

# AKCİĞER BÜLTEN

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

Cilt: 7 • Sayı: 2 • Yıl: 2019



**ASYOD**  
AKCİĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ  
www.asyod.org

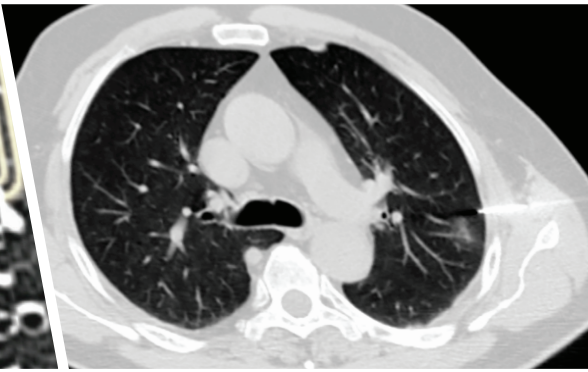
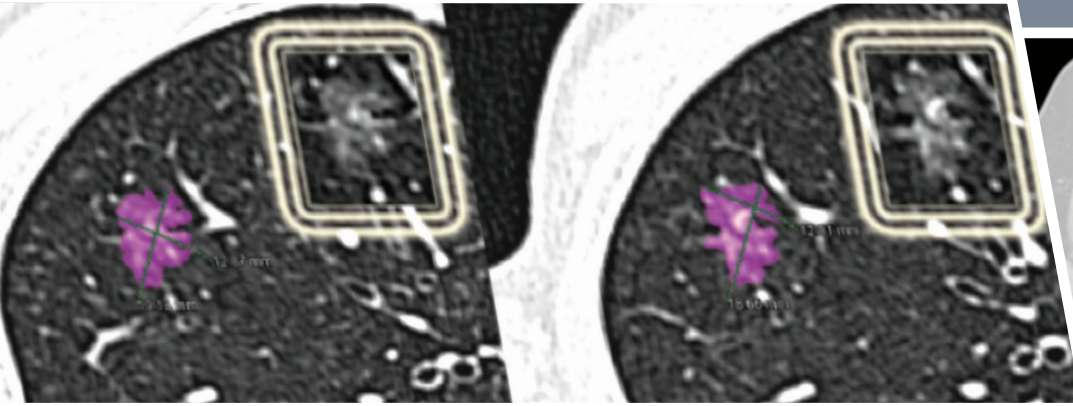
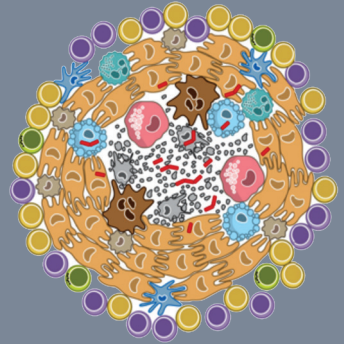
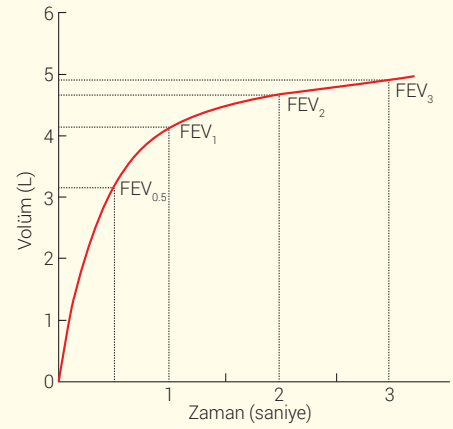
Uluslararası Katılımlı

## ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ 2020

11-15 Mart 2020  
Sueno Deluxe Hotel  
Belek/Antalya

*Sizin Sesiniz,  
Sizin Kongreniz...*

www.uask2020.com



**5 Uzun Etkili Bronkodilatör Kullanımı KOAH Hastalarında Alevlenme Riskini Azaltır mı?**  
Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ

**39 Buzlu Cam Görünümü Ground Glass Opacity (GGO)**  
Prof. Dr. Muzaffer METİN,  
Op. Dr. Yaşar SÖNMEZOĞLU

**52 Dispne Etiyolojisinin Araştırılması Sırasında Saptanan Nadir Bir Patoloji: Diafram Evantrasyonu**  
Prof. Dr. İrfan YALÇINKAYA



ISSN: 2667-8020

**Yayın Sahibi**

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği  
adına Akin Kaya

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü**

Akin Kaya

**Editörler**

Gamze Kırkıl  
Nuri Tutar

**Yayın Kurulu**

Ahmet Erbaycu	Muzaffer Metin
Aydın Ciledağ	Najib Rahman
Ayşegül Karelezli	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**

Ağustos 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 Uzun Etkili Bronkodilatör Kullanımı KOAH Hastalarında Alevlenme Riskini Azaltır mı?  
*Gülistan Karadeniz*
- 9 Tütün Ürünlerine Maruziyetin Genotoksik Etkileri  
*Gülşen GÖNEY*
- 13 Temel Solunum Fonksiyon Testlerini Yorumlama  
*Funda COŞKUN*
- 17 Sarkoidoz Hastalarında Relaps Gelişiminde Risk Faktörleri  
*Sibel KARA*
- 22 Rekürren Pulmoner Tromboembolide Vena Kava Filtrelerinin Rolü  
*Mahşuk TAYLAN*
- 29 Granülomatöz Akciğer Hastalıklarının Ayırıcı Tanısında Patoloji  
*Halide Nur ÜNER*
- 34 İleri Evre Akciğer Kanserinde Palyatif Bakım  
*Özlem ORUÇ*
- 39 Buzlu Cam Görünümü Ground Glass Opacity (GGO)  
*Muzaffer METİN, Yaşar SÖNMEZOĞLU*
- 45 Altmışbeş Yaş Üstü Astımlı Hastaların Klinik ve Fonksiyonel Özellikleri  
*Fatma Merve TEPETAM*
- 52 Dispne Etiyolojisinin Araştırılması Sırasında Saptanan Nadir Bir Patoloji: Diyafram Evantrasyonu  
*İrfan YALÇINKAYA*

# 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](http://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



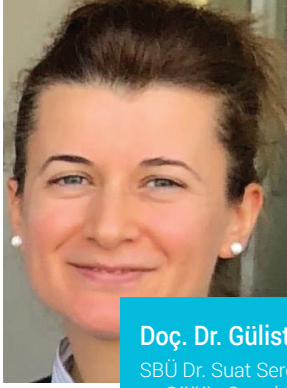
**Doç. Dr. Nuri TUTAR**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Değerli okuyucularımız;

Bu sayımızda sizlere klinik, genetik ve patolojik yazılardan oluşan bir sayı hazırlamaya çalıştık. Tütün ürünlerine maruziyetin genotoksik etkisi ve granülomatöz hastalıkların ayırımında patoloji başlıklı iki değerli konu işlendi. Bununla beraber özellikle asistanlarımıza yönelik solunum fonksiyon testlerinin grafiklerle beraber yorumlamasından bahsedildi. Yine tartışmalı konulardan birisi olan rekürren pulmoner embolide vena kava filtreleri kimlere takılmalı konusu işlendi.

Yazarlarımızla beraber keyifle ve kolayca okunabilecek bir sayı hazırlamaya çalıştık, umarım başarılı olmuşuzdur.

Kurban bayramınızı en içten dileklerimizle kutluyoruz.



**Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ**

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

# Uzun Etkili Bronkodilatör Kullanımı KOAHA Hastalarında Alevlenme Riskini Azaltır mı?

**K**ronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHA) dünya çapında başlıca ölüm nedenlerinden biridir. KOAHA hastalarında alevlenmeler; akciğer fonksiyonlarında daha hızlı düşüşe, yaşam kalitesinde kötüleşmeye, iş gücünde kayıba ve mortalite riskine neden olmaktadır. Bu nedenle KOAHA hastalarında tedavi hedeflerinden biri alevlenmelerin azaltılmasıdır. Sigaranın bırakılması, aşılama, pulmoner rehabilitasyon ve medikal tedaviler KOAHA hastalarında alevlenme riskinin azaltılmasındaki başlıca önlemlerdir. Medikal tedaviler içerisinde "Tek başına uzun etkili bronkodilatör kullanımı KOAHA hastalarında alevlenme riskini azaltır mı?" değerlendirelim.

## Uzun Etkili Beta-Agonistler (LABA)

Toward a Revolution in COPD Health (TORCH) çift kör randomize kontrollü çalışmada, çoğunluğu ağır KOAHA hastasından oluşan 6112 hasta randomize dört kolda üç yıl takip edilmiştir. Çalışma sadece salmeterol alan grup (günde iki kez 50 µg), sadece flutikazon alan grup (günde iki kez 500 µg), kombinasyon tedavi (salmeterol + flutikazon) alan grup ve plasebo grubu olmak üzere toplam dört gruptan oluşturulmuştur. Salmeterol plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak alevlenme oranlarını azaltmış, akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında salmeterol alan grupta mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum salmeterol ile mortalitede artış olmadığı için tek başına LABA kullanımının güvenli olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Yirmialtı randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, 14939 KOAH hastası randomize şekilde Formoterol (12 ve 24 µg) ve Salmeterol (50 µg) alan hastalar plasebo ile karşılaştırılmış ve LABA tedavisi ile tüm alevlenmeler (orta-ağır, steroid veya antibiyotik gerektiren veya hospitalizasyon gereken tüm alevlenmeler) istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. Ancak mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır.

Dörtüzdört KOAH hastasının dahil edildiği çift kör randomize kontrollü başka bir çalışmada, indakaterolün uzun dönem güvenlik ve etkisi araştırılmıştır. Hastalar indakaterol 150 µg, indakaterol 300 µg ve plasebo olarak üç grupta takip edilmiştir. İndakaterol kullanan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında KOAH alevlenmelerinde anlamlı azalma görülmüştür.

