doç. Dr. Erdal YEKELER

Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Nakli Kliniği, Ankara

Türkiye’de Akciğer Transplantasyonu Sorunlar-Öneriler

28

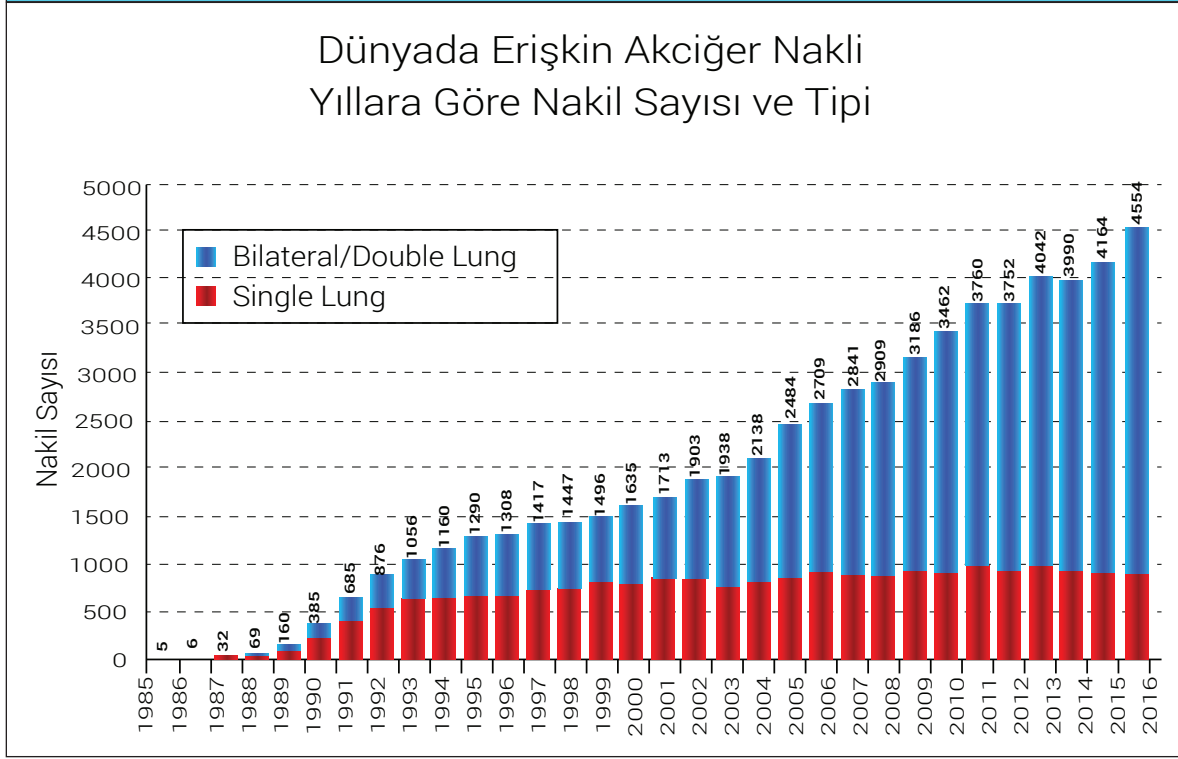
Akciğer nakli maksimal medikal ve cerrahi tedaviye rağmen sonuç alınamayan, son dönem akciğer parankim hastalıklarında ve bazı pulmoner vasküler yatak hastalıklarında uygulanan en radikal cerrahi tedavi şeklidir. İlk akciğer nakli 1963 yılında Mississippi Üniversitesi’nde Dr. James Hardy tarafından, bir akciğer kanserli olguya yapılmış ve hasta 18 gün yaşayabilmiştir. Bu tarihten sonra 1983 yılına gelinceye kadar dünyanın değişik merkezlerinde 40 olguya denenmiş, ancak başarılı olunamamıştır. Olguların çoğu rejeksiyon, bronş anastomoz

hattında ayrılma ve enfeksiyon nedeni ile kısa sürede kaybedilmiştir. İlk başarılı akciğer nakli ise 1983 yılında Kanada Toronto Üniversitesinde Dr. Joel Cooper ve ekibi tarafından İdiopatik Pulmoner Fibrozisli olguya tek akciğer nakli yapılmış ve hasta normal surveyini tamamlamıştır. Bu yıllarda immünsüpresif tedavi de kullanılan Siklosporin-A'nın akciğer naklinde de kullanılmaya başlanması en önemli dönüm noktalarından biri olmuştur. Daha önce yapılan olgularda yüksek dozda steroidin immünsüpresif olarak kullanılması, birçok olguda bronşiyal ayrışmalara neden olmuştur. 1990'lu yıllara gelindiğinde artık dünyanın birçok merkezinde akciğer nakli rutin bir program olarak yapılan cerrahi işlem olduğunu görmekteyiz. Günümüzde dünyada yılda 4500 civarında akciğer naklinin yapıldığını biliyoruz. Yıllara göre dünyada yapılan akciğer nakli sayıları Şekil 1’de verilmiştir.

Ülkemizde 1980’li yıllara bakıldığında böbrek, karaciğer ve kalp nakillerinin bu yıllarda başladığını ve dünya ile paralel süreci yaşadığını görüyoruz. Hatta 3 Aralık 1967 tarihinde, Güney Afrika’nın Cape Town kentinde Doktor Christiaan Barnard ilk kalp nakli yaptıktan kısa bir süre sonra 22 Kasım 1968 tarihinde Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesinde Dr. Kemal Beyazıt tarafından ülkemizde ilk kalp nakli yapılmıştır. İlk böbrek nakli 3 Kasım 1975 yılında Hacettepe Üniversitesi’nde Dr. Mehmet Haberal tarafından yapılmıştır.

Ülkemizde diğer organ nakilleri konusunda 1970’li ve 1980’li yıllarda ortaya konulan başarının benzerini,

Şekil 1. Yıllara göre dünyada akciğer nakli sayıları.



maalesef akciğer nakli için söylemek mümkün değildir. İlk akciğer nakli denemesi 2004 yılında İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesinde Prof. Dr. Göksel Kalaycı tarafından iki olguya, ardından 2005 yılında yine aynı ekip tarafından bir olguya denenmiş ancak başarılı olmamıştır. 2008 yılına kadar akciğer nakli yapması için yetkili cerrah olarak Kalp-Damar Cerrahisi tanımlanmıştır, ancak bu tarihte Organ Nakli Merkezleri Yönetmeliği'nde yapılan değişiklik ile akciğer nakli yapma yetkisi Göğüs Cerrahisi'ne verilmiştir. Bu değişiklikten sonra akciğer nakli ile ilgili faaliyetlerin ülkemizde geliştiğini ve merkezlerin ruhsatlandığını görmekteyiz. İlk ruhsatlanan merkez İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi olmuştur. Bu merkez ilk akciğer naklini Mart 2009'da Silikozisli bir olguya tek akciğer nakli şeklinde yapmıştır. Bu başarılı deneyimden bir ay sonra Ege Üniversitesi ilk başarılı çift akciğer naklini Bronşiyolitisi Obliterans tanılı pediatrik bir olguya yapmıştır. 2012 yılına gelinceye kadar sadece Süreyyapaşa Akciğer Nakli Grubu faaliyetlerine devam etmiş ve bu vakte kadar 14 akciğer nakli yapmıştır. 2012 yılı akciğer nakli için milat olmuştur. Bu tarihte Organ Nakli Merkezleri Yönetmeliği'nde yapılan değişiklik ile bu yıl içine 6 merkez akciğer nakli için ruhsatlanmıştır.

- İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Hastanesi (Süreyyapaşa Grubu bu hastaneye geçerek yeniden ruhsatlanmıştır)

- Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi
- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ruhsatını yenilemiştir.
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Günümüze gelindiğinde bu merkezlerden birçok faaliyetlerini sonlandırmak zorunda kalmıştır. Ancak 2012 yılından sonra her yıl yapılan akciğer nakli sayısı ve başarısı giderek arttığı görülmektedir. 2018 yılında 43 akciğer nakli yapılmış olup, ülkemizde bir yılda yapılan en fazla olgu serisidir. İlk akciğer naklinin yapıldığı 2004 yılından itibaren Mart 2019 tarihine kadar yapılan akciğer nakli sayıları ve merkezlerde dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Bu vakte kadar toplamda 248 akciğer nakli yapılmıştır.

Günümüze gelindiğinde birçok merkezin faaliyetlerini sonlandırmış olmasının arkasında birçok faktör yatmaktadır. Diğer solid organ nakilleri ile kıyas edilmeyecek kadar mortal, morbid ve komplike olan akciğer naklindeki intra-opera-

Tablo 1. Akciğer nakli merkezleri ve yıllara göre yaptıkları akciğer nakil sayıları.

Merkez/Yıl	2004	2005	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Toplam
Süreyyapaşa	-	-	6	3	5	-	-	-	-	-	-	-	-	14
Koşuyolu	-	-	-	-	-	13	18	12	18	4	26	25	3	110
Yüksek İhtisas	-	-	-	-	-	-	5	6	5	11	12	18	1	58
Yedikule	-	-	-	-	-	10	8	12	3	-	-	-	-	33
İstanbul Tıp	2	1	-	-	-	1	-	2	2	4	-	-	-	12
Marmara Tıp	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	3	-	-	7
Ege Tıp	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-	4
GATA	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Toplam	2	1	7	3	5	24	32	33	30	22	42	43	4	248

tif ve post-operatif zor süreç, devam eden merkezlerde bireysel fedakârlık ve adanmışlık ruhu ile sürdürüldüğünü söylememiz gerekir. Günümüzde;

- İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Hastanesi
- Ankara Şehir Hastanesi (Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi)
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Akciğer nakli ruhsatına sahip olup, akciğer nakli faaliyetlerine devam etmektedir.

Ülkemizde akciğer nakli ile ilgili sorunlar sıralandığında ilk sırada tüm dünyada olduğu gibi donör kıtlığı yer almakta. İkinci sırada en büyük problem ise diğer ülkelere kıyasla daha ön planda olan, bağış yapılan donörlerden akciğerin kullanılabilirlik oranının çok düşük olmasıdır. Buna benzer problemler aşağıda sıralanmıştır.

1. Donör kıtlığı; bağış oranı tüm dünyada milyon nüfus başına bağış (PMP) olarak ifade edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, Hırvatistan, İspanya, Belçika gibi ülkelerde PMP:45'e yakın olduğu görülürken bu değer ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2017 yılında 7.4 olarak bildirilmiştir. Bu ise bağış oranının ülkemizde çok az olduğunu vurgulayan çarpıcı kıyaslamadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2018 yılı donör sayısı 598 olarak bildirilmiştir. Ülkemizle kıyasladığımızda 8 milyon nüfusa sahip Avusturya'da 2017 yılında bildirilen donör sayısının 224 olduğunu görüyoruz.
2. Donörlerden akciğerin kullanılabilirlik oranı ülkemizde çok düşük. Tüm dünyada kullanılabilirlik oranı en düşük organ akciğerlerdir. Bu oran böbrek için %90'lar, karaciğer için %70'ler, kalp için %40'lar civarındadır. Akciğer için dünya ortalaması %27'dir. İspanya gibi bu konuda politika geliştiren ülkeler, bu oranı %45'lere kadar taşıyabilmiştir. Ülkemizde ise bu oran, bizim kliniğimizin yaptığı bir çalışmada %15 olarak tespit edilmiştir. Beyin ölümü gerçekleşikten sonra, donör bakımında ülkemizde halen böbrek korumacı davranılmakta ve donöre bol mayii verilmekte, bu ise akciğer ödemi ile sonuçlanmaktadır. Bu ise akciğer red kriterleri arasındaki en büyük neden olan kan gazı düşüklüğü ile sonuçlanmaktadır.
3. Böbrek ve karaciğer nakillerinde olduğu gibi, canlıdan bağışlı akciğer nakli yapılamamaktadır. Akciğer naklinde iki vericinin kullanılacak olması dezavantaj olarak görülmekte. Ancak canlıdan bağışlı akciğer nakli, ülkemizdeki donör kıtlığını aşmak için çıkış kapısı gibi görülmektedir.

4. Ülkemizde Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi uzmanlık dallarınca akciğer nakli ihtiyacı olan olgular, nakil merkezlerine geç refere edilmektedir. Olgular; ikincil organ problemlerinin başladığı, oksijenden ayrılamaz hale geldiği, genel durum bozulduğu dönemde sevk edilmektedir. Bu olguların birçoğu reddedilmektedir. Bu haldeki olguların nakil başarı oranı çok düşük ve nakil sonrasında ekipte yaptığı yıpratıcı süreç, tükenmişliğe neden olmaktadır. Bu nedenle olguların erken refere edilmesi, nakil başarı şansını artıracaktır.
5. Akciğer nakli; Göğüs Cerrahisi ve Göğüs Hastalıkları uzmanlık dalına ilaveten diğer klinikler arası uyumun maksimum düzeyde olmasını gerektirir. Özellikle kalp cerrahisi, kardiyo-loji ve yoğun bakım bu kliniklerdendir. Sanatoryum Hastanelerinde baş-

layan akciğer nakli merkezlerinin en büyük eksiklikleri kalp cerrahisi, nefroloji, kardiyo-loji ve yoğun bakım desteklerini yeterince alamayışlarıydı. Akciğer nakli merkezlerinin Genel Hastanelerde açılmasının en doğru karar olacağı kanaatindeyim.

6. Nakil ekibinin yaşadığı tükenmişliği azaltmak anlamında, hastane yönetiminin pozitif ayrımcılığı her anlamda bu ekip için gözetmelidir.

Tüm zorluklarına rağmen ülkemizde akciğer naklinin, diğer organ nakillerinde olduğu gibi gelişerek hak ettiği seviyeyi yakalayacağına inancım tamdır.