Otuzüç randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, salmeterol (50 µg, günde iki doz), formoterol (12 µg, günde iki doz), indakaterol (75, 150, 300 µg, günde tek doz), olodaterol (5-10 µg, günde tek doz) ve vilanterol (25 µg, günde tek doz) LABA monoterapileri karşılaştırılmıştır. 12. ve 24. haftadaki değerlendirmede, indakaterol 150-300 µg trough birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV<sub>1</sub>)'de diğer tüm LABA monoterapilerine göre anlamlı daha iyi olup transition dyspnea index (TDI)'de de diğer tüm LABA'lara göre anlamlı daha iyi olarak değerlendirilmiştir. Alevlenme oranlarının değerlendirildiği 14 çalışmada ise salmeterol, formoterol, indakaterol (150-300 µg), olodaterol

5-10 µg) ve plasebo dahil edilmiş olup, plasebo ile karşılaştırıldığında Salmeterol, indakaterol 150 ve indakaterol 300 alan gruplarda alevlenme oranı anlamlı daha düşük saptanmıştır. Ek olarak indakaterol 150, olodaterol (5 ve 10 µg)'dan anlamlı daha iyi olarak saptanmıştır (Şekil 1). Onyediyedi çalışma, 11.871 randomize KOAH hastasının dahil edilmiş olduğu bir başka metaanalizde de salmeterol, formoterol ve indakaterolün plaseboya göre alevlenmeleri anlamlı azalttığı bildirilmiştir.

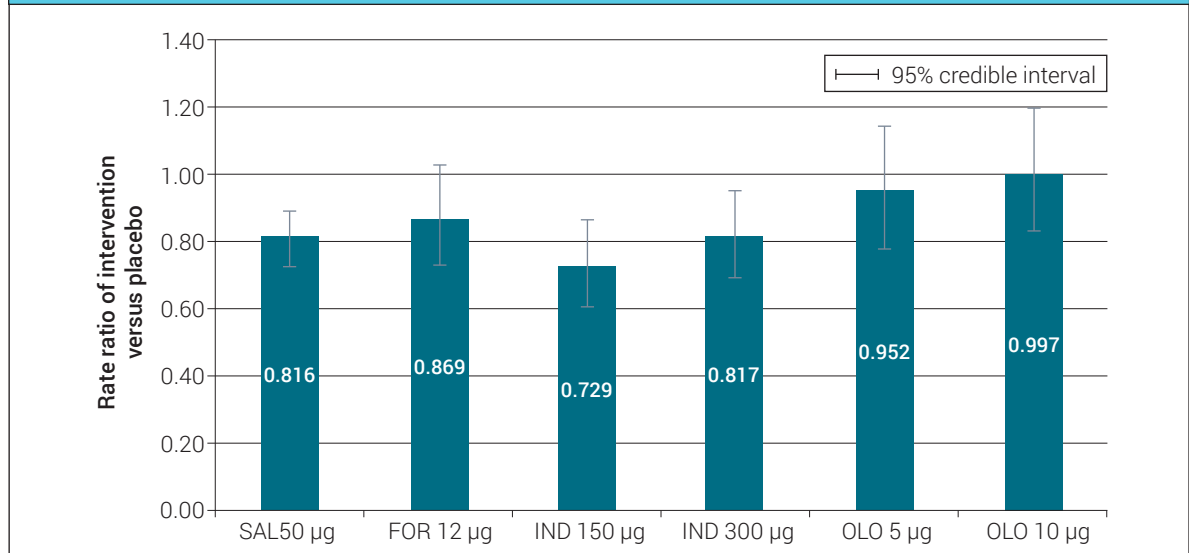
LABA ile ilgili yapılan çalışmaların sonucunda plasebo ile karşılaştırıldığında LABA tedavisi KOAH hastalarında alevlenme riskini azaltmıştır. Ancak mevcut çalışmalarda LABA tedavilerinde mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır.

### Uzun Etkili Anti-Muskarinikler (LAMA)

Bin on KOAH hastasının dahil edildiği randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada, tiotropiumun plaseboya göre ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi 100 güne kadar geciktirdiği, alevlenme sayısını %35, alevlenme günlerini %37 ve birden fazla alevlenme geçiren hasta oranını %17 azalttığı gösterilmiştir. Bir başka randomize çift-kör plasebo-kontrollü 1829 KOAH hastasının dahil edildiği çok merkezli çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında tiotropium KOAH alevlenmelerini anlamlı azaltmıştır. Yirmiiki çalışmanın dahil edildiği bir başka derlemede de, plasebo ile karşılaştırıldığında tiotropium alevlenmeleri anlamlı azaltmış, yaşam kalitesini artırmıştır.

Yedi çalışmanın dahil edildiği 12.223 hastanın olduğu bir meta-analizde, tiotropiyum ile salmeterol, formoterol veya indakaterol karşılaştırılmıştır. Tiotropium atak-

Şekil 1. Plaseboya karşı LABA tedavilerinin alevlenme oranlarını azaltması (Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 367-81).



ları azaltmada daha etkili bulunmuştur. Genel hospitalizasyon ve mortalitede ise anlamlı fark saptanmamıştır.

GLOW2 çalışması; glikopironyumun plasebo ve tiotropiuma karşı etkinlik ve güvenlik çalışmasında, glikopironyum orta ve ağır alevlenme riskini plaseboya karşı %34 oranında azaltmıştır. Glikopironyum ve tiotropium plasebo ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonu, dispne, sağlık durumu, alevlenmeler ve kurtarıcı ilaç kullanımında anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Güvenlik profilleri ise gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Hem LABA hem LAMA tedavileri KOAH hastalarında alevlenmeleri azaltmaktadır, ancak LABA tedavisi ile karşılaştırıldığında LAMA tedavisi, KOAH alevlenme riskini azaltmada daha etkilidir. Mortalitede ise hem LABA hem LAMA tedavilerinde fark saptanmamıştır.

### LABA-LAMA Kombinasyon Tedavileri (Dual Bronkodilatörler)

On çalışma ve 10894 hastanın değerlendirildiği bir derlemede, LAMA (Tiotropium) ve bir LABA (salmeterol, formeterol veya indakaterol) kombine bronkodilatör tedavileri değerlendirilmiştir. Tek başına LAMA ve LABA ile kıyaslandığında, LAMA + LABA kombine tedavide sağlık ile ilgili yaşam kalitesi ve postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>'de hafif artış görülmüştür. Ayrıca, LAMA tedavisine LABA ilave edildiğinde alevlenmelerde azalma görülmez iken LABA tedavisine LAMA ilave edildiğinde alevlenmelerde anlamlı azalma saptanmıştır.

Beşbinyüzaltmışiki KOAH hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada tek başına tiotropium ve olodaterol tedavilerine kıyasla tiotropium + olodaterol fiks doz kombinasyon tedavisi FEV<sub>1</sub>'de anlamlı artış ile St George's solunum anketinde anlamlı iyileşme sağlamıştır. Bu çalışma KOAH alevlenmeleri üzerine tiotropium+olodaterol kombinasyonunun etkisini değerlendirmek üzere tasarlanmamış olmakla birlikte sınırlı alevlenme verileri ile tekli tedavilere göre kombine tedavide alevlenmelerde iyileşme eğilimi izlendiği bildirilmiştir.

Umeklidinyum + Vilanterol fiks doz kombine tedavinin etkinlik ve güvenliği ile ilgili bir metaanalizde, tek ajan Umeklidinyum ve tek ajan vilanterol ile karşılaştırıldığında, fiks doz kombinasyon tedavisinde en az bir alevlenmesi olan hasta sayısı daha az saptanmıştır. Ancak tiotropium veya salmeterol-flutikazon ile karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır.

Dual bronkodilatör indakaterol + glikopironyum fiks doz kombinasyon tedavisinin glikopironyum ve tiotropium ile karşılaştırıldığı randomize çift-kör paralel grup çalışmasında, orta ve ağır alevlenmeleri önlemede tek LAMA tedavisi glikopironyuma göre LABA + LAMA kombinasyon tedavisi daha etkili bulunmuştur. İndakaterol + glikopironyum fiks doz kombine tedavi ile ilgili bir derlemede de, fiks doz kombinasyon tedavisinin tüm alevlenme tiplerini azaltmada LAMA tedavilerine anlamlı üstün olduğu belirtilmiştir. Ancak başka bir çalışmada, tek tiotropium ile karşılaştırıldığında tiotropium + olodaterol kombinasyon tedavisi beklendiği kadar alevlenmeleri azaltmamıştır.

LABA + LAMA fiks doz kombinasyonları ile ilgili 27 çalışmanın dahil edildiği bir başka derlemede, LABA + LAMA fiks doz kombinasyonları LABA veya LAMA veya LABA + inhaler kortikosteroid (IKS) ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonunu (FEV<sub>1</sub>) anlamlı iyileştirmiştir. Alevlenme oranlarını azaltmada ise LABA + LAMA fiks doz kombinasyonu indakaterol + glikopironyum LAMA ve LABA + IKS'ye üstünlük göstermiştir. Ayrıca, iki farklı randomize çift-kör çalışmada da LABA + IKS (salmeterol + flutikazon) ile karşılaştırıldığında LABA + LAMA (indakaterol + glikopironyum) kombine tedavinin orta-ağır alevlenmeleri anlamlı azalttığı gösterilmiştir.

IKS + LAMA + LABA (flutikazon furoat + umeklidinyum + vilanterol) üçlü tedavi ile LABA + IKS (flutikazon furoat + vilanterol) ve LABA + LAMA (umeklidinyum + vilanterol) ikili tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise orta ve ağır alevlenme oranı üçlü tedavide daha düşük saptanmıştır.

Sonuç olarak, uzun etkili bronkodilatör tedaviler KOAH hastalarında alevlenme riskini azaltır. Alevlenme riskini azaltmada LABA ile karşılaştırıldığında LAMA, tekli tedavilere göre LABA + LAMA kombinasyon tedavisi, ikili tedavilere göre de üçlü (IKS + LAMA + LABA) kombinasyon tedavisi daha etkili bulunmuştur.

### KAYNAKLAR

1. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 report. <https://goldcopd.org/>
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775.
3. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 15;(10):CD010177. doi: 10.1002/14651858.CD010177.pub2.
4. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting  $\beta$ 2-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011; 140:68.
5. Donohue JF, Betts KA, Du EX, et al. Comparative efficacy of long-acting  $\beta$ 2-agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:367-381. doi: 10.2147/COPD.S119908.
6. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:204-11.
7. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006; 27:547.
8. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143:317.
9. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD009285.
10. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD009157.
11. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40:1106.
12. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD008989.
13. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015; 45:969.
14. Rodrigo GJ, Neffen H. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest* 2015; 148:397.
15. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1(3): 199-209.
16. Rossi A, Zanardi E, Poletti V, Cazzola M. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1383-92. doi: 10.2147/COPD.S55488. eCollection 2015.
17. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2018; 6(5): 337-44.
18. Rogliani P, Calzetta L, Braido F, Cazzola M, Clini E, Pelaia G, Rossi A, Scichilone N, Di Marco F. LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Oct 4;13:3115-3130. doi: 10.2147/COPD.S170606. eCollection 2018.
19. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1015-26.
20. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374(23):2222-34.
21. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80.





**Dr. Öğretim Üyesi Gülşen GÖNEY**

Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,  
Toksikoloji Bölümü, Isparta

# Tütün Ürünlerine Maruziyetin Genotoksik Etkileri

**D**ünya Sağlık Örgütü (DSÖ), verilerine göre dünya genelinde 1.1 milyar insan tütün ürünü kullanmaktadır. En yaygın kullanılan tütün ürünü sigara olmakla birlikte 2025 yılına kadar her yıl 10 milyon kişinin sigara içimi nedeniyle hayatını kaybedeceği öngörülmektedir. Tütün ürünü kullanımıyla 5300'ün üzerinde kimyasal maddeye maruz kalınmaktadır. IARC (International Agency for Research on Cancer) monografında bu kimyasal maddelerden 70'den fazlası deney hayvanlarında ya da insanda karsinojenik özellikte 16'sı ise (benzo[a]piren (BaP), 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-bütanon (NNK) ve N'-nitrozonornikotin (NNN), 2-naftilamin, 4-aminobifenil, formaldehit, polonyum-210, benzen, vinil klorid, etilen oksid, arsenik, berilyum, nikel bileşikleri, krom VI, kadmiyum ve 1,3-bütadien) insanda karsinojenik (IARC Grup 1) olarak sınıflandırılmıştır. Tütün ürünlerinde bulunan karsinojenik etkili bileşiklerin IARC monografına göre değerlendirmesi Tablo 1'de sunulmuştur.

Tütün ürünleri, içerdikleri karsinojenik kimyasal maddeler nedeniyle genotoksik hasara neden olabilmektedirler. DNA hasarı, spontan olarak ortaya çıkabildiği gibi DNA metabolizmasına bazı toksik kimyasal maddelerin etkisiyle de oluşabilmektedir. Ağır hasar oluştuğunda veya DNA onarım aktivitesi defektif ise DNA hasarı

**Tablo 1. Tütün ürünlerinde bulunan karsinojenik bileşiklerin IARC değerlendirmesi.**

Kimyasal sınıfı	Karsinojen sayısı	Temsil edilen karsinojen örneği
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve heterosiklik analogları	15	Benzo [a] piren (BaP), Dibenz [a,h] antrasen
N-nitrozaminler	8	4-(Metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1- bütanon (NNK), N'-Nitrozonornikotin (NNN)
Aromatik aminler	12	4-Aminobifenil, 2-Naftilamin
Aldehitler	2	Formaldehit, Asetaldehit
Fenoller	2	Katekol, Kafeik asit
Uçucu hidrokarbonlar	3	Benzen, 1,3-Bütadien, İsopren
Diğer organik bileşikler	12	Etilen oksit, Akrlonitril
İnorganik bileşikler	8	Kadmiyum, Polonyum-210

kısa dönemde replikasyon, transkripsiyon ve protein sentezinin inhibisyonuna, uzun vadede ise mutasyona ve kromozom anomalilerine neden olmaktadır. Tütün ürünlerinde bulunan karsinojenik bileşikler (Tablo 1) DNA hasarını indükleyerek, somatik mutasyonların artışına yol açmakta ve kanser oluşumunu tetiklemektedirler. Bu tür bir genotoksik hasar metabolik olarak aktifleşmiş reaktif türlerin DNA katım ürünü olarak genetik materyale kovalent olarak bağlanması şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Tütün dumanında bulunan tüm bileşikler içerisinde PAH'lar (özellikle benzo[a]piren) ve tütüne özgü nitrozaminler (özellikle NNK) karsinojenik özelliği en kapsamlı olarak ortaya çıkarılmış olan kimyasallardır. Tütüne özgü nitrozaminler sadece tütün ürünlerinde bulunan bir grup karsinojendir. Tütün yapraklarında bulunan nitrat, nitrite indirgenerek tütün alkoloitleri olan tütüne özgü nitrozaminleri oluşturmaktadır. Oral kanserin indüklenmesinde NNN ve NNK önemli bir yere sahiptir. Tütüne özgü nitrozaminlerin DNA katım ürünü haline dönüşmesi metabolik aktivasyonlarına bağlı olup NNK ve metaboliti 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-bütanol (NNAL) O6-meG ve diğer metillenmiş bazların artışına neden olmaktadır. Tütüne özgü nitrozaminler, metabolik aktivasyon sonucu DNA'da alkilasyon meydana getirmektedirler. Bununla birlikte NNN, O6-G'de ve diğer pozisyonlarda DNA katım ürünü olan piridiloksobütül oluşmasına yol açmaktadır. Tütün dumanı içerisindeki bileşikler arasında bulunan ve yanma sonucu oluşan PAH'ların metabolik aktivasyonu ile oluşan metabolitleri DNA'ya geri dönüşümsüz bağlanma özelliğindedir. Kimyasal karsinojenlerin çoğu guanine bağlanarak DNA'da mutasyon

oluşturmayı tercih etseler de baz içerisindeki spesifik pozisyon karsinojenin özelliğine bağlıdır. Örneğin; tütün ürünlerinde bulunan karsinojenik özellikteki kimyasallar arasında bulunan 4-amino-bifenil gibi aromatik aminler C8 pozisyonuna bağlanarak DNA'da hasar oluşturmaktadır. Benzo[a]piren gibi PAH'lar ise tercihen DNA guaninin N2 pozisyonuna bağlanmaktadır. DNA tamir mekanizmaları ile onarılmadan kalan katım ürünleri onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde gen mutasyonlarını indükleyebilmektedir. Bu durumun bir sonucu olarak hücreler preneoplastik fenotipe dönüşmektedirler. K-ras onkogenindeki mutasyonlar küçük hücreli olmayan akciğer adenokarsinomlarının %50'sinden fazlasında saptanmıştır. Buna karşılık akciğer tümörlerinin %50-%80'i p53 mutasyonlarına sahiptir. Ayrıca, kronik sigara maruziyetine sahip kişilerden alınan eksofoliy hücre (balgam, bronşiyal lavaj...gibi) örneklerinde görülen mutasyonlar akciğer kanseri riskinin erken dönem biyolojik göstergesi olabilmektedir. Yapılan deneysel çalışmaların sonuçları tütün dumanına maruziyet ile K-ras ve p53 genlerinde mutasyon oluşumu arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir.

### Sigara

Dokular, doğrudan (örn. akciğerler) ya da dolaylı olarak (örn. mesane) tütün ürünleri içerisindeki toksik kimyasal maddelere maruz kalabilmektedirler. Sigara içen kişilerde DNA katım ürünlerinin varlığı tütün dumanındaki karsinojenik bileşiklere maruziyetin biyogöstergesidir. Son yirmi yılda birçok kanser türünün TP53 geninde somatik mutasyona neden olduğu ortaya çıkartılmıştır. Sigara içen kişilerde görülen akciğer kanseri ve sigara içmeyen kişilere görülen akciğer kanseri genetiği karşılaştırıldığında sitozin>adenin transversiyonunun sigara içen ve akciğer kanserine sahip kişilerde daha fazla görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır. Sigara içen kişilerin akciğerlerinde NNK veya NNN'nin ya da her ikisinin

metabolik aktivasyonu ile keto alkol DNA katım ürünü oluşumunun meydana geldiği çalışmalarla ortaya konulmuştur. Gen mutasyonların ek olarak; p16 ve ölümle ilişkili proteinaz k (DAPK) genlerinde metilasyon sigara öyküsü bulunan kişilerin bronşiyal epitel hücrelerinde ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserine sahip kişilerde yaygın bir şekilde görülmektedir.

Tütün ürünlerine maruziyetten kaynaklanan DNA katım ürünü oluşumu tütün ürünü kullanan kişilerin akciğer, bronş, gırtlak, böbrek, mesane, yemek borusu, karaciğer, aort ve plasenta dokularında tespit edilmiştir. Sigara içen kişilerde DNA katım ürünü düzeyleri içilen sigara miktarı ve maruziyet süresine bağlı olarak korelasyon göstermekte ve sigaranın bırakılmasıyla birlikte zamana bağlı olarak azalış göstermektedir. Katım ürünlerinin tamir mekanizmaları ile DNA'dan çıkarılma oranı DNA tamir enzimlerinin aktivitesi ölçülerek belirlenmeye çalışılmaktadır. Örnek olarak fibroblastlarda O-6 alkil guanin DNA alkil transferaz tamir enziminin etkinliği akciğer kanserine sahip hastalarda gözlemlenmiştir. Konuya yönelik en yeni çalışma verileri baz kesip çıkarma onarımının bir koordinatörü olan x ışını çapraz tamamlayıcı grup 1 (XRCC1) genindeki polimorfizmin yılda 40 paketten daha az sigara içen bireylerde skuamöz hücreli akciğer karsinomu için risk oluşturabileceğini göstermektedir.

5243 farklı kanser türünde somatik mutasyonların ve DNA metilasyonunun analiz edildiği ve sigara maruziyeti ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma sonuçlarına göre sigara maruziyeti ile farklı kanser türlerinde mutasyon artışı arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmada doğrudan tütün dumanına maruz bırakılan dokularda tütün karsinogenleri nedeniyle nükleotitlerde yanlış eşleşmeden kaynaklanan DNA hasarının görüldüğü ortaya çıkartılmıştır. Son yıllarda yapılan araştırma sonuçlarına göre tütün ürünlerine maruziyetin insanlarda görülen en az 17 kanser türüyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Tütün ürünlerine maruziyet küçük hücre akciğer kanseri, skuamöz akciğer, akciğer adenokarsinom, gırtlak, yutak, oral kavite, skuamöz özefagus, özefagus adenokarsinom, mesane, karaciğer, mide, akut miyeloid lösemi, yumurtalık, rahim ağzı, böbrek, pankreas, kolorektal kanser türlerinin görülme riskinde artışa neden olmaktadır.