HABERLER

KONYA: Doç. Dr. Ercan Kurtipek

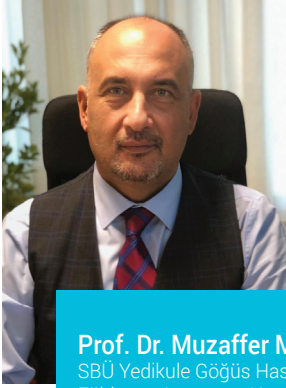
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi olarak, 15 Temmuz Şehitler Ormanında, "Sigara içip KOAH olmaktansa, ağaç dikip nefes alalım" sloganıyla KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)'lı hastalarımızın katıldığı fidan dikme etkinliği gerçekleştirdik. 21-26 Mart Orman Haftasında, sigaranın zararlarına dikkat çekmek ve ağaç dikerek temiz havanın önemine vurgu yapmak için, KOAH'lı hastalarımızla birlikte fidanlarımızı toprakla buluşturduk. Böylesi sık karşılaşılan ve ciddi bir hastalık olan KOAH'la ilgili toplumun bilinç düzeyini artırmak amacıyla, Bahri Dağdaş Uluslararası Tarımsal Araştırma Enstitüsü 15 Temmuz Şehitler Ormanında gerçekleşen fidan dikme etkinliğimize, Hastanemiz Başhekim Yardımcısı Dr. Funda Toprak, Göğüs Hastalıkları Kliniğinden Doç. Dr. Ercan Kurtipek, Sağlık Çalışanları ve KOAH'lı hastalarımız katıldı.



BURSA: Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ

Bursa GARD ormanında ASYOD'un da dikili fidanı var.





Prof. Dr. Muzaffer METİN
SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul



Uzm. Dr. Celal Buğra SEZEN
SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Akciğer Hacim Azaltıcı Cerrahi

32

GİRİŞ

Amfizem, terminal bronşiyollerin ve alveoler duvarların yıkımıyla ilişkili olan anormal ve kalıcı genişleme ile tanımlanan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) şeklidir. Amfizem, hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımını ciddi biçimde sınırlayan kronik bir akciğer hastalığıdır. Akciğer hacim azaltma cerrahisi (AHKC) azami tıbbi tedaviye rağmen düzelme saptanmayan ileri düzey amfizem hastalarında faydalı bir cerrahi tekniktir. İlk defa akciğer hacim küçültücü cerrahisi Otto Brantigan (1950) tarafından tanımlanmıştır. Wakabayashi ve ark., 1991, yılında torakoskopik bir yaklaşımla tek taraflı parankimal lazer ablasyonu ile son dönem amfizem tedavisi için sonuçlarını bildirmiştir. 1994 yılında Cooper ve ark. Brantigan'ın teorilerini uyarlamışlar ve ilk başarılı akciğer hacim azaltma cerrahisini (AHKC) tanımlamıştır. Cooper, hastalıklı amfizematöz üst lobların iki taraflı eksizyonu ile birlikte medyan sternotomi yaklaşımını kullanmıştır. En fazla hasara uğramış ve fonksiyonunu kaybetmiş dokunun akciğer hacminin %20-30'unu çıkartacak şekilde, nonanatomik rezeksiyon olarak uygulanmasını önermişlerdir ve bu tarihten itibaren AHKC prosedürleri popüler hale gelmiştir.

AHKC'de amfizematöz dokunun wedge rezeksiyonu ile çıkarılarak hastaların akciğer kapasitesi arttırılmaktadır. Cerrahideki ana amaç akciğerdeki gaz değişimini sağlayarak egzersiz kapasitesini, akciğer fonksiyonunu, yaşam kalitesini ve sağkalımı arttırmayı sağlamaktır. Her ne kadar son yıllarda AHKC deneyimi artmış olsa da uygun hasta seçimi hala tartışma konusudur ve merkezler arasında geniş farklılık göstermektedir.

HASTA SEÇİMİ

Cerrahi sonrasında morbidite, mortaliteyi ve sağkalımı etkileyen en önemli faktör doğru hasta seçimidir. Bu amaçlı preoperatif dönemde akciğer kapasitesinin değerlendirilmesi, pulmoner rehabilitasyon, komorbiditelerin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Amaç cerrahiden en az postoperatif mortalite ile fayda görebilecek şiddetli semptomatik hastalığı olan hastaları seçmektir.

Radyolojik Değerlendirme

Elbette, ilk ve belki de en basit görüntüleme testi akciğer röntgenidir. Lateral projeksiyonda anteroposterior çap artışı ve düzleşmiş diyaframları olan hiperinflasyonlu akciğer görüntüsü ileri amfizemde görülmektedir.

Yüksek çözünürlüklü BT ilk olarak amfizemin dağılımda homojen veya heterojen olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Heterojen amfizemi olan hastalar için hastalığın üst lobda ya da alt lobda baskın olup olmadığı belirlenir (Resim 1). Hamacher ve ark. homojen hastalığı olan hastaların ameliyat için aday olarak düşünülmesini önermiş olsalar da, bir çok klinisyen heterojen üst lob amfizemli hastaları cerrahide tercih etmektedir.

- Heterojen tip amfizem; en çok etkilenen alanlar bilateral üst loblar, üst lob ve alt lobun apikal segmenti ve bazal segmentlerdir.
- Homojen tip amfizemler; bazen tüm loblarda çok sayıda küçük destrükte alanlar gösterilir (yama tarzı). Bazende amfizematöz değişiklikler tüm akciğere yayılmıştır (homojen).

Sıkça kullanılan değerlendirme ise ventilasyon ve perfüzyon sintigrafileridir. AHKC için uygun hastalar bilateral üst loblarda belirgin perfüzyon eksikliği ile birlikte aynı bölgelerde kalıcı gaz retansiyonu olan hastalardır. Bu heterojen hastalığın da belirtisidir.

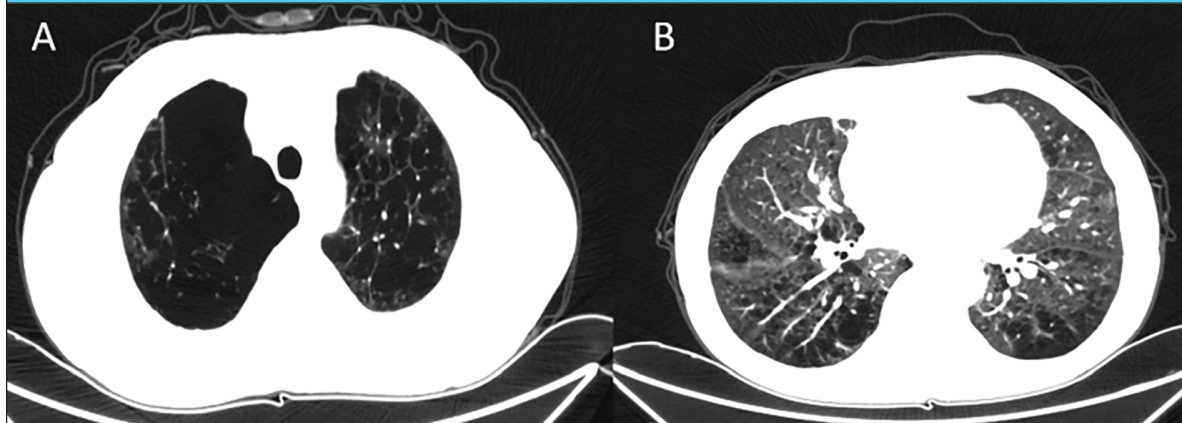
Solunum Fonksiyon Testi

LVR ameliyatı için tüm adaylarda tam spirometri ve akciğer volümleri preoperatif değerlendirilmelidir. Akciğer hacmi pletismografi ile ölçülmelidir. Çünkü akciğer hapsini ve rezidüel hacmi (RV) daha doğru tespit etmektedir. Cerrahi için adaylar $FEV_1 < \%40$ olanlar ve pletismografide, $TLC > \%120$ ve $RV > \%150$ olduğu hastalar tercih edilmektedir.

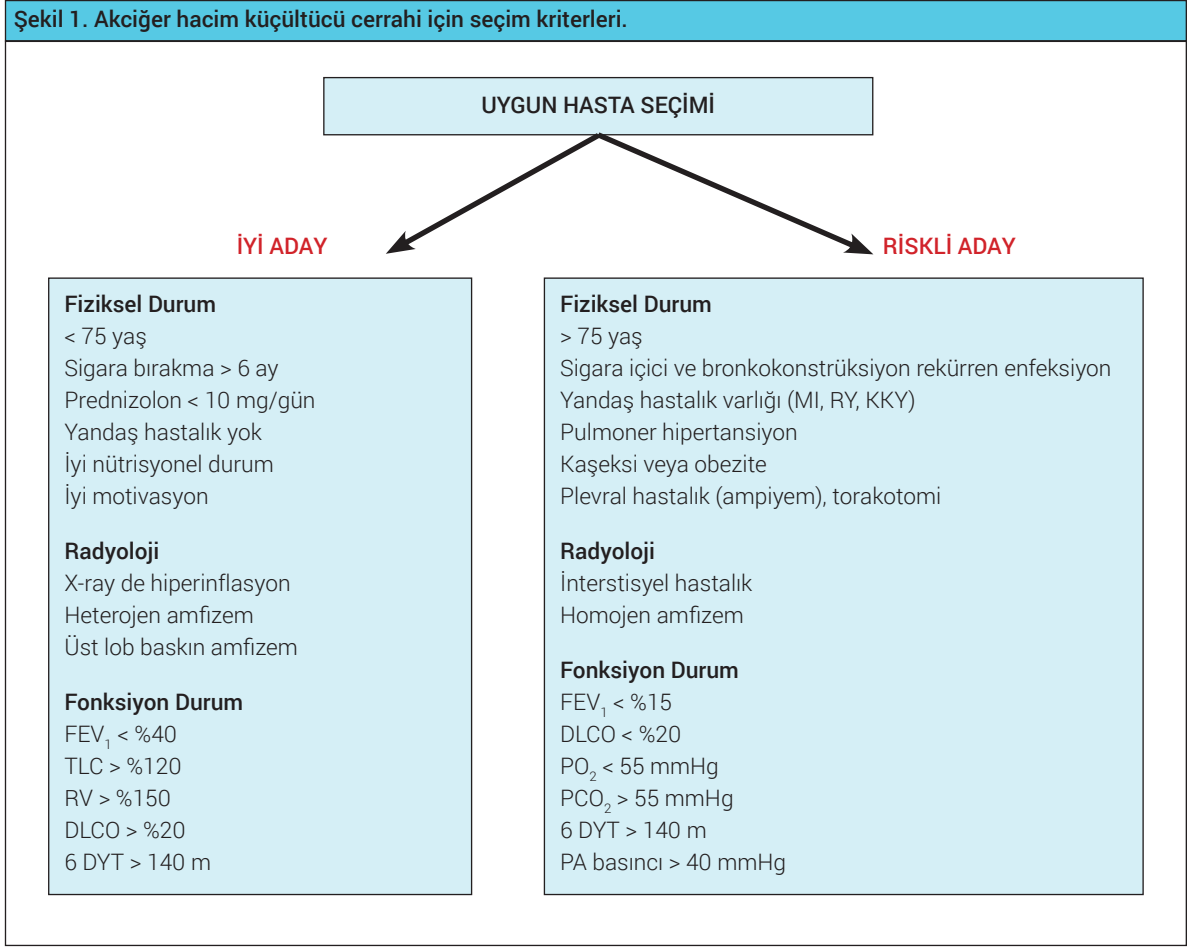
Solunum testlerinin yanı sıra arteriyel kan gazları da (PO_2 ve PCO_2) preoperatif değerlendirme yol göstericidir. İdeal olarak, LVR için aday olan hastalarda $PO_2 > 60$, $PCO_2 < 55$ mmHg ve $DLCO > \%20$ üzerinde olanlar seçilmelidir. Bu kriterlerin dışındaki hastalara akciğer transplantasyonu düşünülmelidir. Şekil 1'de cerrahi için kriterler yer almaktadır.

Preoperatif hasta hazırlamada testler kadar rehabilitasyon da önemlidir. Hastalara en az altı-sekiz hafta pulmoner rehabilitasyon yapılması gereklidir. Pulmoner rehabilitasyon ile postoperatif komplikasyonlar azalmakta ve hastaların hayat kaliteleri artmaktadır. Ayrıca, beslenme, psikolojik destek, anksiyete giderme, solunum egzersizleride oldukça önemlidir.

Resim 1. Bilateral üst loblardaki heterojen amfizemin tomografi görüntüsü.



Şekil 1. Akciğer hacim küçültücü cerrahi için seçim kriterleri.



CERRAHİ

Cerrahide perfüzyon sintigrafisinde perfüzyon kaybı gösteren, BT taramasında en ciddi amfizematöz destrüksiyon gösteren alanlardan akciğer rezeke edilmelidir (heterojen tip) alt lobun apikal segmenti ile birlikte üst lobun yaklaşık %20-30'u rezeke edilir (Şekil 1). Cerrahideki temel fayda Statik akciğer hacimlerinde özellikle fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve rezidüel hacimde (RV) azalmaya bağlı solunumsal mekanikte iyileşme sağlamasıdır (Resim 2).

Cerrahi sırasında rezeksiyon hacmi hesaplanamadığından ideal rezeksiyon hacmi bilimsel olarak değerlendirilememektedir. Cerrahi olarak farklı yaklaşımlar uygulanabilmektedir. 1990'lı yıllarda sıklıkla bilateral torakotomi veya sternotomi hastalara uygulanırken, günümüzde torakoskopik yaklaşımlarla bu operasyonlar yapılmaktadır (Resim 3).

CERRAHİ SONUÇLAR

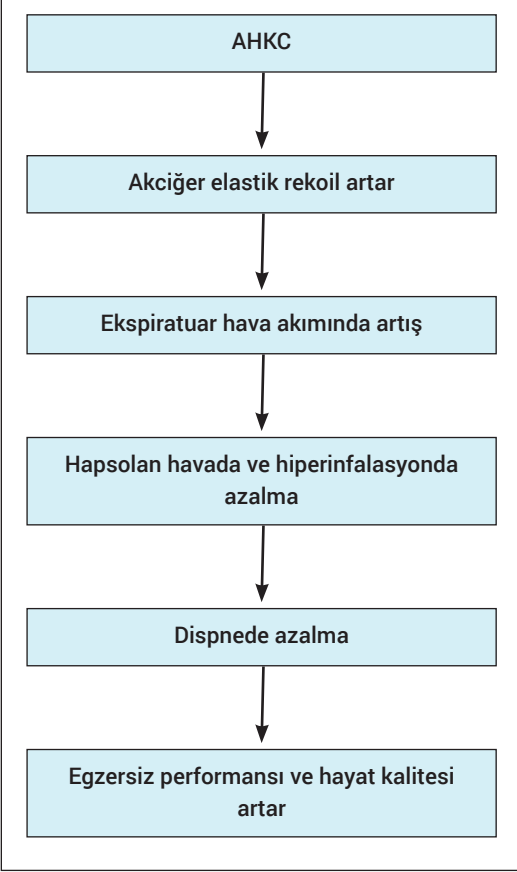
Homojen amfizem ise AHKC'deki tartışmalı konulardan birini oluşturmaktadır. Homojen amfizemli hastalarda, gaz alışverişine katılan parankimin rezeke edileceği

kayıp uyandırır. Bu durumda fazla şişkin olan akciğerin daha fizyolojik boyutlara küçültülmesinin faydalı etkileri olduğu düşünülmelidir. Bu olgularda tercihen üst loblar rezeksiyon için seçilir. Weder ve ark çalışmasında AHKC'den üç ay sonra hem homojen hem heterojen amfizemde anlamlı semptomatik ve fonksiyonel düzelme saptanmıştır. FEV₁, heterojen grupta %27'den

Resim 2. Sternotomi ile bilateral AHKC sonrasında cerrahi spesmen görüntüsü.



Şekil 2. AHKC cerrahi sonrasında akciğerde meydana gelen değişimler.

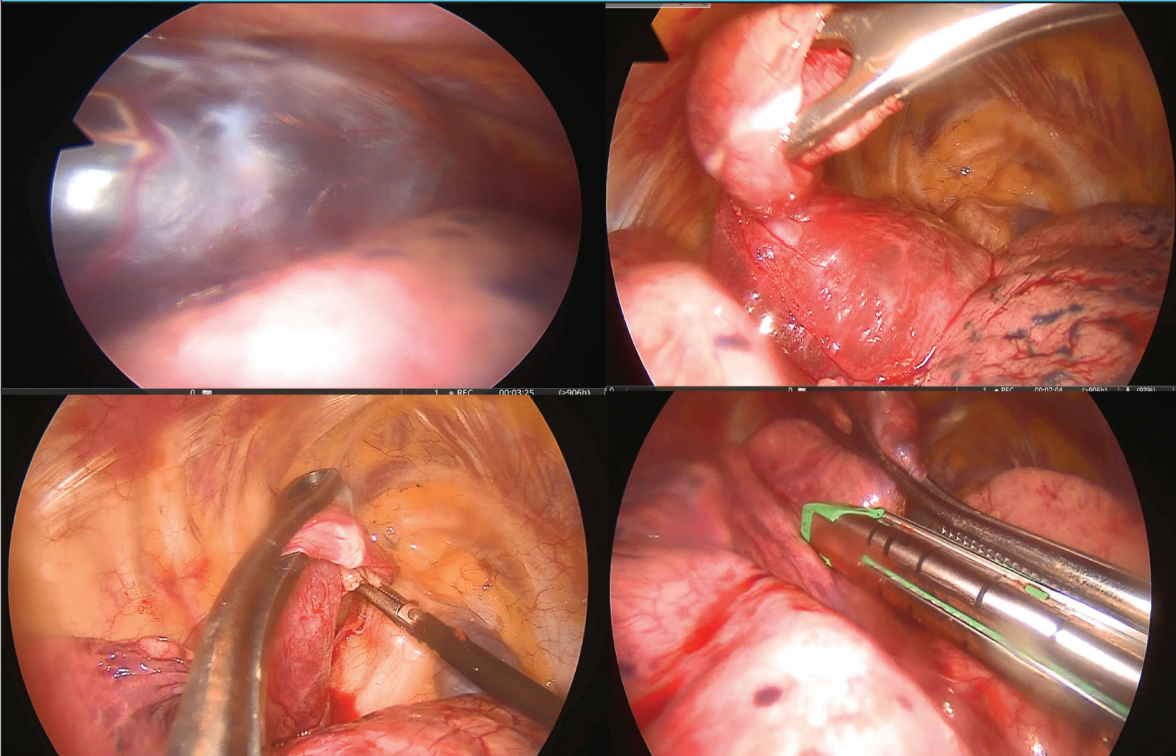


%45'e ve non-heterojen grupta %27'den %35'e yükselirken, bu düzelme üç yıla kadar benzer olarak kalmıştır. Benzer şekilde altı dakika yürüme testi de üç-altı ayda en yüksek iyileşme göstermiştir. Ancak sağkalım açısından heterojen amfizemler homojen amfizemlere göre daha uzun süre yaşamaktadırlar. Özellikle maksimal iyileşme ameliyattan sonra üç-altı ayda gözlenmektedir ve sonraki yıllarda preoperatif seviyelere doğru gerileme gözlenmektedir.

LVRS ile ilgili en büyük çalışma 1218 hasta üzerinde yapılan Ulusal Amfizem Tedavi Çalışması (NETT)'tir. Çalışmada 610 medikal tedavi yapılan ve 608 cerrahi tedavi uygulanan hasta randomize olarak karşılaştırılmıştır. Cerrahi olarak alınan hastalara bilateral VATS veya sternotomi uygulanmıştır. NETT çalışmasında amfizem hastalarında en uygun tedavi zamanını belirlemek için kriterler geliştirmiştir. Yaptıkları çalışmada LVRS yapılan hastalarda sadece dispnenin, akciğer fonksiyonunun, egzersiz toleransının ve yaşam kalitesinin arttığı değil, aynı zamanda medikal tedaviye kıyasla sağkalımın da uzadığı gösterilmiştir.

NETT çalışmasında diğer önemli kısım ise yüksek veya düşük egzersiz kapasitesine sahip hastalardaki cerrahi sonuçlardır. Üst lob amfizemli ve yüksek egzersiz kapasitesine sahip hastalar, cerrahi sonrasında hem maksimum egzersiz kapasitesinde hem de yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme şansına sahip olmaktadır.

Resim 3. Torakoskopik AHKC Görüntüsü.



lar. Üst lob amfizemli ve düşük egzersiz kapasitesine sahip hastalarda ise sadece egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde iyileşme izlenmektedir. Her ne kadar fonksiyonel gelişmeler üç ila beş yıl boyunca ortadan kalksa da hastaların hayat kaliteleri artmaktadır.

DeCamp ve ark. cerrahi sonrasında sık karşılaşılan komplikasyonun uzamış hava kaçağı olduğunu belirtmişlerdir. Stapler hattının desteklendiği ve desteklenmediği hastalar arasında hava kaçağı açısından bir fark saptanmamıştır. Hava kaçağı insidansını azaltmak için akciğerin kontrollü ve dikkatlice şişirilmesi ve ameliyat sonrası düşük suction (< 5 cmH₂O) uygulanmasını önermektedir. Cerrahi sonrasındaki kaçakların büyük kısmı birkaç gün içinde kendiliğinden düzelenken, büyük kaçaklarda reoperasyon düşünülmelidir.

Literatürde AHKC sonrasında mortalite oranları %7'lere kadar bildirilmiştir. Ciccone ve ark uygun hasta seçimi ve deneyimli merkezlerde yapılan cerrahi sonrasında mortalite oranlarının düşük olacağını savunmuştur.

Tablo 1'de literatürdeki AHKC cerrahisi yapılan hastaların sonuçları değerlendirilmiştir.

Pulmoner fonksiyon AHKC sonrası solunum fonksiyonunda iyileşme ve hayat kalitesinde düzelme postoperatif üç-altı ayda en optimal düzeye gelir. FEV₁, üç-altı ayda pik yaparak bazal değerlere göre %40-80 arasında düzelen ve yıllarca devam etmektedir. Amfizem tipine bağlı olarak düzelme postoperatif beş yıla kadar sürebilmektedir.

Sonuç olarak son evre amfizemli seçilmiş hastalara AHK cerrahisinin hastaların sağkalım, hayat kalitesi üzerine önemli etkisi bulunmaktadır. Özellikle de egzersiz kapasitesi düşük hastalar için AHKC hayat kurtarıcı bir işlem olmaktadır. Uygun hastalarda postoperatif cerrahi morbidite ve mortalite sonuçları düşük olarak saptanmakta ve hastalara uzun dönem sağkalım ve hayat kalitesi sağlamaktadır.

Tablo 1. AHKC'nin literatür eşliğinde değerlendirilmesi.

Yazar	Yaklaşım	Sayı	Mortalite	FEV ₁ 'deki değişim (%)	RV'daki değişim (%)	Altı dakika yürüme testindeki değişim (%)
Naunheim (14)	Unilateral VATS	50	4	+35	-33	+20
Keenan (15)	Unilateral VATS	67	1.7	+27	-15	+14
Mineo (16)	Unilateral VATS	14	0	+50	-20	+22
McKenna (17)	Unilateral VATS	87	2.5	+31	-	-
	Bilateral VATS	79	3.5	+57	-	-
Bingisser (18)	Bilateral VATS	20	0	+42	-23	+39
Cooper (19)	Bilateral Sternotomi	150	4	+51	-28	+26
Bousamra (20)	Bilateral Sternotomi	37	7	+59	-	+30

KAYNAKLAR

1. Brantigan OC, Mueller E, Kress MB. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 194-206.
2. Wakabayashi A, Brenner M, Kayaleh RA, et al. Thoracoscopic carbon dioxide laser treatment of bullous emphysema. *Lancet* 1991; 337: 881-3.
3. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 106-19.
4. Carrott P, Christine L. Lung Volume Reduction. In: Iii JL, Feins RH, Colson YL, Rocco G, (eds). 8th ed. Vol. One Two Shield. Gen. Thorac 2018: 2054-84.
5. Hamacher J, Bloch KE, Stammberger UZ, et al. Two years' outcome of lung volume reduction surgery in different morphologic emphysema types. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1792-8.
6. Group NETTR. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1350-60.
7. Group NETTR. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1075-83.
8. Group NETTR. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059-73.
9. Thurnheer R, Engel H, Weder W, et al. Role of lung perfusion scintigraphy in relation to chest computed tomography and pulmonary function in the evaluation of candidates for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 301-10.
10. Weder W, Tutic M, Lardinois D, et al. Persistent benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 229-37.
11. Bloch KE, Georgescu CL, Russi EW, Weder W. Gain and subsequent loss of lung function after lung volume reduction surgery in cases of severe emphysema with different morphologic patterns. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 845-54.
12. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: Lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 197-207.
13. Ciccone AM, Meyers BF, Guthrie TJ, et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 513-25.
14. Naunheim KS, Keller CA, Krucylak PE, Singh A, Ruppel G, Osterloh JF. Unilateral video-assisted thoracic surgical lung reduction. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1092-8.
15. Keenan RJ, Landreneau RJ, Sciurba FC, et al. Unilateral thoracoscopic surgical approach for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 308-16.
16. Mineo TC, Pompeo E, Simonetti G, et al. Unilateral thoracoscopic reduction pneumoplasty for asymmetric emphysema. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 1998; 14: 33-9.
17. McKenna Jr RJ, Brenner M, Fischel RJ, Gelb AF. Should lung volume reduction for emphysema be unilateral or bilateral? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1331-9.
18. Bingisser R, Zollinger A, Hauser M, Bloch KE, Russi EW, Weder W. Bilateral volume reduction surgery for diffuse pulmonary emphysema by video-assisted thoracoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 875-82.
19. Cooper JD, Patterson GA, Sundaesan RS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1319-30.
20. Bousamra II M, Haasler GB, Lipchik RJ, et al. Functional and oximetric assessment of patients after lung reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 675-82.



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

Toplumda Gelişmiş Viral Pnömoniler

38

Neden Viral Pnömoniler Artıyor?

S. pneumoniae geçmişte toplumda gelişmiş pnömonilerin (TGP) en az %50'den sorumluydu; ancak son zamanlarda yayınlanan raporlarda TGP'lerde bakteriyel patojenler < %15 ve pnömokoklar ise %5'e kadar azalmış olarak bildirilmektedir. Çocuklarda konjüge pnömokok aşısının yapılmaya başlanması ve sigara kullanımının azalması bu durumun nedeni olabilir. Ayrıca yaşlanan popülasyonda viral pnömonilerin 10 kata kadar daha fazla görüldüğü bilinmektedir. TGP olgularında eskiye göre viral etyolojiyi saptamanın kolaylaşması da bir neden olabilir.

Epidemiyoloji

Elimizdeki global veriler yılda 450 milyon pnömoni olgusu rapor etmekte ve bunların 200 milyonunun viral pnömoni olduğunu bu ikincilerin yaklaşık yarısının çocuk yaş grubunda geliştiğini göstermektedir. Pnömoniler ölümlerin dördüncü sebebi olup, yılda pnömoni nedeniyle yaklaşık 3 milyon ölüm gerçekleşmektedir. Bu da ölüm oranının %5.5'ini oluşturmaktadır. Ancak düşük gelirli ülkelerde ASYE ilk ölüm nedenidir. Pnömoniler özellikle çocuk, yaşlı ve yoksullar için ciddi tehdit olup ölümlerin %90'dan fazlasında yaş \geq 65 yıldır. Vaka-ölüm oranı pnömoni için %5-7; influenza için ise 0.5-1.0 /1.000 olarak hesaplanmaktadır. TGP'lerin yaklaşık %15-30'unda virüsler bulunuyor. YB'da tedavi gören TGP'lerde en sık etken viral patojenler olup, %35, %41 gibi daha yüksek oranlarda bildirilmektedir.