### Nargile

Nargile içimi, ülkemizde son yıllarda özellikle genç yetişkinler arasında artma eğiliminde olan bir tütün ürünü kullanım şekli olarak dikkati çekmektedir. Dünya genelinde her gün 100 milyon insanın nargile içerek tütün tükettiği tahmin edilmektedir. Yapılan analizler, sigara dumanıyla karşılaştırıldığında nargile dumanının ben-

zer toksik kimyasal maddeler içerdiği ve sigara dumanına kıyasla daha fazla düzeyde nikotin, ultra ince partikül madde (PM 2,5), karbonmonoksit, PAH'lar, uçucu aldehitler (örn. formaldehit, benzen), fenoller, metaller, nitrik oksit ve düşük miktarda da tütüne özgü nitrozaminler içerebileceğini göstermiştir. DSÖ, tarafından yapılan analizler nargile içimi ile akciğer kanseri arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. Daha yakın tarihli veriler nargile içiminin, oral, özofageal kanserler, mide kanseri ve aynı zamanda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, gastroözofageal reflü ile olası ilişkilerini göstermektedir. Sigara içimi ile kıyaslandığında nargile içiminin neden olabileceği genotoksik hasarlar ile ilgili daha az sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Kısa ve uzun dönemdeki kardiyovasküler ve pulmoner etkileri nedeniyle, karaciğer kanseri, özefagus, gastrik, mesane kanserleri ve nargile içimi arasındaki bilimsel olarak desteklenmiş ilişki nedeniyle nargile içimi ciddi bir genotoksik hasar etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

### Elektronik Nikotin Taşıyıcı Sistemler (ENTS)

Elektronik sigara (E-sigara), e-nargile, ısınan fakat yanmayan tütün ürünleri ENTS olarak adlandırılan yeni nesil tütün ürünleridir. FDA tarafından 18 e-sigara kartuşu üzerinde yapılan araştırmaya göre incelenen e-sıvı örneklerin yarısında karsinogen olduğu bilinen tütüne özgü nitrozaminlere rastlanmıştır. E-sigaralar, içerdikleri tütüne özgü nitrozaminler bakımından nikotin bandı ve nikotin sakızı gibi nikotin yerine koyma tedavisinde kullanılan yardımcı ürünler ile karşılaştırıldığında içerdiği NNN miktarının e-sigarada daha yüksek olduğu, NNK miktarının ise nikotin bandında e-sigaradan daha yüksek olarak bulunduğu belirtilmiştir. Son on yılda yapılan çalışmalarda e-sigara kullanımının neden olabileceği olası genotoksik hasarlar Ames, S9 Metabolik Aktivasyon, Metil Tetrazolyum, Nötral Red Uptake, Mikroçekirdek (MÇ), Tek hücre Jel Elektroforezi (THJE) Nötral komet, Kromozomal Anomali, 3D EpiAirway™, Gama-H2ax deneyleri ile çalışılmıştır. THJE sonuçlarına göre e-sigara kullanıcılarında genotoksik hasar düzeyi kontrol grubundan ve sigara içen gruptan önemli derecede yüksek bulunmuştur. E-sigara kullanıcılarının yatak içi epitel örneklerinden yapılan bir diğer genotoksisite deneyi olan MÇ deneyi sonuçlarına göre MÇ ve MÇ'li hücre sayısında e-sigara kullanıcıları ve kontrol grubu

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. E-sigara kullanımı ve DNA hasarının değerlendirildiği bir başka çalışmada, e-sıvı ve e-sigara buharının genetik materyal üzerine olası etkileri AMES, Neutral Red Uptake (NRU), IL-8 Release ve MÇ ile çalışılmış olup deney sonuçlarında e-sigara maruziyetinin istatistiksel olarak anlamlı bir genotoksik etkiye neden olmayacağı sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada pozitif kontrol grubu olarak sigaranın genetik materyal üzerine yaptığı etki de çalışılmış olup sonuçlar karşılaştırıldığında e-sigaranın klasik sigaraya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük genotoksik etki gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. E-sigara buharının olası genotoksik etkisi normal epitel hücre hattı ile baş ve boyun kanserli hücre hatlarında (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma-HNSCC) nötral komet yöntemiyle belirlenmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak nikotinli e-sigara buharına maruz bırakılan HNSCC hücre hattında ve normal epitel hücre hattında genotoksik hasar önemli derecede yüksek bulunmuştur. Çalışma sonuçları nikotin içeriğinden bağımsız olarak e-sigara buharının hücre canlılığı ve koloni sağ kalımını azalttığı programlı hücre ölümü ve nekrozu da arttırdığını ortaya koymaktadır. Nikotin içersin ya da içermesin e-sigara buharının epitelyal

hücre hattı üzerinde DNA zincir kırıklarını indükleyebileceği sonuçlarına ulaşılmıştır. E-sigara buharının özellikle solunum sisteminde neden olabileceği potansiyel genotoksik etkiler araştırılması gereken bir konudur. Günümüze kadar e-sigara kullanımının neden olabileceği genotoksik hasarların araştırıldığı oldukça sınırlı sayıda çalışma söz konusu olup genetik materyal üzerine etkileri, güvenilirliği ve pasif maruziyet etkilerinin de dahil edileceği daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yeni nesil ürünler olarak yer bulan ısınan fakat yanmayan (HnB, IQOS) tütün ürünlerinde ise olası genotoksik hasarın araştırıldığı çalışma henüz bulunmamaktadır. Isınan fakat yanmayan tütün ürünlerinde genotoksik hasara neden olabilecek bir kimyasal madde olan tütüne özgü nitrozaminler incelendiğinde sigaradan 8-22 kat daha az miktarda tütüne özgü nitrozamin bulunduğu yeni bir bilgi olarak literatürde yer bulmaktadır.

### Dumansız Tütün Ürünleri

Ülkemizde en sık kullanılan dumansız tütün ürünü maraş otudur. Maraş otu, *Nicotiana Rustica* Linn adlı bitkinin yapraklarından elde edilen bir dumansız tütün çeşidi olup, yapılan kromozomal anomali, MÇ, THJP çalışmaları sonuçları maraş otu maruziyetinin genotoksik hasara neden olabileceğini göstermektedir.

### KAYNAKLAR

1. Dönbak L, Celik M, Demirhan I, et al. Genotoxic damage in Maras powder consumers from Kahramanmaraş province of Turkey. *Russ J Genet*, 2007; 43: 513-517.
2. Engstrom PF, Clapper ML, Schnoll RA, *Carcinogenic and genotoxic effects of tobacco constituents. Holland-Frei cancer medicine. 6th ed. Hamilton: BC Decker. 2003.*
3. Göney G. Elektronik Sigara (E-Sigara) Kullanımının DNA Üzerine Etkileri. *Türk Farmakope Dergisi*, 2018; 3: 121-128.
4. IARC 2018, <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100E-6.pdf> (Erişim tarihi: 22.04.2019).
5. Leigh NJ, Palumbo MN, Marino AM, et al. Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tob control*, 2018; 27: 37-38.
6. Talhout R, Schulz T, Florek E, et al. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health*, 2011; 8: 613-628.
7. WHO, 2018 <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>, (Erişim tarihi: 22.04.2019).



Doç. Dr. Funda COŞKUN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

# Temel Solunum Fonksiyon Testlerini Yorumlama

Solunumla ilgili şikayeti olan hastalara solunum fonksiyon testleri (SFT) ilk uygulanması gereken yöntemlerden birisidir. SFT, mevcut fonksiyon bozukluğu ve derecesini saptayarak, fonksiyon bozukluğundan sorumlu fizyopatolojik mekanizmaları aydınlatarak, ayırıcı tanıda, hastalık seyrinin takibinde, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde rol oynar.

Solunum fonksiyonunun başlıca dört komponenti vardır. Ventilasyon, difüzyon, perfüzyon ve solunum kontrolü. Solunum sistemini tutan herhangi bir hastalık bu fonksiyonlardan bir veya birkaçını bozarak hastalık semptom ve bulgularına yol açar. SFT'leri, akciğer ve göğüs duvarının ventilasyon fonksiyonu ile ilgili testler, gaz değişimi ile ilgili testler ve solunum kontrolü testleri olmak üzere üçe ayrılır. Klinik uygulamada en yaygın olarak ventilasyon ve gaz değişimi ile ilgili testler kullanılır.

Solunum fonksiyon testleri kullanım endikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir. Akciğer hastalıklarının söz konusu olduğu durumlarda SFT yapılması tanı, tedavi ve takip sürecinin her alanında kullanılmaktadır. Günlük pratiğimizde her zaman elimizin altında olan ulaşabildiğimiz bir testtir. Test yapılması kontrendike olan hasta grupları Tablo 2'de gösterilmiştir. Solunum fonksiyon testleri öncesinde uyulması gereken

**Tablo 1. Solunum fonksiyon testleri endikasyonları.**

- İzah edilemeyen nefes darlığı
- Akciğer nedenli nefes darlığının kardiyak nedenli nefes darlığından ayırt edilmesi
- Obstrüktif akciğer hastalığının, restriktif ve vasküler akciğer hastalıklarından ayrılması
- Bronkodilatatöre cevabın saptanması ve değerlendirilmesi
- Bronş hiperreaktivitesinin saptanması,
- Küçük hava yolu obstrüksiyonunun saptanması
- Yukarı solunum yolu obstrüksiyonunun saptanması
- Egzersize cevabın değerlendirilmesi
- Tedaviye cevabın izlenmesi
- Preoperatif risk faktörlerinin değerlendirilmesi
- Akciğer yoğun bakım ünitelerinde hasta izlenmesi
- İşgörmezlik değerlendirilmesi
- Halk sağlığı açısından yapılan epidemiyolojik araştırmalar (sigara, hava kirliliği gibi)

**Tablo 2. Solunum fonksiyon testleri kontrendikasyonları.**

- Test performansını etkileyen akut durumlar
- Nedeni bilinmeyen hemoptizi
- Pnömotoraks
- Yakın tarihte göz cerrahisi, torasik/abdominal cerrahi geçirme
- Yakın tarihte MI veya unstable angina öyküsü
- Torasik anevrizmalar (rüptür riski)

**Tablo 3. Solunum fonksiyon test öncesi uyulması gereken kurallar.**

- Yirmidört saat önce sigara içmemeli
- Dört saat önce alkol almamalı
- Kısa etkili bronkodilatör ilaçları iki saat
- Uzun etkili bronkodilatör ilaçları 12 saat önceden kesmiş olmalı
- En az iki saat aç kalmalı
- Testten önce 30 dakika egzersizden kaçınmalı

kurallar ise Tablo 3'te sunulmuştur. Test yapılmadan önce kişilerin boyu ve kilosu mutlaka ölçülmelidir. Dik durması olanaksız olan veya kifoskolyozu olan hastalarda kollar açılıp ölçülüp 1.06'ya bölünerek boy hesaplanabilir.