TGP'de Virüslerin Rolü Konusunda Belirsizlikler

Pnömonilerde viral etyolojinin rolüyle ilgili halen belirsizlikler söz konusudur. Öncelikle çocuklar/erişkinler, komorbiditesi olanlar/olmayanlar, ayaktan tedavi edilen/servise yatırılan/YB'da yatan hastalar gibi taranan popülasyonun farklılıklarına göre sıklık oranları değişmektedir. Yine çalışılan örneklerin cinsi (ÜSY/ASY örnekleri) ile etken identifikasyonu için kullanılan yöntem (PCR veya diğerleri) de sıklığı değiştirmektedir. Ayrıca, bu çalışmalarda genellikle sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu olmadığı için bildirilen viral ajanların ne kadar pnömoniden sorumlu olduğu daima kuşkuludur.

Viral Etyolojinin Tespiti

PCR kullanılan çalışmalarda viral etyoloji tespiti daha yüksek oranda mümkün olmaktadır.

Serolojik testler (kompleman fiksasyon, he-maglütinasyon inhibisyon vb.) akut ve kon-valesan faz arasında asgari dört kat artışın gözlenmesini gerektirmesi nedeniyle pratik değildir. Tüp hücre kültürü, geç (haftalar) sonuç vermekte, bazı virüslerin üremesi güç olmakta ve yaşlılarda virüs yükünün düşük olmasından duyarlılık azalmaktadır. Ancak Shell-Vial kültür, floresan monoklonal antikolar ile bir-üç gün-de sonuç vermektedir. Floresan antikor veya immün kromotografik ölçüm gibi hızlı antijen tesbiti yöntemleriyle 15 dakikada sonuç alınabilmekte, ancak immün, sensitiviteyi nisbeten düşük kalmaktadır. PCR, (polimeraz zincir reaksiyonu), 1980'lerden beri kullanılmakta olan, hızlı sonuç veren, sensitivite ve spesifite %100'e yakın en kullanışlı yöntemdir. Ancak kolonizasyon/enfeksiyon ayırımının yapılma-yacağı unutulmamalıdır. Reverse-transkriptaz PCR (RT-PCR), solunumsal patojen virüslerin daha çok RNA virüsleri olması hasebiyle daha yaygın kullanılmaktadır. Kantitatif Real-Time PCR, kantitatif amplikasyonu ölçer ve hem kla-sik PCR hem de RT-PCR ile kullanılabilir. PCR Multiplex testlerle ise tek örnekten çok sayıda solunumsal viral patojeni test etmek mümkün olabilmektedir.

Pnömoni Nedeni Virüsler

İnsanda pnömoni yapan virüsler Tablo 1'de gösterilmiştir. Ancak toplumda gelişmiş pnö-moni etkeni olarak en sıklıkla influenza, rinovi-rüs, RSV ve corona virüsler karşımıza çıkar.

Koinfeksiyon

Virüsler pnömoni olgularında tek ajan olabilece-ği gibi, bakteri + virüs veya virüs+virüs şeklinde karma enfeksiyonlarda da yer alabilirler. Bu du-rum genellikle viral enfeksiyona sekonder bak-teriyel süperenfeksiyon şeklinde ortaya çıkar. 1918, 1957 ve 1968 influenza pandemilerinde ölümler daha çok sekonder bakteriyel enfeksi-yondan olmuştur. Son 2009 H1N1 pandemi-sinde %4-24 olgunun bakteriyel koinfeksiyon olduğu bildirilmiştir. Bakteriyel koinfeksiyon çocuklarda daha sık (%45'e kadar) bildirilmek-tedir. Çocuklarda en sık pnömokok, sonra da *Myoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia* türleri görülür. İnfluenza pnömonilerinin beş yaş altı

Tablo 1. İnsanda pnömoni yapan virüsler.

Influenza A, B ve C virus
Rinovirus
Respiratuvar sinsityal virus
Human metapneumovirus
Parainfluenza virus tip 1,2,3,4
Human bocavirus
Coronavirüsler (229E, OC43, NL63, HKU1, SARS)
Adenovirus
Enterovirüsler
Varicella-zoster virus
Hantavirus
Parechovirüsler
Epstein-Barr virus
Human herpesvirus 6,7
Herpes simplex virus
Mimivirus
Cytomegalovirus
Kızamık

ve 50 yaş üstü olmak üzere iki yaş grubunda pik yaptığı görülmektedir. Bakteriyel koinfeksiyon yanında 2 veya 3 virüsün birlikte görüldüğü enfeksiyonlar da sıradışı değildir. Erişkinlerde koinfeksiyon prevalansı %5'ten az olup, en sık rinovirüs+pnömokok ve influenza virüs + pnömokok şeklindedir. *Legionelle pneumophila* + virüs kombinasyonu çok ağır pnömoniler de tanımlanmıştır. Chicago ve Nashville'den beş hastanenin TGP olgularının verileri analiz edildiğinde erişkin yaş grubunda %62 olguda patojen saptanmamış; %22 olguda sadece vi-ral patojen belirlenmiş; %11 olguda sadece bakteriyel ajan tespit edilmiş; %3 olguda bakteri + virüs; %2'sin-de ise virüs + virüs ve %1'inde de fungus yada miko-bakteri saptanmıştır. Yine 11 Avrupa ülkesinden 28 araştırmanın dahil edildiği 8777 hastayı kapsayan bir meta-analizde Avrupa'da, solunum virüslerinin, TGP ile başvuran tüm yetişkinlerin yaklaşık dörtte birinde tanımlanabileceğini göstermektedir. Bunlardan en sık saptanan patojenler, influenza virüsleri (%9), rinovirüs-ler (%5) ve koronavirüslerdir (%4) ve tüm viral patojen-lerin yarısından fazlasını oluştururlar.

Virüslerin Pnömoni Olgularındaki Rolü

Pnömoni olgularında virüslerin tanımlanması, onların pnömonideki rollerini net olarak ortaya koymaz. Viral patojenlerin antibiyotik veya antivirallerin kullanımıyla

İlgili klinik kararlarda dikkate alınıp alınmayacağını belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bir pnömoni olgusundan virüs tanımlandığında bunun enfeksiyon mu taşıyıcılık mı olduğu; hastanın almakta olduğu antibiyoterapiyi kesmek mi gerektiği; hastaya antiviral başlanıp başlanmaması; virüs tanımlanmasının prognostik anlam taşıyıp taşımadığı ve pnömoni yönetiminde maliyet etkin olup olmadığı gibi soruların henüz net cevapları yoktur. Yani TGP hastalarında saptanan virüslerin klinik-patolojik önemi net değildir. Virüs izole edilen pnömoni olgularında olası senaryolar şöyledir: rastlantısal, viral pnömoni, viral + bakteriyel pnömoni, viral enfeksiyona sekonder bakteriyel pnömoni.

YB'da IMV alan "Severe Acute Respiratory Infection (SARI)" hastalarının %28.8'inde ve non-SARI hastalarının %17.0'inde solunum yolu virüsleri saptandı ($p < 0.001$). Rinovirüs ve insan metapnömovirüsü, SARI hastalarında daha yaygındır (%9.6 ve %2.6'ya karşılık %4.5 ve 0.2; $p = 0.006$ ve $p < 0.001$). Ancak her iki grupta 28. günde virüslerin varlığı ile yoğun bakımsız gün sayısı ve mortalite arasında ilişki saptanmadı. Bir çalışmada TGP ile karşılaştırılan erişkin asemptomatik kontrol olgularında virüs tespiti %2.1 iken; TGP olgularında bu oran %24.5 bulunmuştur. ASYE tanılı, hospitalize 322 hastada influenza tanısı ilk 24 saatte RT-PCR ile confirm edilmiş. Bunu takiben antibiyotiğe devam edilen hastalar ile antibiyoterapisi kesilmiş hastalar karşılaştırılmış. Mortalite, ateşin, lökosit sayısının normale dönme zamanı, taburculuk zamanı, 30 gün içinde yeniden yatış oranı değişmemiş. Ancak toplam hastanede kalma zamanı, hastane maliyeti azalmıştır. Yine üçüncü basamak EAH, 24.567 yatan olgudan %11 (2.722) hastada direkt floresan antikör veya multiplex PCR ile viral etyoloji araştırılmış. Fatalite, YBÜ'ne kabul, YBÜ'de kalma süresi, toplam izolasyon süreleri, viral etyoloji pozitif ve negatif hastalarda farklı bulunmamış, sadece hastanede izolasyon uygulanan hasta oranları, viral olgularda biraz daha fazla bulunmuştur. ASYE hastalarını içeren randomize, kontrollü, multisentrik, bir klinik çalışmada: müdahale grubunda hekimler hızlı testlerle yapılan virüs ve atipik bakteriyel patojen tarama sonuçlarını hemen öğrendiler ve dilerlerse tedaviyi değiştirdiler. Kontrol grubunda hekimlere ise tarama sonuçları bildirilmedi standart tedavi protokolleri uygulandı. Sonuç olarak: ASYE'nin etiyolojik tanısı için real-time PCR uygulaması tanısal verimi önemli ölçüde arttırdı, ancak antibiyotik kullanımını veya maliyetlerini azaltmadı. Her ne kadar PCR kullanımı, tanımlanmış bir patojeni olan hasta sayısını iki katına çıkarsa da, antibiyotik kullanımı, tanı prosedürleri veya hastanede kalış süresini azaltmadan hastane maliyetlerini arttırdı. Bir çalışmada ise: PCR Mul-

tiplex ve prokalsitonin ile viral/bakteriyel ayrımı yapılan grupla yapılmayan grup arasında antibiyotik kullanımı fark etmemiş. PCR Multiplex ile viral etyoloji tanısı, antibiyotik kullanılan hasta sayısı ve toplam antibiyotik kullanım süresi değiştirmiyor, seyir de benzer. Ancak antiviral kullanımı artıyor. Tek doz veya kısa süreli antibiyotik kullanan hasta sayısı da artıyor.

Viral/Bakteriyel Pnömoni Ayrımı

Klinikte viral bakteriyel ayrımı yapacak altın standart yoktur. Tablo 2'de viral/bakteriyel pnömoni ayrımında dikkate alınması gereken kriterler gösterilmektedir.

Tablo 2'de bakteriyel pnömonilerde lobar, fokal alveoler konsolidasyonun; viral pnömonilerde ise bilateral interstisyel veya yamalı infiltrasyonların görüldüğü belirtilse de viral pnömonilerde yamalı veya diffüz buzlu cam opasiteler, konsolidasyon, nodüller, interlobüler kalınlaşmalar görülebilir. Bilateral tutulum da her zaman olmaz. Ancak plevral efüzyon bakteriyel pnömonilerden farklı olarak daha nadir görülür. Klinikte influenza sezonunda, salgınla ilişkili öykü veren, ÜSYE bulgularının eşlik ettiği, SARI tablosuyla başvuran, bilateral tutulum olan, solunum yetmezliğine, multiorgan yetmezliğine ilerleyen, prokalsitonini negatif olan olgularda (hepsinin bir arada olması gerekmez) viral pnömoni (influenza) düşünülmeli ve antibiyoterapiye antiviral eklenmelidir. Bunların dışında PCR veya diğer tanısal yöntemlerle virüs tanımlanan olgularda antibiyoterapiye alınan klinik cevap yeterli değilse antiviral tedaviye eklenmelidir.

Antiviral Tedavi

2009 H1N1 pandemisi sırasında iyi dokümanite edilmiş olgularda antiinfluenza tedavi etkin bulunmuştur. Çocuklarda ve immünsüprese konakçıda RSV tedavisi sonuçları belirsizdir. Diğer viral enfeksiyonlarda tedavi sonuçları yeterince araştırılmamıştır.

SOLUNUMSAL VİRÜSLERİN KLİNİK GÖRÜNÜMLERİ

Influenza

Akut bir solunum yolu hastalığı olup, ÜSYE ve ASYE tablosuyla karşımıza çıkabilir. Salgın ile epidemiyolojik bağı olan kişilerde; ani başlangıçlı solunumsal semptomları olan çocuklar, erişkinler ve sağlık çalışanlarında; kronik akci-

Tablo 2. Viral/bakteriyel pnömoni ayrımı (30).

	Viral	Bakteriyel
Yaş	Beş yaş altı ve 65 yaş üstü	Erişkin
Görünüm	Salgınla ilişkili	Bireysel
Seyir	Yavaş başlangıç	Ani gürültülü başlangıç
Klinik	ASYE ve ÜSYE bulguları (Rinit, wheezing, kas ağrısı, boğaz ağrısı)	ASYE bulguları
Belirteçler		
Lökosit	< 10.000/mm ³	> 15.000/mm ³
CRP	< 20 mg/L	> 60 mg/L
PCT	< 0.1 µg/L	> 0.5 µg/L
Röntgen	Bilateral interstisyel, yamalı infiltrasyonlar	Lober, alveoler
Mikrobiyoloji	Normal flora	Dominant bakteri
Antibiyotiğe yanıt	Yanıt yok, yavaş iyileşme	Hızlı yanıt

Tablo 3. Hastaneye sevk kriterleri (2).

Servise	Yoğun Bakıma
Solunum zorluğu bulguları	Ağır dispne
Hipoksi (SaO ₂ < %94 atmosfer havası solurken)	Hipoksemi (maksimum O ₂ inhalasyonuna rağmen PaO ₂ < 8 kPa)
Dehidratasyon veya şok	Refrakter hipotansiyon
Herhangi bir sepsis bulgusu	Septik şok
Bilinç durumunda değişiklik	GCS < 10 veya bilinç düzeyinde kötüleşme
Epileptik nöbet	Ciddi asidoz (pH < 7.26)
	İnfluenza ilişkili pnömoni ve CURB ≥ 4 veya bilateral primer viral pnömoni
	Progressif hiperkapni

ğer hastalarında ateşli alevlenme geliştiğinde ve influenza sezonunda ateş veya hipotermiyeye ağır hastalık tablosuyla gelenlerde düşünülmemelidir.

İnfluenza ile ilişkili iki farklı tablo tanımlanmıştır. İlki son 10 gün içinde başlayan akut bir solunumsal enfeksiyonla birlikte öksürük ve ateş (≥ 38°C) şeklinde karşımıza çıkar ki buna Acute Respiratory Infection veya Influenza-Like illness (ARI/ILI) diyoruz. Diğeri ise son 10 gün içinde başlayan akut bir solunumsal enfeksiyonla birlikte öksürük; ateş veya ateş öyküsü (≥ 38°C) ve hospitalizasyon ihtiyacı (hipoksemi, takipne, hipotansiyon, konfüzyon, bilateral pulmoner infiltrasyonlar vb.) şeklindedir. Buna da Severe Acute Respiratory Infection (SARI) diyoruz.

Respiratory Syncytial Virus RSV

Yaşlı olgularda neredeyse influenza kadar sıktır. ABD'de RSV enfeksiyonuyla 100.000 kişi/yıl hastanede yatış oranı 50-64 yaş arası hastalar için 12.8 (%95 CI 2.4-73.9) ve 65 yaş üstü hastalar için 86.1 (%95 CI 37.3-326.2)'dir. KKY veya kronik pulmoner hastalık yüksek risk oluşturur. Sağlıklı yaşlılarda %3-7; yüksek riskli bireylerde ise %4-10 sıklıkla görülmektedir.

Gelişme riski yüksek risklilerde 1.5; sağlıklı yaşlılarda 0.9/100 kişi/ay olarak bildirilmiştir. Altmışbeş yaşından büyük veya kardiyopulmoner komorbiditesi olan 1388 hospitalize erişkinde, %8-13 teşhis edilmiştir. RSV enfeksiyonu olan 132 hospitalize hastanın %31'inde akciğer grafisinde infiltrat vardı; %15'inde YBÜ desteği; %13'ünde MV gerekli olmuş ve %8'i ölmüştür.

Rhinovirus

Hapşırma, burun akıntısı, boğaz ağrısı ve düşük dereceli ateş ile karakterize yetişkinlerde yılda iki ila dört kez meydana gelen ve kendi kendini sınırlayan akut hastalık olan soğuk algınlığının en yaygın nedenidir. Sonbahar başlangıcı veya ilkbaharda daha sık görülür. TGP hastalarının solunum yollarından moleküler tekniklerle tanımlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde TGP ile hastaneye yatırılan yetişkin hastaların kohortunda en sık saptanan patojendir.

Parainfluenza

Çoğu enfeksiyonlara parainfluenza 1 ve 3 neden olur. Parainfluenza 2 daha az yaygın olarak tanımlanır ve parainfluenza 4 nadir bir solunum yolu enfeksiyonudur. Erişkinlerde, ILI parainfluenza enfeksiyonunun ortak bir belirtisidir. Çocuklarda, yaygın görünümeler krup ve bronşiyolit nedenidir. Ohio'da 2 ilçede hospitalize erişkin toplum kökenli ASYE taramasında test edilen hastaların %2.5 ile %3.1'inde parainfluenza-1 ve parainfluenza-3 tespit edildi. Parainfluenza-1 salgını yaz sonbaharı arasında yayıldı. İlkbahar-yaz arasında ise parainfluenza-3 yayıldı. Medyan yaş parainfluenza-1 ile enfekte hastalar için 61.5 yıl, parainfluenza-3 ile enfekte hastalar için 77.5 yıl idi. Parainfluenza-3 ile enfekte olanların %59'unun akciğer grafisinde bir infiltrat olduğu, %23'ünde yoğun bakımda takibinin gerekli olduğu ve hiçbirinde ölmediği görüldü.

Metapneumovirus

Ayaktan takip edilen erişkin akut solunum yolu hastalıklarında %4,5 sıklıkla rastlanır. Öksürük ve burun tıkanıklığı ile seyredir. Ayakta takip edilenler daha genç ve çocuklarla yakın temaslılardan oluşurken; hospitalize hastalar daha yaşlılardır. Balgam, dispne, yorgunluk ve öksürük gibi semptomlarla TGP hastalarının %4'ünde tanımlanmıştır. TGP serilerinde ortalama yaş: 62 yıldır.

Adenovirüs

ÜSYE semptomları ve konjonktivitinin yaygın bir nedenidir. TGP olan yetişkin hastalar nispeten gençtir (30-38 yaş). İmmünsuprese hastalarda ciddi enfeksiyona neden olur. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda bulunan adenovirüs türleri, toplumda pek bulunmaz bu durum endojen viral reaktivasyonu destekler. Mevsimsel seyir yok, ancak bazı aylarda vakalarda artış olabilir.

Adenovirüsün neden olduğu bazı salgınlar bildirilmiştir. Askeri personelde, psikiyatri bakım tesisinde ve YBÜ gibi...

Human bocavirus

Daha çok ÜSYE, bronşiyolit şeklinde, daha nadir pnömoni ve ensefalit olaral karşımıza çıkar. Çocuklarda sık, erişkinlerde daha nadir. Kışın daha yaygın görülür. İmmünsüpresyon ve kronik akciğer hastalığı olan erişkinlerde akut solunum yolu hastalığında saptanmıştır. Kronik sinüzitli yetişkin hastalarda sık tanımlanmıştır.

Coronavirus

Kışın daha sık görülür ve influenzaya benzer mevsimlik bir seyir oluşturur. Coronavirüsler HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1, yaygın dolaşıma sahiptir ve soğuk algınlığının alışıldık nedenidir. Coronavirüsler ayrıca sıklıkla ASY semptomlarıyla da ilişkilidir. İmmünsüprese ve pnömonili hospitalize erişkin hastalarda corona virüs yaygındır. SARS CoV, MERS CoV gibi solunum yetmezliğine yol açan akut solunumsal hastalık pandemilerine yol açıyor.

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

SARS-CoV ile Kasım 2002 - Temmuz 2003 tarihleri arasında Hong Kong'da başlayan pandemi Dünya çapında 8422 vaka ve 916 ölüme neden olmuştur. Fatalite oranı %10,9 dur. Hong Kong'dan 37 ülkede yayılmıştır. Vaka tanımı: 38 °C üzerinde ateş ve öksürük veya solunum zorluğu olan ve semptomların başlangıcından önceki 10 gün içinde SARS olduğu bilinen ya da şüphelenilen bir kişiyle yakın teması olan veya hastalığın bulaştığı bilinen ülkelerden birisine seyahat öyküsü olan veya bu ülkelerden birinde yaşayan hasta kişi olarak yapılmaktadır.

Middle East Respiratory Syndrome (MERS)

2012'de Suudi Arabistan'da başladı, MERS-CoV'ün neden olduğu bir ağır solunum yetmezliği tablosudur. Toplam 2260 teyitli olgu ve 803 ölüm (%35) bildirilmiştir. MERS-CoV olası vaka tanımı: Başka bir etyoloji ile açıklanmamış olan akut ciddi solunum yetmezliği ve/veya akciğer infiltrasyonları olan ve son 10 gün içerisinde vaka görülen ülkelere seyahat öyküsü veya 14 gün içinde kesin MERS-CoV hastasıyla teması bulunan vakalardır. MERS-CoV kesin vaka tanımı ise: Olası vaka tanımına uyan olgulardan laboratuvar yöntemlerle Yeni coronavirüs saptanan olgulardır. Suudi Arabistan, Ürdün, Katar, Birleşik Krallık (Galler, İngiltere, İskoçya ve Kuzey İrlanda), Birleşik Arap Emirlikleri, Fransa, Almanya, Tunus ve İtalya gibi ülkelerde görülmüştür. Destek Tedavisi, Ribavirin + IFN alfa kullanılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Alimi Y, Lim WS, et al. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol* 2017; 95:26-35.
2. Almond MH, McAuley DF, et al. Influenza-related pneumonia. *Clinical Medicine* 2012, Vol 12, No 1: 67-70.
3. Bakaletz LO. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Current Opinion in Microbiology* 2017; 35: 30-5.
4. Bautista E, Chotpitayasunondh T, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1708-19.
5. Branche AR, Walsh EE, et al. Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis* 2015; 212: 1692-700.
6. Burk M, El-Kersh K, et al. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 178-88.
7. Choi SH, Hong SB, et al. Viral Infection in Patients with Severe Pneumonia Requiring Intensive Care Unit Admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 325-32.
8. Crotty MP, Meyers S, et al. Epidemiology, Co-Infections, and Outcomes of Viral Pneumonia in Adults: An Observational Cohort Study. *Medicine* 2015; 94: 2-6.
9. David M. Morens, Jeffery K. Taubenberger Anthony S. Fauci. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 198: 962-70.
10. Falsey AR, Hennessey PA, et al. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med* 2005.
11. Galván JM, Rajas O, Aspa J. Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 590-7.
12. Garg M, Prabhakar N, et al. Imaging of Pneumonia: An Overview. *Curr Radiol Rep* 2017; 16: 2-14.
13. Ghazi IM, Nicolau DP, et al. Antibiotic Utilization and Opportunities for Stewardship Among Hospitalized Patients With Influenza Respiratory Tract Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 583-9.
14. Greve FS, Juffermans NP, et al. Respiratory Viruses in Invasively Ventilated Critically Ill Patients-A Prospective Multicenter Observational Study. *Crit Care Med* 2018; 46: 29-36.
15. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. *Public Health Foundation*, 19 Ekim 2015.
16. Harper SA, Bradley JS, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1003-32.
17. Iuliano AD, Roguski KM, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018; 391: 1285-300.
18. Jain S, Williams DJ, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med* 2015; 372: 835-45.
19. Jain S, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015; 186: 373: 415-27.
20. Johnstone J, Majumdar SR, et al. Viral Infection in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Prevalence, Pathogens, and Presentation. *Chest* 2008; 134: 1141-8.
21. Koksall I, Ozlu T, et al. Etiological agents of community-acquired pneumonia in adult patients in Turkey; a multicentric, cross-sectional study. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2010; 58: 119-27.
22. Kumar A, Zarychanski R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302: 1872-9.
23. Louie JK1, Acosta M, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302: 1896-902.
24. Mulpuru S, Aaron SD, et al. Hospital Resource Utilization and Patient Outcomes Associated with Respiratory Viral Testing in Hospitalized Patients. *Emerging Infectious Diseases* 2015; 21: 1366-71.
25. Oosterheert JJ, van Loon AM, et al. Impact of rapid detection of viral and atypical bacterial pathogens by real-time polymerase chain reaction for patients with lower respiratory tract infection. *Clinical Infect Diseases* 2005; 41: 1438-44.

26. Ozlu T, Bulbul Y, et al. General Characteristics and Prognostic Factors of Pneumonia Cases Developed During Pandemic (H1N1) Influenza-A Virus Infection in Turkey. *Balkan Med J* 2013; 30: 68-73.
27. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect. Dis Clin* 2013; 27: 157-75.
28. Perez-Ruis M, Pedrosa-Corral I, et al. Laboratory Detection of Respiratory Viruses by Automated Techniques. *The Open Virology Journal*, 2012, 6, (Suppl 1: M7) 151-9.
29. Rohde GGU. The role of viruses in CAP. *Eur Respir Monogr* 2014; 63: 74-87.
30. Ruuskanen O, Lahti E, et al. Viral pneumonia. *Lancet* 2011; 377: 1264-75.
31. Walter JM, Wunderink RG. Testing for Respiratory Viruses in Adults With Severe Lower Respiratory Infection. *Chest*. 2018; 154: 1213-22.
32. WHO. 2000-2012 - global summary estimates; 2012.
33. Wu X, Wang Q, et al. Incidence of Respiratory Viral Infections Detected by PCR and Real-Time PCR in Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Respiration* 2015; 89: 343-52.





Doç. Dr. Yusuf AYDEMİR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

İnhalasyon Cihazları Kullanımında Uyum Sorunu ve Çözüm Önerileri

GİRİŞ

Kronik solunum yolu hastalıklarında kullanılan ilaçların inhalasyon yoluyla verilmesinin birçok avantajı yanında, önemli ve “sıklıkla göz ardı edilen” bir dezavantajı vardır. Akciğerlere inhalasyon yoluyla etken madde göndermek için bir cihaza ihtiyaç vardır ve bu cihazı hastalara verirken mutlaka kullanıcılara tarif etmek gerekir. Ancak yoğun iş yükü, polikliniklerde bir hastaya ayrılan zamanın yetersiz olması, cihazı yazan hekimde bu konuda bir farkındalık olmaması, ilaç tarif etme alışkanlığının kazanılmamış olması, piyasada bulunan inhale cihaz çeşitliliği, hastaların iletişim/dil problemleri, bilişsel-kognitif yetersizlikleri gibi nedenlerle, ideal cihaz tarifi her zaman mümkün olmamaktadır.

İnhalasyon cihazları tarif edilmediğinde, hastaların yaklaşık yarısı ilaçlarını yanlış kullanır veya etken madde akciğerlere hiç ulaşamayacak şekilde “kullanmaz”. Hastalar cihazlarını optimal kullanmadığında ise; hastalıkta klinik düzelme/kontrol olmaması, sık alevlenme geçirme, sık hastane başvurusu, sık hastane yatışı, tedavi maliyetlerinin artışı, ilaç ve yatak israfı, hekime güven duygusunun kaybolması, tıbbi tedaviye inancın kaybolması, tedavinin tıp dışı alternatif yöntemlerde aranması gibi durumlar ortaya çıkmaktadır.