SFT yapılması için eğitimli ve iyi bir teknisyene ihtiyaç vardır. Teknisyen test yapılacak kişiye önce testi anlatır. Yapılacak SFT'ne göre manevralar değişmektedir. Tablo 4'te akciğer hacim ve kapasiteleri görülmektedir. Farklı testler ile bu hacim ve kapasitelerin hepsini ölçmek mümkündür. Bu bölümde ise sadece basit spirometri testlerinden bahsedilecektir.

### Basit Spirometri

Basit spirometri zorlu vital kapasite manevrası ile yapılan bir testtir. Bu manevra ve yöntem ile akım hızları ve volümleri ölçülebilmektedir. Test yapılması sırasında ve sonrasında tekrar edilebilirlik ve kabul edilebilirlik kriterlerini karşılayan en az üç testin elde olunması gerekir. En fazla sekiz test aynı gün içinde yapılabilir. Tekrar edilebilirlik ve kabul edilebilirlik kriterlerine uyan testler elde olunduktan sonra zorlu ekspiratuar volüm ve zorlu vital kapasite değerlerinin en yüksek olanı cihaz tarafından seçilerek FEV<sub>1</sub>/FVC oranı ortaya çıkmaktadır. Kabul edilebilirlik ve tekrar edilebilirlik kriterleri Tablo 5'te gösterilmektedir.

**Zorlu vital kapasite ölçümü:** FVC, TLC'e kadar yapılan inspirasyonu takiben, zorlu, hızlı ve derin bir ekspiryumla akciğerlerden çıkarılan

**Tablo 4. Akciğer hacim ve kapasiteleri.**

#### Akciğer Hacimleri ve Kapasiteleri

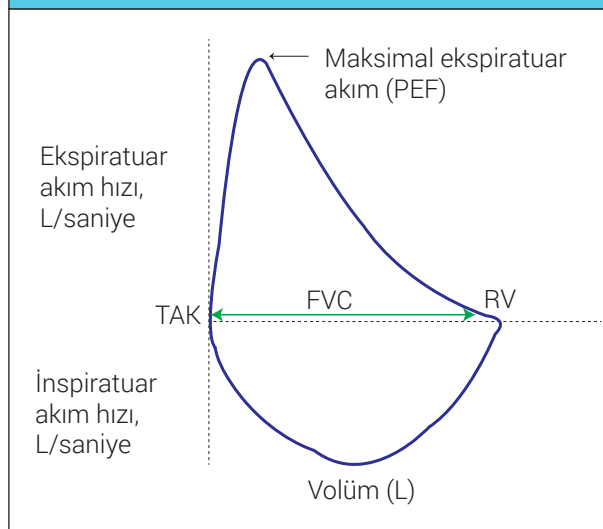
- Statik akciğer hacimleri
  - Soluk hacmi (tidal volüm) (TV)
  - İnspirasyon yedek hacmi (IRV)
  - Ekspirasyon yedek hacmi (ERV)
  - Artık (rezidüel) volüm (RV)
- Dinamik akciğer hacimleri
  - Zorlu ekspirasyon hacmi 1. saniye (FEV<sub>1</sub>)
  - Maksimum istemli ventilasyon (MVV)
- Akciğer kapasiteleri
  - İnspirasyon kapasitesi (IC)
  - Fonksiyonel artık kapasite (FRC)
  - Vital kapasite (VC)
  - Total akciğer kapasitesi (TLC)

hava hacmidir. Sağlıklı kişilerde VC'den en fazla 200 mL daha azdır. Obstrüktif akciğer hastalarında FVC ile VC arasındaki fark artar. Sağlıklı kişilerde FVC süresi dört-altı saniyedir. KOAH'lı hastalarda 20 saniye kadar uzayabilir. Bu nedenle FVC ölçümü en az 15 saniye sürdürülmelidir. Zorlu vital kapasite manevrası sırasında ölçülebilecek olan parametreler başlıca aşağıdaki gibidir.

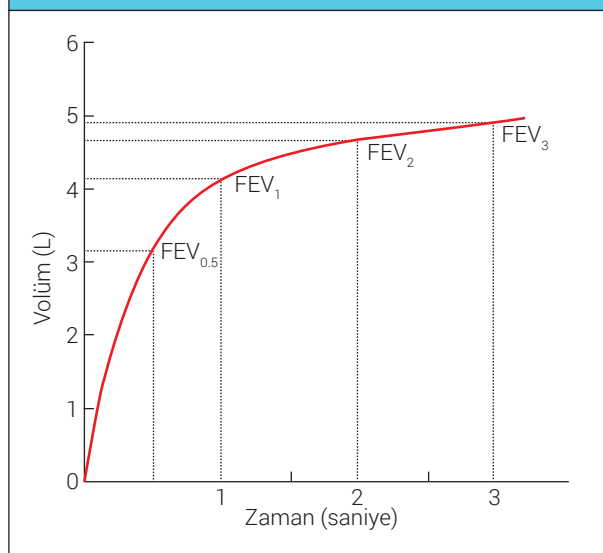
- Zorlu ekspiratuar volüm (FEVT)
- İlk saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü [Forced Expiratory Volume in first second (FEV<sub>1</sub>)]
- FEV<sub>1</sub>/FVC (Tiffeneau indeksi)
- Maksimum ekspirasyon ortası akım değeri [FEF<sub>25-75</sub>]

Maksimal akım volüm halkası: Akım-volüm eğrisi FVC ve FEV manevraları sırasında ortaya çıkan akımın volüm değişikliği ile ilişkilendirildiği bir grafik analiz metodudur. Bu eğrinin elde edilebilmesi için birkaç tidal solunumdan sonra TLC'ye kadar inspirasyon yaptırılır, arkasından RV'ye kadar çok hızlı ve zorlu ekspirasyon yaptırdıktan sonra TLC'ye kadar hızlı ve zorlu inspirasyon yaptırılır. Volüm X ekseninde L cinsinden, akım Y ekseninde L/s cinsinden ifade edilerek bir grafik elde edilir. Maksimal ekspiratuar akım volüm eğrisi TLC'den RV'ye doğru ekspiratuar bölümden, maksimal inspiratuar akım volüm eğrisi ise RV'den TLC'ye doğru inspiratuar bölümden oluşur. Akım volüm halkası Şekil 1'de gösterilmiştir. Volüm zaman eğrisi ise testin süresini ve zamana bağlı çıkan hava volümünü gösterir. Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 1. Akım volüm halkası.



Şekil 2. Volüm zaman eğrisi.



Tablo 5. Kabul edilebilirlik ve tekrar edilebilirlik kriterleri.

**Kabul edilebilirlik**

- Spirogramda artefakt bulunmamalıdır:
  - Öksürmemeli
  - Erken bitirilmemeli
  - Efor değişikliği olmamalı
  - Ağızlıktan kaçak olmamalı veya kapatılmamalı
- Test başlangıcı iyi olmalı:
  - Ekstrapolasyon volümü FVC'nin %5'i veya 0.15 L'den az,
  - Tepe akıma ulaşma süresi 120 msn'den kısa olmalı

**Tekrar edilebilirlik**

- Yeterli ekshalasyon yapılmalı:
  - Ekshalasyon süresi altı saniye olmalı,
  - Volüm-Zaman eğrisinde plato çizilmeli,
  - Ekshalasyon sonunda bir saniye volüm değişikliği olmamalı
  - Yaşlı veya obstrüksiyonu olanlarda 15 saniyeye uzatılabilir.

Tiffenau indeksi: Solunumsal bozukluğun tipini (obstrüktif veya restriktif) belirlemede önemlidir. Genç, sağlıklı kişilerde bu oran %75'in üzerindedir. Akciğerin elastik yapısındaki değişikliklere bağlı olarak yaşlılarda bu oran %65-70'e kadar düşebilir. Obstrüksiyon ve restriksiyon ayırımında Tablo 6'dan faydalanılabilir. Şekil 3'te ise obstrüktif ve restriktif hastalardaki akım volüm halkası örnekleri gösterilmiştir.

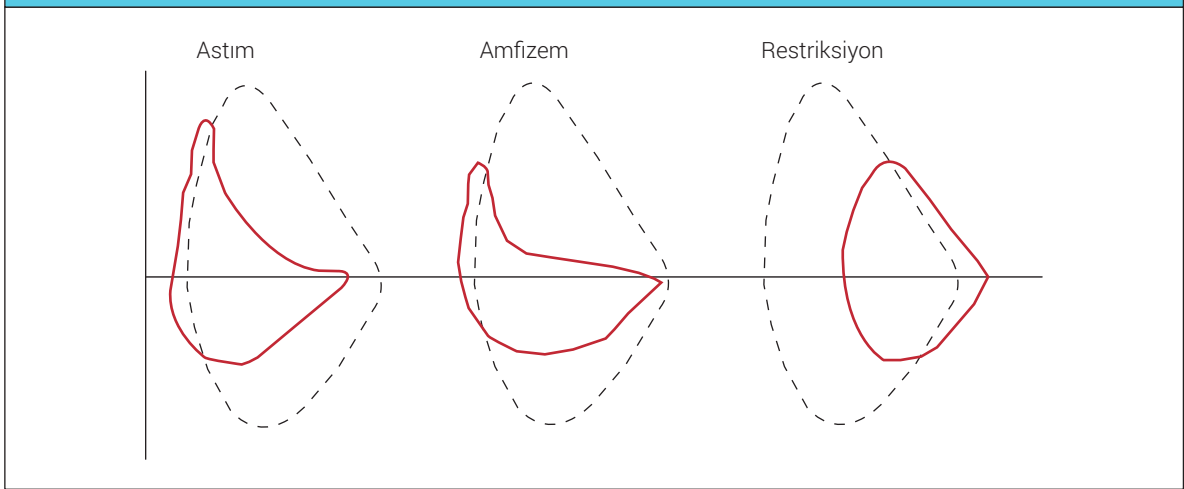
**Yukarı hava yolu obstrüksiyonu:** Yukarı hava yollarındaki darlıkta nefes darlığı ve KOAH'a benzer muayene bulgularına neden olabilir. Yukarı hava yolu darlıklarını alt solunum yoluna bağlı darlıklardan ayırmada, darlığın lokalizasyonunu saptamada maximum ekspirasyon ve inspirasyon akım volüm eğrileri kullanılır. Üst hava yolu darlıklarında akım volüm eğrisinde üç farklı tipte görüntü meydana gelir.