Tüm bu olumsuz sonuçların kesin ve tek çözümü ise, birebir/yüzyüze, demo cihaz ile uygulamalı şekilde,

hastalara göstererek cihazların kullanımının tarif edilmesidir. Bu tarifi tercihan ilacı yazan hekim yapmalıdır. Hekimler ise, tarif için zaman yetersizliğinden yakınmaktadır. Oysa çalışmalarda yalnızca 2.5 dakika eğitim verilmesinin, hastanın cihaz kullanma becerisini anlamlı artırdığı tespit edilmiştir.

DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE HATALI KULLANIM ORANLARI VE TEDAVİYE UYUM

İnhalasyon tedavisinin etkili olabilmesi için, etken maddenin bronş mukozasına yeterli miktarda ulaştırılması gerekir. Bu da ancak kullanım tekniğini hastalara öğretmekle mümkün olabilir. Bu cihazların doğru kullanımını hastalara tarif etmek, hekimlere fazladan iş ve zaman yükü getirmektedir. Özellikle hekim başına düşen hasta sayısının yüksek olduğu ülkelerde, inhaler cihaz eğitiminin yetersiz verilmesi nedeniyle, cihazı kullanamama ya da yanlış kullanma hastalar arasında çok yaygındır. Inhaler cihazlar farklıdır. Tablet, şurup gibi alışılageldik şekilde reçeteye yazılıp gönderilemez. Hastaların çoğu kendi doğru kullanmayı beceremez. Eczanede yeterli eğitim alamaz. Ve sonuçta "öğretilmediği takdirde" hastaların yaklaşık yarısı ilacı doğru kullanamaz. Hem dünyada hem de ülkemizde çok sayıda çalışmada oldukça yüksek hatalı kullanım oranları bildirilmiştir. Çalışmalarda ölçülü doz inhaler (ÖDİ) cihazlarda yanlış kullanım oranlarının çok yüksek olduğu gösterilmiştir. Yedi büyük çalışmada ÖDİ hata oranları %71-89 arasında bulunmuştur. Buna karşın kuru toz inhaler (KTİ) cihazlarda yanlış kullanım oranları ise %4-94 arasında bildirilmiştir.

TEDAVİ UYUMSUZLUĞUNUN NEDENLERİ

İnhalasyon tedavisine uyumsuzluğun sebepleri; hekimden, hastadan ve cihazdan kaynaklanan sebepler olarak üç ana grupta incelenebilir.

1. Hekimden Kaynaklanan Sebepler

Hatalı kullanımın en önemli sebebi, ilacı yazan hekimin tarif etmemesi/yetersiz tarif etmesidir. Yapılan çalışmalarda ilacını yanlış kullanan hastaların büyük çoğunluğuna, yetersiz veya hiç eğitim verilmediği belirlenmiş ve aynı hastalara eğitim verildiğinde ilaçlarını kullanmayı başardıkları gösterilmiştir. Eğitimin; hemşire, eczacı veya aile hekimine kıyasla, ilacı yazan göğüs hastalıkları uzmanı tarafından verilmesi doğru kullanım açısından daha önemlidir. Sağlık çalışanları arasında yapılan birçok çalışmada hemşire, aile hekimi, eczacı-eczacı kalfası ve intörnlerin inhaler kullanma becerilerinin çok düşük olduğu, hatta bazı çalışmalarda hatalı kullanım oranlarının hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hasta tercihini değerlendiren çalışmalarda hastalar, broşür, video veya hemşire eğitimi yerine ila-

cı yazan doktordan birebir eğitim almayı tercih etmişlerdir ve yüz-yüze uygulamalı eğitim, diğer yöntemlere göre daha başarılı bulunmuştur. Prospektüs veya broşür ile öğrenen hastaların doğru şekilde kullanabilme oranları çok düşüktür (12). Sonuç olarak bu eğitimi, ilacı yazan hekimin vermesi gerekir. Ancak ülkemizde ve dünyada aşağıda sıralanan sebepler nedeniyle hekimlerin eğitim verme oranları, istenilen seviyenin çok altındadır.

- Hekimlerin tarif etme zorunluluğuna dair yeterli eğitim almamış olmaları,
- Bu konuda farkındalık eksikliği,
- Inhaler cihazların eczanede tarif edileceği, bunun eczacının görevi olduğu düşüncesi,
- "İlacı aldıktan sonra hasta bir şekilde öğrenir", düşüncesi,
- Önceden bu tip ilaçları kullanan hastaların biliyor olduklarının varsayılması,
- "Günde iki kez ağzına sıkacaksınız/ içine çekeceksin" şeklinde sözlü bir tarifin doğru kullanım için yeteceğinin düşünülmesi,
- Hekimin iş yükünün, baktığı hasta sayısının fazla olması
- Hekimlerde tükenmişlik durumu ve motivasyon eksikliği

2. Hastadan Kaynaklanan Nedenler

Çalışmalarda ve günlük pratikte; 5-10 yıl gibi uzun sürelerde inhaler kullanan hastaların; ilaçlarını yanlış kullandıkları, hatta etken maddeyi akciğerlerine hiç ulaştıramadıkları, buna rağmen ilaç kullanmaya devam ettikleri, ilaçtan fayda görmedikleri halde bunu sorgulamadıkları ve ilaçlarını yıllarca reçetelendirerek yanlış kullanmaya devam ettikleri gözlemlenmiştir. İlaç yazdırmak için gelen hastalara, demo cihaz vererek; "ilacını nasıl kullanıyorsunuz bir gösteriniz" dendiğinde; "doktorum, ben bunu yıllardır kullanıyorum, tabii ki biliyorum" diye cevap veren hastaların bile yanlış kullandıkları sıkça deneyimlenmiştir. Tabii ki bu durumun en önemli sebebi yukarıda bahsedilen hekimin tarif eksikliğidir. Inhaler cihaz kullanım başarısı üstüne eğitimin etkisi tartışılmazdır. Hatta bazı çalışmalarda eğitim sonrası başarı %100 olarak bulunmuştur (13). Ancak küçük bir kısım hasta grubu, eğitime rağmen ilaçları kullanmayı be-

ceremeyebilir. Bunlar genelde ileri yaşlı, bilişsel yetenekleri, el becerileri, koordinasyonları kısıtlı olan hastalardır. ÖDİ kullanımı, el ağız koordinasyonu ve püskürtme/inhale etme eş zamanlaması gerektirdiğinden; eğitime rağmen başarı elde edilemeyebilir. Bu durumda volüm genişletici (spacer) veya kuru toz inhaler (KTİ) vermek gerekebilir (14). Özellikle yaşlı hastalarda ÖDİ mutlaka deneterek yazılmalıdır (2). Kuru toz inhalerlerde etken madde, hastaların inhalasyon eforu ile akciğerlere ulaşır. Bu nedenle ÖDİ'lere göre daha fazla inhalasyon eforuna ihtiyaç duyulur. Yetersiz inhalasyon gücü olan hastalarda bu önemli bir sorundur, çünkü etken maddenin çoğu ağız içinde, larenkste kalır ve yutulur. Böyle hastalara nebulizatör cihazları tercih edilmelidir. Hastanın işitme/görme problemleri, algılama güçlüğü, dil uyuşmazlığı, zayıf dikkat süresi, azalmış akılda tutma, azalmış tepkiler, depresyon ve anksiyete, iletişim problemleri, tam olarak anlayamadığı halde utanma duygusu ile anladığını söyleme, gibi durumlar inhaler cihaz seçiminde dikkate alınmalıdır.

3. Cihazdan Kaynaklanan Nedenler

Her cihaz, her hasta tarafından doğru kullanılamayabilir. Başka bir deyişle, bir cihazı kullanmayı beceremeyen hasta başka bir cihazı kullanabilir. ÖDİ, KTİ ve nebulizatörlerin avantajları ve dezavantajları vardır. Günlük pratikte ve çalışmalarda ÖDİ cihazlarda yanlış kullanım oranları daha yüksek olduğu görülmektedir. Püskürtme/inhale etme eş zamanlaması hastalar açısından önemli bir sorundur ve bu cihazların en önemli dezavantajıdır. Buna rağmen KTİ'lere göre hasta eforuna daha az ihtiyaç duyarlar. KTİ cihazların ise, kurma/inhale etme aşamasında eş zamanlama gerektirdiğinden, kullanımları ve öğretilmeleri daha kolaydır. Ancak yetersiz inhalasyon gücü olan hastalarda, ağız ve boğazda birikeceği için uygun değildir. Kuru toz cihazlarda kurma aşamasındaki basamak sayısı ne kadar az olursa uyum o kadar fazla olmaktadır. Bazı etken maddelerin tadı yoktur, çoklu dozlu sistemlerde hasta ilacın gidip gitmediğinden emin olamayabilir, doz göstergesini seçemeyebilir. Nebulizatörler ise hantal ağır ve elektrige bağımlı cihazlardır. Soft Mist inhaler, ÖDİ'lerin düşük solunum eforu, KTİ'lerin ise eş zamanlama gerektirmemesi avantajlarını birleştiren, yeni nesil bir cihazdır. Bu sistem, ÖDİ'ler ve KTİ'lere kıyasla, gelişmiş özelliklere sahip bir solunabilir aerosol bulutu (soft buhar) üretir. Dezavantajı

ise pahalı olması nedeniyle erişiminin kısıtlı olmasıdır. Nefesle aktive olan cihazların düşük solunum eforunda doz düşmemesi önemli bir avantajdır. Mevcut inhaler cihazların özellikleri, avantajları ve dezavantajları Tablo 1'de gösterilmektedir (14).

TEDAVİ UYUMSUZLUĞUNUN SONUÇLARI

Hastaya cihaz tarif edilmediğinde, etkili bir kullanım gerçekleşmeyerek, hastalığın kontrol altına alınması zorlaşabilir. Bu durumda hastanın semptomlarında ve günlük yaşam kalitesinde istenilen iyileşme olmasının yanında, alevlenme sıklığı da artabilir. Bu hem hastalığın progresyonuna katkıda bulunabilir, hem de sık hastane başvurusu, sık acil servis başvurusu, sık hastane yatışı gibi sonuçlar doğurabilir (6). Hasta tedaviden istenen etkiyi görmeyince birçok farklı doktordan, birçok farklı inhaler cihaz alma yoluna başvurulabilir. Eğitimin yeterli yapılmaması ciddi bir ilaç israfı doğurur. Bu durum ülkelerin ekonomisine olumsuz etki eder ve sağlık harcamalarında ciddi bir yer tutar. Hatalı inhaler kullanımının ekonomik yönü ile ilgili ABD merkezli bir çalışmadaki bulgular şu şekilde özetlenmiştir: Her yıl dünyada 500 milyon inhaler satılmaktadır. Ortalama bir inhaler ilaç 50 \$ olarak hesaplandığında, yıllık harcanan para 25 milyar \$'dır. Önceki çalışmalarda gösterildiği gibi % 28-68 ineffectif kullanım göz önüne alındığında yıllık 7-15.7 milyar \$ boşa gitmektedir. Buna kontrolsüz hastalığa bağlı hastane başvuruları, işgücü kaybı, morbidite ve mortaliteler de eklendiğinde rakam çok daha büyük olacaktır. 30 milyon inhaler cihaz kullanıcısına, eğitim için yıllık 30 \$ dolar harcandığında, en az 5 kat maliyet azalışı olacağı öngörülmektedir (15).

İNHALASYON TEDAVİSİNDE KARŞILAŞILAN SORUNLARA ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

1. İlaç Endüstrisine Yönelik Öneriler

- Endüstri, inhaler cihazların kurulum aşamasındaki basamak sayılarını azaltarak, daha kolay kurulum sağlanabilen, hastaya tarifi daha kolay, hastanın uyumunu artıracak, tam ve doğru kullandığını belirtebilecek cihazlar geliştirilmesi yönünde Ar-Ge ve inovasyon çalışmalarına devam etmelidir.
- Endüstri, inhaler cihaz çalışan tıbbi mümessillerini, -diğer formdaki ürünleri çalışanlardan ayrı bir eğitime tabi tutarak- inhaler cihaz teknik özellikleri, doğru kullanım teknikleri konusunda eğitmeli, hatta mümkünse bu konuda sertifikasyon edinilmesi konusunda çalışmalar yapmalıdır.
- Endüstri, bu konuda donanımlı tıbbi mümessillerini sahada eczacı ve eczane teknisyenlerine doğru kullanım teknikleri konusunda sunumlar yapmaları ko-

Tablo 1. Farklı inhaler cihazlarının avantajları ve dezavantajları*.

Inhaler	Formulasyon	Ölçüm sistemi	Artıları	Eksileri
ÖDİ	İlaç itici içinde süspansiyon halinde veya çözülmüş halde (yüzeyaktif madde ve yardımcı çözücü madde ile).	Ölçüm valfi ve rezervuar	Kompakt ve taşınabilir, tutarlı dozajlama ve hızlı uygulama, Bağımsız ve göze çarpma-dan kullanılabilir ve bazen bir doz sayacı içerir. KOAH hastalarının çoğunda, eğitimle kolayca akış için gereken inhalasyon sağlanabilir.	Nefes ile püskürme başlatılamaz. Düşük zekâ seviyesi veya zayıf kavrama gücüne sahip hastalar veya yaşlılar, ÖDİ cihazını kullanmakta zorlanabilir. ÖDİ kullanırken el-nefes koordinasyonunun başarısız olması, akciğerlere ulaşan ilaç dozunun büyük ölçüde azalmasına neden olacaktır. ÖDİ kullanımı ile ilgili en büyük problem, "soğuk Freon" etkisi olarak adlandırılır. İtici maddeler içerir.
ÖDİ spacer ile	İlaç itici içinde süspansiyon halinde veya çözülmüş halde	Ölçüm valfi ve rezervuar	Koordinasyon daha kolaydır. İlacın orofaringeal birikimini azaltarak ve "soğuk Freon" etkisini ortadan kaldırarak yardımcı olur. Akciğerde birikim daha yüksektir.	ÖDİ'den daha az taşınabilirliği vardır. Yaşlı hastalar ÖDİ'yi spacer ile birleştirmekte güçlük çekebilirler. Hazne eklenmesi, ÖDİ'lerin kompakt boyutları ve taşınabilirliği ve hemen kullanıma hazır halde olması gibi avantajları ortadan kaldırır. Ek maliyet getirir.
KTI	Laktöz-ilaç karışımı, tek başına ilaç, ilaç / katkı maddesi partikülleri	Kapsüller, blisterler, çok dozlu blisterler rezervuarlar	Kompakt ve taşınabilir. İnhalasyon-püskürme koordinasyonu gerektirmez. El kuvveti gerektirmez. Çoğu hasta, alevlenmeler sırasında bile, yüksek dirençli bir KTI kullanabilir. İtici madde içermez	Belli seviye üzerinde inspiratuar akış gerektirir. Acil durumlar için uygun olmayabilir. Yaşlanma süreci ile birlikte ortaya çıkan bilişsel ve psikomotor bozukluklar KTI'lerin doğru kullanımını kısıtlayan temel unsurlardır. Yaşlılarda, KTI kullanımında yeterince yüksek inspiratuar akış üretme olanağı tehlikeye girer.
Nebulizer	Sulu çözelti Nebül veya süspansiyon.	Solüsyon Nebülasyon haznesine boşaltılmış.	Belirli bir inhalasyon tekniği gerektirmez. Çoğu nebulizatör, yüz maskesi ile gelir; böylece yaşlı hastalar ve bilinç değişikliği olan hastalar kullanabilir. ÖDİ veya KTI kullanmada güçlük çeken hastalarda nebulizatör tercih edildiğinde daha iyi klinik sonuçlar beklenebilir.	KOAH'lı hastalarda nebulizörlerin üstünlüğünü gösteren ikna edici veriler yoktur. Jet ve ultrasonik nebulizörler dışarıdan bir enerji kaynağı gerektirir. Tedavi süreleri uzun olabilir. Performans nebulizatörler arasında değişir. Jet nebulizatörler belli bir hacimdeki aerosoller çözmezler. Bakteriyel kontaminasyon riski vardır. Günlük temizlik ihtiyacı vardır. İlaç almak için daha uzun süre gereklidir. Yeni nebulizatörler pahalıdır.

KTI: Kuru toz inhaler, ÖDİ: Ölçülü-doza inhaler; *5 no'lu kaynaktan kısaltılarak uyarlanmıştır.

nusunda görevlendirmeli ve bu eylemi hedef/başarı ölçütü haline getirmelidir.

- Tüm aile sağlığı merkezleri, göğüs hastalıkları ve iç hastalıkları polikliniklerine demo cihaz bırakmaları ve periyodik bu cihazların takiplerini yapmaları sağlanmalıdır.
- İlaç kutularına Kısa ürün bilgisi dışında; kolay anlaşılır tarif görselleri konulmalıdır. "Lütfen doğru kullanım tekniğini doktorunuzdan öğreniniz"/"kontrol ettiğinizde veya tekrar yazdırırken cihazınızı yanınızda götürünüz" ibareleri eklenmelidir.

2. Eczane ve Eczane Teknisyenlerine Yönelik Öneriler

- İllerde GARD (Kronik Hava Yolu Hastalıkları Ulusal Kontrol Programı) il kurulları veya meslek örgütleri tarafından görevlendirilecek eğitimciler tarafından tüm eczacı ve eczane teknisyenlerine yönelik, hastalara tarif etmeleri gerekliliği konusunda farkındalığı artıracak, doğru kullanım tekniklerini demo cihazlarla göstererek eğitimler verilmelidir.

- b. Eczacı ve eczane teknisyenlerine “bu cihazı doktorunuz tarif etti mi? sorusunu sorma ve cihaz tarif etme alışkanlığı kazandıracak çalışmalar yapılmalıdır.

3. Meslek Derneklerine Yönelik Öneriler

- a. Akılcı antibiyotik kullanımı sunum zorunluluğuna benzer şekilde, uygun bilimsel toplantılarda programa “akılcı inhaler kullanımı” konusunda bir sunum eklenmesi önerilmektedir.
- b. Yazılı ve görsel basında konu gündemde tutulmalı, kamu spotu ve benzeri çalışmalar yapılmalıdır.
- c. Bu konuda çalıştay, konferans, sempozyum gibi faaliyetlerin artırılması sağlanmalıdır.
- d. Hem mezuniyet öncesi eğitim müfredatına, hem de uzmanlık eğitimine “akılcı ve doğru inhaler kullanımı” dersinin eklenmesi konusunda çalışmalar yapılmalıdır.
- e. Standart görsel eğitim içeriği sağlanarak tüm Göğüs Hastalıkları polikliniklerine gönderilmeli ve bunların hasta bekleme salonlarında gösterilmesi önerilmektedir.

4. Göğüs Hastalıkları Uzmanlarına Yönelik Öneriler

- a. Hastalara birebir, demo cihazlarla uygulamalı eğitimler verilmelidir. Tüm polikliniklerde demo cihazların bulunması sağlanmalıdır. Her kontrolde hastanın ilacını kullanım tekniği gözlemlenmelidir.
- b. Göğüs hastalıkları kliniklerinde inhaler cihaz eğitim hemşiresi belirlenmeli, her yatan hastaya eğitim ve denetim yapılmalı, taburculuğu esnasında cihazını tam doğru kullanır hale gelebilmesi hedeflenmelidir.
- c. Hastalar, tüm inhaler cihazları eşit derecede kullanamazlar ve bu durum cihaz değiştirilmede dikkate alınmalıdır, farklı cihazlar hastalar tarafından kullanılamayabilir.
- d. Göğüs hastalıkları uzmanları bölgelerindeki aile hekimleri ve eczane çalışanlarına eğitim vermelidir.

5. Aile Hekimlerine Yönelik Öneriler

- a. İllerde GARD (Kronik Hava Yolu Hastalıkları Ulusal Kontrol Programı) il kurulları veya meslek örgütleri tarafından görevlendirilecek

eğiticiler tarafından tüm aile hekimlerine yönelik, hastalara tarif etmeleri gerekliliği konusunda farkındalığı artıracak, doğru kullanım tekniklerini demo cihazlarla göstererek eğitimler verilmelidir.

- b. Hasta raporlu ilacını yazdırmaya geldiğinde, hastanın ilacını kullanım tekniği gözlemlenmeli, hatalı ise reçete etmeden önce cihaz tarif edilmelidir.
- c. Aile hekimlerine inhaler cihazları hastalara tarif etmelerini teşvik edecek uygulamalar planlanmalıdır.
- d. Demo cihazların bulunması sağlanmalıdır.

6. Sağlık İdaresine Yönelik Öneriler

- a. Belli sayıda hasta bakan merkezlere “inhaler cihaz eğitim odası” açılması ve burada bir teknisyen/hemşirenin görevlendirilmesi sağlanmalıdır.
- b. Eczanelerde; inhaler cihazların -etken madde aynı dahi olsa- farklı cihazlarla değiştirilmesi/sistemin muadil görmesi engellenmelidir.
- c. Rapor sürelerinin düzenlenmesi ve cihaz eğitimi verilmesi şartı konulması sağlanmalıdır.
- d. Göğüs poliklinikleri bekleme salonlarına ekranlar konularak eğitim içeriklerinin gösterilmesi sağlanmalıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, inhaler ilaçların doğru kullanım tekniğini hastalara öğretmek, göğüs hastalıkları uzmanlarının görev ve sorumluluğunda olmalıdır. Mümkünse ilacı yazan hekim tarafından, değilse hasta özelleşmiş cihaz eğitim odasına yönlendirilerek, bu konuda eğitim almış hemşire/teknisyen tarafından eğitim verilmesi, bu eğitimin eczanede kontrol edilmesi, hastanın her polikliniğe gelişinde veya servise yattığında pekiştirilmesi zorunluluktur. Günlük klinik uygulamada, inhaler cihazının doğru seçimi, hastanın özellikleri ile birlikte yapılmalıdır. Hastanın yaşı, bilişsel durumu, görme keskinliği, el becerisi-gücü ve koordinasyon yeteneği, uygun cihazı belirlemede hastalığın şiddeti kadar önem taşıyabilir. Mevcut durumda inhaler kullanan hastaların, poliklinik kontrollerinde ilaç kullanımını gözlemlenerek hataları giderilmeli, buna rağmen kullanamayan hastalara, başka bir uygun cihaz seçimi yapılmalıdır. Uyum sorunu devam ediyorsa nebulizatör yazmak daha maliyet etkindir ve hastaya yarar sağlayabilir.

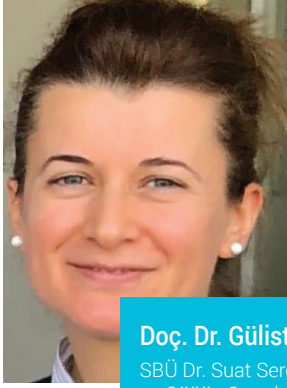
KAYNAKLAR

1. Aydemir Y. İnhaler Cihazların Hatalı Kullanımı-Etkili Faktörler ve Eğitimin Rolü. *Eurasian Journal of Pulmonology* 2013; 15: 32-8.
2. Aydemir Y. Assessment of the factors affecting the failure to use inhaler devices before and after training. *Respir Med* 2015; 109: 451-8.
3. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is Associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246-51.
4. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008; 102: 593-604.
5. Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, Cavalli F, Ora J, Puxeddu E, Matera MG, Cazzola M. Optimizing drug delivery in COPD: The role of inhaler devices. *Respir Med* 2017; 124: 6-14.
6. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: A call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005; 50: 1360-74.
7. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R. Device errors in asthma and COPD: Systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27: 22.



50





Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ

SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları
ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İzmir

Mikobakterium avium Kompleks Olgu Sunumu

GİRİŞ

Non-tüberküloz mikobakteriler (NTM) çevrede her yerde bulunabilen mikroorganizmalardır. Sıklıkla altta yatan bir akciğer hastalığı (KOA, bronşektazi, pnömonkonyoz, sekel tüberküloz gibi) veya immünsüpresyon (HIV enfeksiyonu, ilaçlar, kalıtsal gibi) durumlarda hastalık yaparlar. Kesin tanı için uygun klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik tanı kriterlerinin sağlanması gerekir (Tablo 1). Kesin tanı kriterlerini karşılayan hastalarda tedavi kararı, uzman merkezlerce verilir ancak tedavi kararı hastaya göre değişmektedir. Kesin tanı kriterlerini karşılamayan hastalar ise klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak takip edilmelidir.

OLGU

Altmışaltı yaşında erkek hasta nefes darlığı, öksürük, sarı renkli balgam, kilo kaybı yakınmaları ile acil servise başvurdu. Ateş: 37°C nabız: 98/dakika TA:100/70 mm/Hg. Hastanın çekilen akciğer grafisinde sol üst ve orta zonda konsolidasyonu ve solunum yetmezliği olması üzerine pnömoni-solunum yetmezliği tanısıyla yatırıldı (Resim 1A). Sedimentasyon: 88 mm/h, Lökosit: $15.8 \times 10^3 \mu\text{L}$, Hb: 10.6 g/dL, plt: $112 \times 10^3 \mu\text{L}$, glukoz: 116 mg/dL, üre: 190 mg/dL, kreatinin: 1.8 mg/dL, ALT: 22 U/L, AST: 41 U/L, protein:4.75 g/dL, albumin: 2.5 g/dL, CRP: 36.9 mg/dL, pH: 7.39, pO_2 : 58, pCO_2 : 31, HCO_3 : 20 satürasyon: %88 idi. 100 paket/yıl aktif smoker olan hastanın 1982'de akciğer tüberküloz geçirme öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede ralleri olan hastanın boyu 177 cm, kilosu 53 kg, BMI 16.9 kg/m² idi. Hastaya oksijen inhalasyonu, bronkodilatatör ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri verildi. Çekilen Toraks HRCT'de bilateral amfizem, sol üst lobda hava bronkogramlarının izlendiği lobar konsolidasyon ve sağ üst lobda kaviteleşme eğilimi gösteren fokal konsolidasyon alanı izlendi (Resim 2). Balgam mikrobiyolojik incelemede, nonspesifik kültür antibiyogramda (NSKA) flora bakterileri üredi. Tüberküloz incelemesi için alınan üç ayrı balgam örneğinde mikroskopik incelemede asidorezistan basil (ARB) görülmedi, ancak üç ayrı balgam örneği otomatize BACTEC 960 (MGIT) sistemi ve Löwenstein besiyerinde yapılan kültürlerde tüberküloz dışı (atipik) mikobakteri üredi. Tür düzeyinde tanımlamada ve moleküler ilaç direnç testinde, hazır ticari olarak sağlanan Line Probe Assay (LiPA) kitleri (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Almanya) kullanıldı. Üremiş kültürlerde *M. avium* ssp. *intracellulare* tanımlandı. Moleküler direnç testinde makrolid ve aminoglikozid direnci saptanmadı. E-test ile yapılan ilaç duyarlılık testinde, klaritromisin için MİK: 2 mg/L olarak saptandı ve duyarlı olarak