- Fiks obstrüksiyon,
- Trakeanın intratorasik bölümünün fiks olmayan lezyonla obstrüksiyonu,

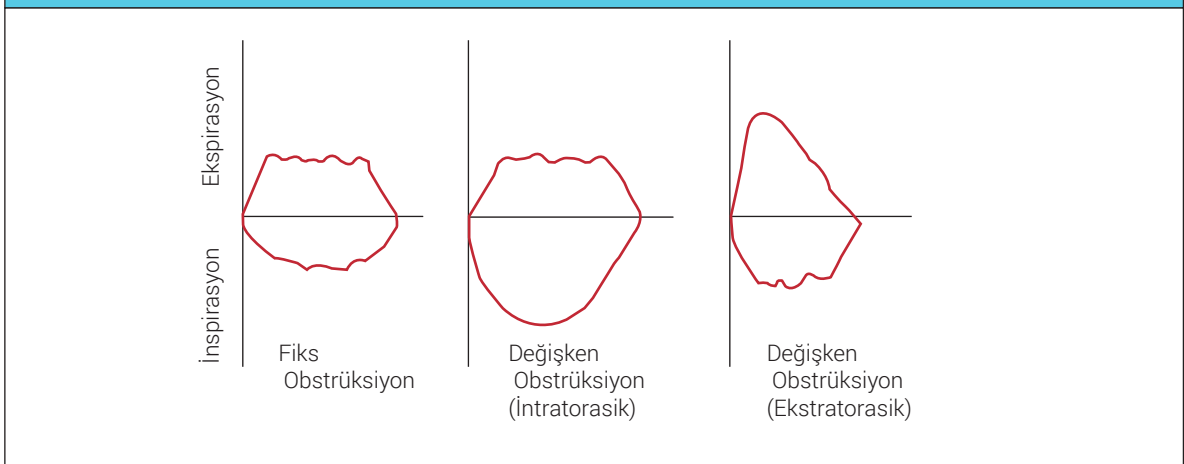
Tablo 6. Obstrüksiyon ve restriksiyon ayırımı.

	Obstrüksiyon	Restriksiyon
FVC	Normal veya artar	Azalı
FEV <sub>1</sub>	Azalı	Azalı
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	Azalı	Normal veya artar

Şekil 3. Akım volüm eğrisi örnekleri.



Şekil 4. Yukarı solunum yolları obstrüksiyonlarında akım-volüm eğrileri.



c. Trakeanın ekstratorasik bölümünün fiks olmayan lezyonla obstrüksiyonu.

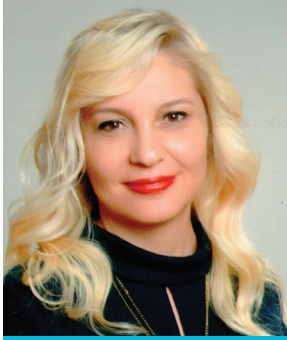
Şekil 4'te, akım volüm eğrisindeki görüntüleri verilmiştir.

Sonuç olarak testin kabul edilebilirlik ve tekrar edilebilirlik kriterlerine uygunluğuna karar verdikten sonra akım hızları değerlendirilerek hastalık tanısının konulmasında ve takibinde objektif bir veri olarak basit spirometri kullanılmalıdır.

**KAYNAK**

1. Tatlıcıoğlu T. Solunum fonksiyon testleri. Nonspesifik Göğüs Hastalıkları. Özyardımcı N.(ed). UÜ Yayınevi. Bursa.1999: 159-186.
2. Yıldırım N. Spirometrik İnceleme, Akım-volüm Halkası. Akciğer Fonksiyon Testleri. 1996:23-51.
3. Saryal S.Solunum Mekanik. Solunum 2: 112 - 125, 2000.
4. Altose MD. Pulmonary mechanics. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. Fishman's pulmonary diseases and disorders 3rd ed. NewYork, McGrawHill 1998;Vol 1,149-162.
5. Leff AR, Schumacker PT. Respiratory physiology. Basics and applications. Philadelphia WB Saunders, 1993
6. Yonel F. Akciğer Fonksiyon testlerinin gelişimi üzerine kısa gezinti. In Akciğer Fonksiyon Testleri (Ed. Yıldırım N) Turgut Yayıncılık 2004: 1-4.
7. Mutlu B. Spirometre Endikasyonları. In Akciğer Fonksiyon Testleri (Ed. Yıldırım N) Turgut Yayıncılık 2004: 25-35.





**Dr. Öğretim Üyesi Sibel KARA**

Başkent Üniv. Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları ABD, Adana

# Sarkoidoz Hastalarında Relaps Gelişiminde Risk Faktörleri

Sarkoidoz 120 yıldan daha uzun bir süre önce tanımlanmasına rağmen günümüzde hala pek çok yönden kafa karıştırıcı bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. Başlıca akciğerler, göz ve deri olmak üzere birçok organı etkileyebilen, nedeni bilinmeyen, multisistemik granülomatöz bir hastalıktır. Klinik seyri oldukça değişkendir ve hastalığın başlangıçta farklı, nonspesifik sıradışı veya yanıtıcı klinik özellikleri nedeniyle tanı ve tedavide güçlükler yaşanabilir. Şimdilik hastalığın standart bir tedavisi yoktur.

Bazı hastalar asemptomatik veya sınırlı bir hastalığa sahip oldukları için aktif bir tedaviye gerek yoktur. Olguların yarısı iki yıl içinde, diğer birçok olgu da beş yıl içinde spontan düzelir. Beş yıldan sonra, remisyon olasılığı daha azdır. Spontan iyileşen olgularda relaps nadirdir. Semptomatik veya yaşam kalitesi bozulan hastalar için, kortikosteroidler ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir. Hastaların çoğu kortikosteroidlere hızlı bir şekilde cevap verse de ilaç dozunun azaltılması veya kesilmesinden sonra hastalık relapsı sık karşılaşılan bir durumdur. Yayınlarda sarkoidoz relaps oranı %37-75 arasında bildirilmiştir. Bu konudaki sorun araştırmaların çoğunun restrospektif ve akciğer tutulumuna spesifik olmaması, çalışmaların yapıldığı popülasyon, relapsın tanım

kriterleri ve kullanılan kortikosteroid dozunda farklılık olmasıdır. Son çalışmalarda pulmoner sarkoidoz ekzaserbasyonun hastaların üçte birinden fazlasında görüldüğü raporlanmıştır.

Sarkoidozun relaps tanımı konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. Genel olarak relaps kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra tedavi gerektirecek kadar ciddi olan pulmoner ve ekstrapulmoner semptomların kötüleşmesi olarak tanımlanmıştır. Farklı araştırmacılar tarafından aşağıdaki kriterlerin farklı kombinasyonları kullanılarak tanımlanmıştır:

1. Pulmoner fonksiyonlarda bozulma,
2. Pulmoner semptomların kötüleşmesi,
3. Hastalık aktivitesini gösteren biyolojik belirteçlerde artış,
4. Kortikosteroid tedavinin ilk veya yeniden başlanması,
5. Pulmoner semptomların ve disfonksiyonun alternatif nedenlerinin dışlanması.

Panselinas ve ark. pulmoner sarkoidozlu hastada relapsı; başka bir neden ile açıklanamayan solunum fonksiyon testlerinde azalma (FVC ve/veya FEV<sub>1</sub>'de önceki bazal değere göre  $\geq$  %10 düşme) ile birlikte en az bir aydır devam eden pulmoner semptomların kötüleşmesi olarak tanımlamıştır. Bu bir aylık süre değişken olabilir, astım veya akciğer enfeksiyonları gibi başka akut pulmoner patolojilerden ayırt edilmesine yardımcı olabileceği için önerilmektedir.

Pulmoner sarkoidozda relaps patogenezinin bilinmesi risk faktörlerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Günümüzde patogeneze tam olarak aydınlatılamamakla beraber birçok farklı patofizyolojik mekanizma ileri sürülmüştür. Sarkoidozda granümatöz yanıt, konakçıda kalıcı olduğu varsayılan antijeni temizleme girişimi olarak kabul edilmektedir. Eğer antijen temizlenebilir ise granümatöz reaksiyon da sona erebilir. Bu durum sarkoidoz antijeni temizlenemez ise relaps gelişebileceğini göstermektedir. Sarkoidoz tedavisi, granümatöz inflamasyonu engelleyerek antijen temizleme işlemini durdurur. Kişide antijen hala mevcutsa, antigranümatöz tedavi kesildiğinde granümatöz süreç relaps ile sonuçlanıncaya kadar devam edebilir.

Sarkoidoz tedavisinin hastalığın doğal seyrini etkilediğini kanıtlayan net bir veri yoktur. Buna

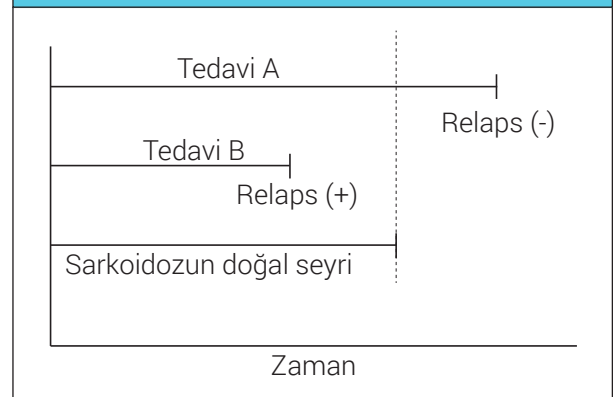
göre, daha önce pulmoner sarkoidoz tedavisi alan hastalarda relapsın belirli dozlarda spesifik ilaçların kullanılmasından ziyade, başlangıçtaki tedavinin süresiyle daha yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Antisarkoidoz rejiminin süresi konakçıda var olan antijene karşı bir üstünlük sağlarsa tedavi "etkili" olacaktır. Diğer yandan, eğer antijen hala varken tedavinin sonlandırılması hastada relaps geliştirecektir (Şekil 1). Yani tedavinin süresi relaps olasılığını belirleyen önemli bir risk faktörüdür.

Relaps gelişiminde hastanın yeni bir antijen ile karşılaşması veya başlangıçta tamamen temizlenmiş olan orijinal antijene tekrar maruz kalması da etkili olabilir. Granülatöz inflamasyon dışında diğer bir mekanizma, bazı sarkoidozlu hastalarda ön planda olan havayolu aşırı duyarlılığının neden olduğu bronkospazm ekzaserbasyonların primer sebebi olarak düşünülmektedir.

Sarkoidozun klinik olarak ortaya çıkma şekli relaps olasılığını etkileyebilir. Tablo 1'de sarkoidoz relaps gelişimi ile ilişkili risk faktörleri özetlenmiştir.