Tablo 1. Nontüberküloz mikobakterial akciğer enfeksiyonu tanı kriterleri.*

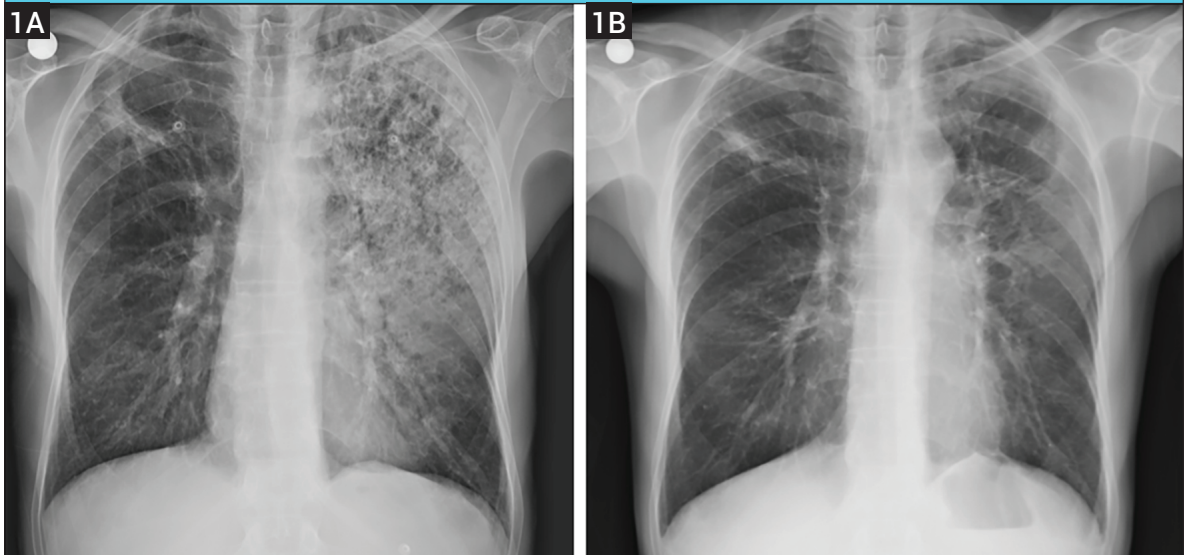
Klinik (her iki kriterde gerekli)
<ol style="list-style-type: none"> Pulmoner semptomlar, akciğer grafisinde kaviter veya nodüler opasiteler, toraks HRCT'de multipl küçük nodüller ile multifokal bronşektazi ve Diğer olası tanıların dışlanması
Mikrobiyolojik
<ol style="list-style-type: none"> En az iki ayrı balgam örneğinde pozitif kültür. Başlangıç balgam örneği non-diagnostik ise balgam ARB direkt bakı ve kültürlerin tekrarlanması gerekir veya En az bir bronşiyal yıkama veya lavaj (BAL) pozitif kültürü veya Transbronşiyal veya diğer akciğer biyopsilerinde mikobakteriyal histopatolojik özellikler (granülo-matöz inflamasyon veya ARB) ve en az bir pozitif kültür (balgam, bronşiyal yıkama veya biyopsi)
Ek öneriler
<ol style="list-style-type: none"> NTM enfeksiyonu tespit edildiğinde genellikle çevresel bulaş olabilmesi ve nadir görülmeleri nedeniyle uzman bir merkeze danışılmalı NTM akciğer enfeksiyonu düşünülen ancak tanı kriterlerini karşılamayan hastalar tanı kesinleşene veya dışlanana kadar takip edilmeli NTM tanısı koymak başlı başına tedavi kararı gerektirmez, çünkü bireysel tedavinin fayda ve potansiyel riskleri düşünülmelidir.
NTM: Nontüberküloz mikobakteri, ARB: Asidorezistan basil, *: Up to Date'den alınmıştır.

değerlendirildi. Hasta ve yakınları uzun süreli tedavi ve ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirildi. Hastaya endikasyon dışı ilaç başvurusunda bulunularak Rifampisin 10 mg/kg (300 1 x 2) + etambutol 15 mg/kg (500 1 x 1.5) + klaritromisin 500 mg 2 x 1+ Amikasin 1.5 mg (üç gün/hafta) tedavileri verildi. Tedavinin birinci ayında CRP: 0.29 mg/dL, lökosit: $4.4 \times 10^3 \mu\text{L}$, Hb: 11 g/dL, plt: $275 \times 10^3 \mu\text{L}$ üre: 17 mg/dL, kreatinin: 0.7 mg/dL, ALT: 19 U/L, AST: 14 U/L, protein: 6.8 g/dL, albumin: 3.5 g/dL olup, klinik ve radyolojik yanıt (Resim 1B) alınan hasta Verem savaş dispanserinden ilaçlarının temini ile poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

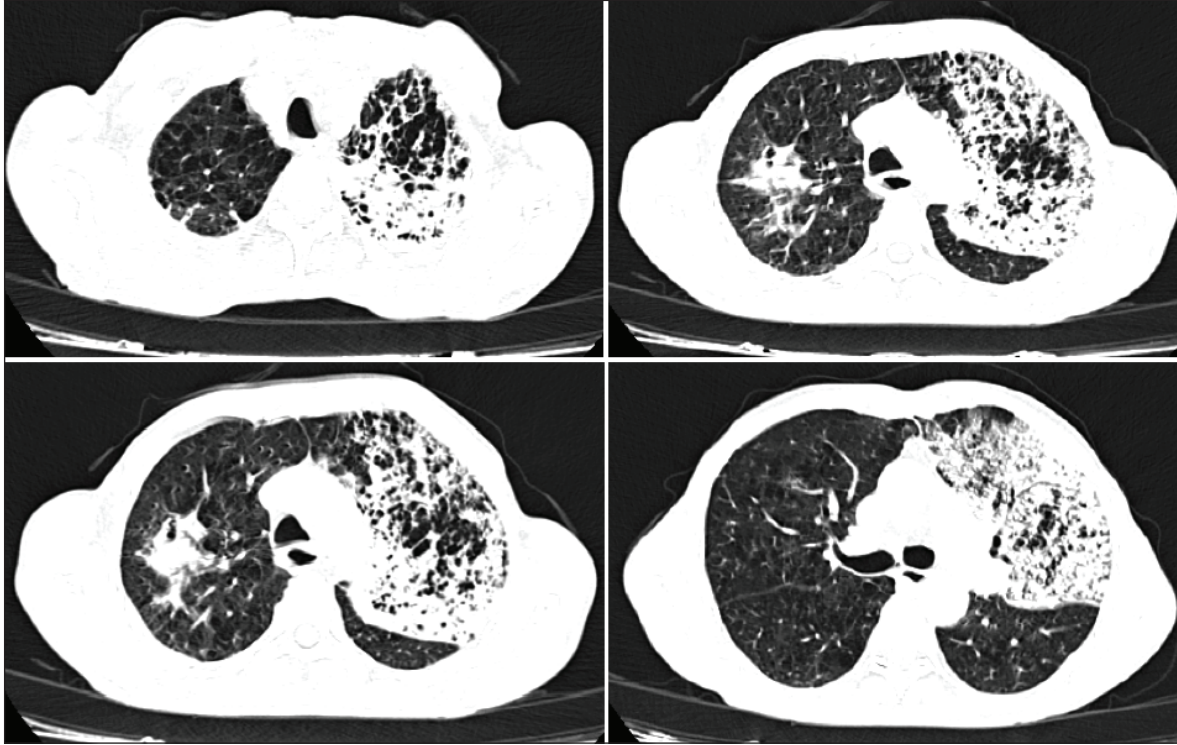
TARTIŞMA

NTM bağlı akciğer enfeksiyonlarının en sık görülen tipi *M. avium-kompleks* (MAC)'dir. MAC *Mikobakterium avium*, *M. intrasellulare* ve *M. chimaera* türlerinden oluşur. MAC'in akciğer enfeksiyonunda görülen radyolojik bulgular; kaviter lezyonlar, küçük rastgele dağılan nodüller, bronşektazi ve konsolidasyondur. Fibrokaviter ve nodüler bronşektatik olmak üzere iki radyolojik tip tanımlanmıştır. Apikalde fibro-kaviter lezyonların görüldüğü genellikle orta yaş sigara içen erkeklerde tedavi edilmez ise kısa sürede progrese olup, geniş akciğer tahribatı ve solunum yetmezliğine sebep olan fibrokaviter tip ile çoğunlukla post-menopozal sigara içmeyen kadınlarda daha yavaş progresyon ile giden orta lob veya lingulada görülen nodüler bronşektatik tiptir (Tablo 2). Doğada her yerde bulunabilmesi,

Resim 1A. İlk başvurudaki akciğer grafisi: Sol kalp kenarını silen sol hemitoraksta yoğun konsolidasyon, sağ üst zonda fokal infiltrasyon 1B. Tedavi altındaki kontrol akciğer grafisi: Sol hemitorakstaki konsolidasyonda tama yakın resresyon, sağ üst zonda infiltrasyonda kısmi yanıt.



Resim 2. Toraks HRCT: Bilateral amfizem, sol üst lobda hava bronkogramlarının izlendiği lobar konsolidasyon ve sağ üst lobda kaviteleşme eğilimi gösteren fokal konsolidasyon alanı.



Tablo 2. M. avium-kompleks (MAC) radyolojik tiplerinin sıklıkla görülen özellikleri arasındaki farklılıklar.

Fibrokaviter tip MAC	Nodüler bronşektatik tip MAC
Orta yaş erkek	Post-menopozal kadın
Apikal	Orta lob-lingula
Fibro-kaviter veya yaygın hastalık	Nodüller ve bronşektazi
Smoker	Non-smoker
Tedavisiz hızlı progresyon, akciğerde tahribat ve solunum yetmezliği	Tedavisiz yavaş progresyon
Öncelikle tedavi başlanması düşünülmektedir	Öncelikle takip önerilmektedir.

1.5-2 yıl gibi uzun süreli tedavi gerekmesi, ilaç yan etkileri ve hasta uyumsuzluk riski nedeniyle tedavi verilir verilmemesi yıllardır tartışılmaktadır. Ancak son klinik çalışmalarda stabil ve progresse hastalık ile ilgili özelliklerin belirtilmesi, klinisyenlere öncelikli tedavi verilmesi gereken grup için ışık tutmuştur. Klinik kötüleşme olmaksızın stabil hastalık; daha yüksek BMI, daha az sistemik semptom ile ilişkili iken progresse hastalık; balgam direkt mikroskopisinin pozitif olması, fibrokaviter hastalık, önceden tüberküloz öyküsü, yorgunluk-ateş gibi sistemik semptomlar, tür olarak *M. intracellulare* olması ve yaygın radyolojik tutulum ile ilişkili bulunmuştur. Lee ve arkadaşları da başlangıç BT'de kavite ve/veya konsolidasyon olmasının klinik

kötüleşmenin bağımsız bir göstergesi olduğunu belirtmektedir. Yamazaki ve arkadaşları da ileri yaş, düşük BMI ve yüksek serum inflamatuvar belirteçlerinin (CRP, Sedim) progresse hastalık ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Progresyon için risk faktörlerini özetlersek, düşük BMI (20 kg/m²), kaviter hastalık, çok sayıda akciğer segmentinin tutulması, ileri yaş, erkek cinsiyet, komorbiditelerin olması, anemi, hipoalbuminemi, CRP-Sedim yüksekliği ve anormal solunum fonksiyonudur.

Kesin tanı konulan hastalarda; fibrokaviter hastalara hızlı progresyon ve destrükte akciğer ile ilişkili olması nedeniyle genellikle tedavi önerilirken, nodüler bronşektatik hastalara öncelikle takip önerilmektedir. Takipte radyolojik progresyon, direkt mikroskopi negatifken pozitifleşmesi veya pozitif kültürlerde basil yükünün

artması (kantitatif kültür) tedavi başlanmasını gerektirir. Ancak tedavi kararı mutlaka bireysel olarak hastaya göre verilmelidir.

Tedavide rifampisin, etambutol, klaritromisin/azitromisin ile üçlü tedavi önerilmektedir. Ancak fibrokaviter hastalıkta ayrıca ilk 8-12 hafta Amikasin dördüncü ilaç olarak önerilir. Balgam kültürleri peş peşe en az 12 ay boyunca negatif olana kadar tedaviye devam edilmelidir. Toplam tedavi süresi yaklaşık 15-18 ay sürmektedir. İlaç yan etkileri (tam kan sayımı, böbrek fonksiyonları,

karaciğer enzimleri, renk ayrımı, görme keskinliği, odiyogram ve vestibüler değerlendirme gibi), tedavi yanıtı ve radyolojik-mikrobiyolojik takipleri açısından hastalar düzenli bir-iki ay ara ile kontrol edilmelidir.

NTM enfeksiyonlarında tanı kriterlerini karşılamayan hastalar takip edilmelidir. Tanı kriterlerini sağlayan hastalarda ise tedavi kararı hasta baz alınarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
2. Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, et al. Clinical significance of the differentiation between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in *M avium* complex lung disease. *Chest* 2012; 142: 1482.
3. Hwang JA, Kim S, Jo KW, Shim TS. Natural history of *Mycobacterium avium* complex lung disease in untreated patients with stable course. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600537.
4. Lee G, Lee KS, Moon JW, et al. Nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Natural course on serial computed tomographic scans. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 299-306.
5. Yamazaki Y, Kubo K, Takamizawa A, et al. Markers indicating deterioration of pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellulare infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1851-5.
6. Kasperbauer S, Daley CL. Treatment of *Mycobacterium avium* complex lung infection in adults. Aug 2018.



Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz Yoğun Bir Katılımla Tamamlandı





www.asyod.org

11-15 Mart 2020
Sueno Hotel
Belek/Antalya



Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

Uluslararası Katılımlı

ULUSAL AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ 2020

www.uask2020.com



Organizasyon Sekreteryası

OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.

19 Mayıs 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@uask2019.com