Sarkoidoz relaps oranı, siyah ırkta beyaz ırktan daha yüksektir. Birkaç büyük retrospektif çalışmada, kortikosteroid tedavinin relaps için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda relaps sık görülürken, geçmişte kortikosteroid tedavisi almayanlarda nadir olduğu ortaya konulmuştur. Diğer çalışmalarda da, başlangıçta kortikosteroid almayan hastalarda uzun dönemde kortikosteroid tedavi gereksiniminin az olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, relapsı olan hastaların yüksek dozlarda prednizolon kullandığı gösterilmiştir. Bu retrospektif çalışmalar ile elde edilen sonuç, başlangıçta kortikosteroid veya yüksek doz kortikosteroid tedavisi gerektiren ciddi hastalık düzeyi ve başlanan kortikosteroid tedavinin kendisi hastaları relaps için daha yatkın hale getirmesidir.

**Şekil 1. Sarkoidoz tedavisi hastalığın doğal seyrini etkileyebilir; bu nedenle tedavi süresi relaps olasılığını belirler. Tedavi süresi aktif hastalık süresini (Tedavi A) geçerse tedavi kesildiğinde hastada nüks olmayacaktır. Tedavi süresi, aktif hastalık süresinden (Tedavi B) daha kısa ise tedavi kesildiğinde hastada relaps olacaktır.**



Tablo 1. Sarkoidoz hastasında relaps gelişiminde risk faktörleri.

Makale	Risk Faktörü	Bağlantı düzeyi
Gottlieb et al <sup>10</sup> , Israel et al <sup>21</sup>	Siyah ırk vs. Beyaz ırk	+++
Rodrigues et al <sup>26</sup>	Hastalık süresi (kronik hastalık) (medyan: 33 ay vs. 12 ay)	+++
Gottlieb et al <sup>10</sup>	Kadın vs erkek cinsiyet	+
Hunninghake et al <sup>13</sup>	Yaşlılık	+
Gottlieb et al <sup>10</sup>	Kas iskelet sistemi sarkoidozu	+
Rodrigues et al <sup>26</sup>	Kalsiyum bozukluğu, sarkoidoza sekonder kalp veya nörolojik hastalık durumu	+
Rizzato et al <sup>8</sup>	Ekstrapulmoner sarkoidoz	+
Hunninghake et al <sup>13</sup> , Johns et al <sup>11</sup>	Fibrokistik akciğer sarkoidozu	++
Gottlieb et al <sup>10</sup> , Rodrigues et al <sup>26</sup>	Pulmoner semptomların varlığı veya kötüleşmesi	++
Gottlieb et al <sup>10</sup> , Eule et al <sup>22</sup> , Izumi <sup>11</sup> , Rodrigues et al <sup>26</sup>	Kortikosteroid tedavi	+++
Rodrigues et al <sup>26</sup>	Kortikosteroid-dışı ilaçlarla antisarkoidoz tedavi	+
Rizzato et al <sup>8</sup>	Yüksek doz kortikosteroid (ortalama 17 mg vs. 11 mg/gün prednizolon)	+
Alazemi and Campos <sup>27</sup> , Hurst and Mauro <sup>28</sup> , Li <sup>29</sup> et al	İnterferon-alfa tedavisi	++
Lenner et al <sup>32</sup> , Mirmirani et al <sup>33</sup> , Morris et al <sup>36</sup>	HAART tedavisi	++
Walker et al <sup>37</sup> , Nunley et al <sup>38</sup> , Collins et al <sup>39</sup> , Padilla et al <sup>40</sup> , Johnson et al <sup>41</sup>	Akciğer nakli sonrası	+
Louie et al <sup>45</sup> , Verschuere et al <sup>46</sup>	Tümör nekroz faktörü antagonistleri (anti-TNF- $\alpha$ ) ile tedavi (genellikle etanersept)	+
Highly Active Antiretroviral Therapy-Çok Etkin Antiretroviral Tedavi (HAART) += Düşük bağlantı, +++ Orta derece bağlantı, ++++ Güçlü derecede bağlantı.		

Ayrıca, özellikle uzun hastalık süresi, pulmoner semptomların varlığı veya kötüleşmesi, sarkoidoz tutulumuna sekonder kalp veya nörolojik varlığı relaps için risk faktörleri olarak belirtilmiştir.

Viral hepatit ve birçok hastalık için kullanılan interferon (IFN- $\alpha$ ) tedavisinden sonra yeni başlayan sarkoidoz ve sarkoidoz ekzaserbasyon olguları bildirilmiştir. Bu durum; IFN- $\alpha$ 'nın sarkoid granülomunun önemli bir yapı taşı olduğu varsayımını desteklemektedir. Hastalık genelde IFN- $\alpha$  tedavisi sonrası ilk bir-dokuz ay arasında gelişir, ancak iki yıl sonra da ortaya çıkabilir.

HIV'li hastalarda çok etkin antiretroviral tedavi (Highly Active Antiretroviral Therapy-HAART) sonrası yeni aktif sarkoidoz veya sarkoidoz ekzaserbasyonları rapor edilmiştir. Bu durum, tedavi sonrası hastalarda ortaya çıkan immün rekonstitüsyon sendromunun (immün sistemin düzelmesi ve geri dönüşüne rağmen henüz tanınmamış antijenlere karşı artmış inflamatuvar yanıt) bir formu olarak kabul edilmektedir. Böylece HA-

ART nedeniyle artan CD4+ lenfositler bilinmeyen sarkoidoz antijenine karşı granülamatöz inflamasyonun oluşmasına neden olur. Sarkoidoz, HAART'ın başlamasından üç ay-dört yıl arasında bir sürede gelişebilir.

Pulmoner sarkoidoz nedeniyle akciğer nakli yapılan hastalarda akciğer allogreftinde sarkoidoz gelişebilir. Relapslar tipik olarak, posttransplant 15 ay içinde ortaya çıkar, ancak 100 gün içinde veya operasyon sonrası 56 ay gibi geç dönemde de görülebilir. Genellikle hastaların pulmoner semptomları belirgin değildir. Çoğu zaman radyolojik tetkiklerde tespit edilir veya akciğer rejeksiyon kontrolü için yapılan sürveyans bronkoskopilerde, transbronşiyal biyopsilerde granülamatöz inflamasyonun tanımlanması sonucu teşhis edilir. Bazı durumlarda ise posttransplant pulmoner semptomlar veya pulmoner disfonksiyon ile de ortaya çıkabilir. Hastalar sıklıkla kendiliğinden veya kortikosteroid dozu artırıldı-

ğında düzelir. Posttransplant relapstan sorumlu granülatöz inflamasyonunun alıcı hücrelerinden kaynaklandığı belirlenmiştir.

Tümör nekroz faktör antagonistlerinin (anti-TNF- $\alpha$ ) sarkoidoz tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, bu ajanlar sarkoidoz veya relaplara neden olabilirler. Bu tedavinin, IFN- $\gamma$  üretimini uyarak, granülatöz inflamasyonun gelişmesine yol açtığı ileri sürülmüştür. Anti-TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği sarkoidoz relapları genellikle, infliksimab ve adalimumabın aksine, pulmoner sarkoidoz için rutin olarak etkili olmayabilen etanersept ile tedavi sonrası gelişir. Bununla birlikte, infliksimab tedavisi sırasında gelişen pulmoner sarkoidoz bildirilmiştir.

Sonuç olarak; sarkoidoz tedavisi hastalığın doğal seyri ni etkileyebilir; bu nedenle tedavi süresi relaps olasılığını belirleyen önemli bir faktördür. Kortikosteroidlerle hızlı bir iyileşme olsa da ilaç dozunun azaltılması veya kesilmesinden sonra hastalık relapsı sık karşılaşılan bir durumdur. Bununla birlikte ırk, tedavide yüksek doz kortikosteroid kullanılması, uzun hastalık süresi (kronik hastalık), pulmoner semptomların varlığı veya kötüleşmesi, akciğerin fibrokistik tutulumu, sarkoidoza sekonder kalp veya nörolojik hastalık, HAART ve Anti-TNF- $\alpha$  tedavi, akciğer transplantasyonu relapsın diğer önemli risk faktörleridir.

### KAYNAKLAR

1. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736–55.
2. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111–18.
3. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155–67.
4. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153–65.
5. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795–802.
6. Khan NA, Donatelli CV, Tonelli AR, et al. Toxicity risk from glucocorticoids in sarcoidosis patients. *Respir Med* 2017; 132:9–14.
7. Mañá J, Montero A, Vidal M, Marcoval J, Pujol R. Recurrent sarcoidosis: a study of 17 patients with 24 episodes of recurrence. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20:212–21.
8. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 52–8.
9. Baumann MH, Strange C, Sahn SA. Do chest radiographic findings reflect the clinical course of patients with sarcoidosis during corticosteroid withdrawal? *Am J Roentgenol* 1990; 154:481–.
10. Gottlieb JE, Israel HF, Steiner RF, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111:623–31.
11. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, et al. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low dose maintenance corticosteroid therapy. Outcome and complications. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465:702–12.
12. Panselinas E, Judson MA. Acute pulmonary exacerbations of sarcoidosis. *Chest*. 2012;142:827–36.
13. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:893–8.
14. McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, et al. Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *Am J Med Sci* 2010; 339:1–4.
15. Judson MA, Gilbert GE, Rodgers JK, et al. The utility of the chest radiograph in diagnosing exacerbations of pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 2008;13(1): 97–102.
16. Chen ES, Song Z, Willett MH, et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:360–73 .
17. Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2012;106:1351–61.
18. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; CD001114.
19. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:573–81.
20. Panselinas E, Rodgers JK, Judson MA. Clinical outcomes in sarcoidosis after cessation of infliximab treatment. *Respirology* 2009;14:522–8.

21. Israel HL, Karlin P, Menduke H, et al. Factors affecting outcome of sarcoidosis. Influence of race, extrathoracic involvement, and initial radiologic lung lesions. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465:609-18.
22. Eule H, Weinecke A, Roth I, et al. The possible influence of corticosteroid therapy on the natural course of pulmonary sarcoidosis. Late results of a continuing clinical study. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465:695-701.
23. Izumi T. Sarcoidosis in Kyoto (1963-1986). *Sarcoidosis* 1988; 5:142-6.
24. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51:238-47.
25. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM* 2006;99:307-15.
26. Rodrigues SC, Rocha NA, Lima MS, et al. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:34-43.
27. Alazemi S, Campos MA. Interferon-induced sarcoidosis. *Int J Clin Pract* 2006; 60:201-11.
28. Hurst EA, Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2005; 141:865-8.
29. Li SD, Yong S, Srinivas D, et al. Reactivation of sarcoidosis during interferon therapy. *J Gastroenterol* 2002; 37:50-4.
30. Sweiss NJ, Zhang W, Franek BS, et al. Linkage of type I interferon activity and TNF-alpha levels in serum with sarcoidosis manifestations and ancestry. *PLoS One* 2011; 6:29126.
31. López V, Molina I, Monteagudo C, et al. Cutaneous sarcoidosis developing after treatment with pegylated interferon and ribavirin: a new case and review of the literature. *Int J Dermatol* 2011; 50:287-91.
32. Lenner R, Bregman Z, Teirstein AS, et al. Recurrent pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001;119:978-81.
33. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, et al. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:285-6.
34. Wittram C, Fogg J, Farber H. Immune restoration syndrome manifested by pulmonary sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:1427.
35. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F, et al. Sarcoidosis and HIV infection: a case report and a review of the literature. *Postgrad Med J* 2003;79: 535-8.
36. Morris DG, Jasmer RM, Huang L, et al. Sarcoidosis following HIV infection: evidence for CD4 lymphocyte dependence. *Chest* 2003;124: 929-35.
37. Walker S, Mikhail G, Banner N, et al. Medium term results of lung transplantation for end stage pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1998;53:281-4.
38. Nunley DR, Hattler B, Keenan RJ, et al. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:93-100.
39. Collins J, Hartman MJ, Warner TF, et al. Frequency and CT findings of recurrent disease after lung transplantation. *Radiology* 2001;219 :503-9.
40. Padilla ML, Schilero GJ, Teirstein AS. Sarcoidosis and transplantation. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997;14: 16-22.
41. Johnson BA, Duncan SR, Ohori NP, et al. Recurrence of sarcoidosis in pulmonary allograft recipients. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1373-7.
42. Ionescu DN, Hunt JL, Lomago D, et al. Recurrent sarcoidosis in lung transplant allografts: granulomas are of recipient origin. *Diagn Mol Pathol* 2005;14 :140-5.
43. Milman N, Andersen CB, Burton CM, et al. Recurrent sarcoid granulomas in a transplanted lung derive from recipient immune cells. *Eur Respir J* 2005;26:549-52.
44. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Centocor T48 Sarcoidosis Investigators. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* 2008;31:1189-96.
45. Louie GH, Chitkara P, Ward MM. Relapse of sarcoidosis upon treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2008;67: 896-8.
46. Verschueren K, Van Essche E, Verschueren P, et al. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1969-71.
47. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177-85.
48. O'Shea FD, Marras TK, Inman RD. Pulmonary sarcoidosis developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2006;55:978-81.



**Doç. Dr. Mahşuk TAYLAN**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

# Rekürren Pulmoner Tromboembolide Vena Kava Filtrelerinin Rolü

## Giriş

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) klinik antitelerini içeren venöz tromboemboli (VTE), 1-2/1000 yıllık insidansıyla, önlenbilir hastane nedeni ölüm sebeplerinin başında yer alır. Tedavide antikoagülan ilaçlar kullanılır. Ancak seçilmiş vakalarda ve antikoagülan ilaçların kontrendike olduğu durumlarda vena kava filtreleri kullanılabilir. Vena kava filtreleri, pulmoner emboliyi önlemek amacıyla inferior vena kava (IVC) veya daha az sıklıkla superior

vena kava (SVC) içine floroskopi, transabdominal veya intravasküler ultrason (US) yardımıyla yerleştirilen geçici veya kalıcı tipte filtrelerdir. Bu derlemede vena kava filtrelerinin tarihsel gelişimi ve güncel kullanımı ele alınmıştır.

## Venöz Tromboemboli (VTE) Tanı ve Tedavisinin Tarihiçesi ve Filtre Kullanımının Kronolojisi

Tarihte ilk dokümente edilmiş VTE olgusu tek taraflı bacakta şişlik ve ayakta ülser bulgusuyla orta çağ dönemine (M.S. 1271) ait olup, sonraları özellikle gebelerde ve postpartum kadınlarda artan sıklıkta VTE olguları yazılı kaynaklara geçmiştir. Modern anlamıyla ilk olarak 1793'te Hunter tarafından venöz tromboz, 1856'da da Virchow tarafından venöz tromboz ile fatal pulmoner emboli arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Hunter bununla kalmamış trombozun ilerlemesini engellemek amacıyla tedavide ilk olarak venöz ligasyon yöntemini uygulamış ve bu yöntem, o sıralarda henüz antikoagülan tedavi keşfedilmediğinden 19. yüzyıl sonlarına kadar tıpta uygulanagelmıştır. Venlerin bağlanarak daraltılması anlamına gelen ligasyon yöntemi femoral, iliak ve vena kava inferior venlerine başarıyla uygulanmış ve bu sayede fatal PE olgularında azalma görülmüştür. 1918'de heparinin bulunması ve 1936'da akut DVT tedavisinde kullanılmasıyla çoğu rastlantısal olarak bulunan antikoagülanların tedavi devri başlamıştır. Öte taraftan ciddi trombozlarda ligasyon yöntemine devam edilmiş ancak IVC ligasyonu yüksek mortalitesi nedeniyle yerini sonradan geçici metal ve plastik kliplere

ve emilebilir katgütten plikasyon (kırımlama) ve vena kavayı trombusun geçemeyeceği küçük kanalcıklara dönüştüren kompartmanlaştırma yöntemlerine (Resim 1) bırakmıştır. Ancak vena kava akım dinamiklerindeki bozulma nedeniyle bu yöntemler de yeterli çözüm üretemeyince 1958'de De Weese ilk endoluminal filtre (harpgrif filtresi; Resim 1) uygulamasını gerçekleştirmiştir. Böylece akış dinamiği etkilenmeden trombus geçişinin bloke edilmesi başarılmıştır. Bu yöntemin dezavantajı ise cerrahi girişim (venotomy) ve genel anestezi gereksinimi olmuştur. İlk geçici (çıkarılabilir) venöz filtre ise bir şemsiye tipi kateter olup, Eichelter tarafından 1968'de femoral vene yerleştirilmiştir. Daha sonra 1981'de Greenfield, venotomi gerektirmeyen ilk perkütan filtreyi kullanıma sunmuş ve tüm bu süreç içerisinde filtre kullanımı medikal tedaviye alternatif olarak gelişmiştir. 1998'de PREPİC çalışmasıyla filtre uygulamasının medikal tedaviye ek bir avantaj sağlamadığı ve filtre takılanlarda tromboz oranının yüksek bulunması, filtre kullanımının sınırlanmasına ve daha uygun endikasyonların belirlenmesine neden olmuştur.

### Filtre Kullanım Endikasyonları

Yaygın kabul gören endikasyonlar Tablo 1'de belirtilmiştir. Mutlak endikasyonlar DVT veya PE olan olgularda antikoagülasyona bağlı komplikasyon yada yetersiz yanıt olması (antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan PE) veya antikoagülanlara mutlak kontren-

**Tablo 1. Vena kava filtre endikasyonları.**

#### 1. VTE olgularında Vena Kava Filtreleri Klasik Endikasyonları

- Antikoagülanlara kontrendikasyon
- Antikoagülanlara bağlı komplikasyon
- Antikoagülanlara yetersiz tedavi cevabı
- Antikoagülan tedavi sırasında progresyon veya emboli atakları (yayılma bulguları)

#### 2. VTE olgularında Vena Kava Filtreleri Genişletilmiş Endikasyonları

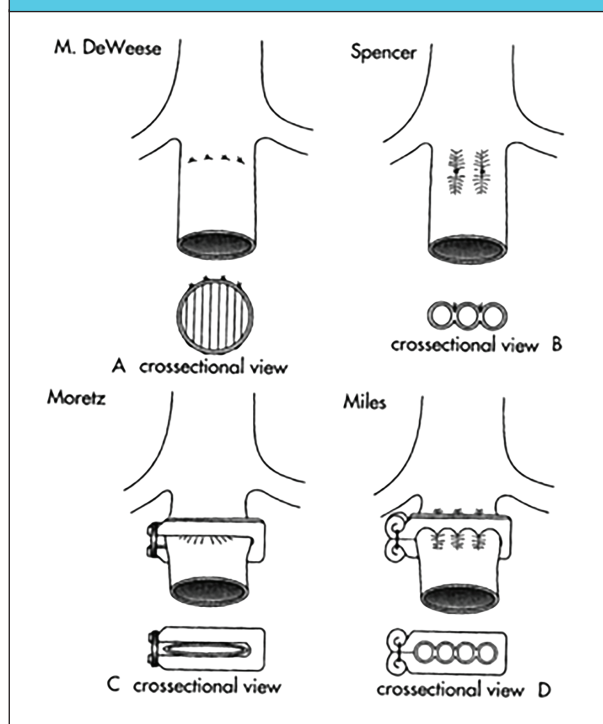
- İliokaval lokalizasyondaki veya büyük serbest proksimal DVT olguları
- Antikoagülan ilaçlara erişim veya tedavi devamlılığını sağlama veya tedavi uyumu sorunu
- Antikoagülan kullanımında yüksek komplikasyon riski
- Masif pulmoner emboli hastalarında devam eden ve gelecekte PE riski oluşturan rezidu DVT
- Tromboendarterektomi uygulanmış kronik DVT olguları
- İliokaval DVT olgularında tromboliz amaçlı
- Kardiyopulmoner fonksiyonları sınırlı VTE olguları
- Rekürren PE olgularında VCI yerleşimli eski filtrenin işlevsiz kalması

#### 3. VTE olmayan Olgulardaki Endikasyonlar

- VTE riski yüksek travma hastaları
- VTE riski yüksek cerrahi girişim

VTE: Venöz tromboemboli, DVT: Derin ven Trombozu, PE: Pulmoner emboli, VCI: Vena kava inferior.

**Resim 1. Vena kava klips ve filtrelerinin ilk modelleri.**



dikasyon bulunmasıdır. Olası diğer endikasyonlar tartışmalıdır. Gün geçtikçe kullanımı artan ve başlangıçta VTE olgularına uygulanan vena kava filtreleri, zamanla VTE riski olan olgularda (özellikle travma hastalarında) profilaktik kullanıma kadar gittikçe genişleyen bir endikasyon yelpazesine sahiptir. Filtre kullanımının klinik belirleyicileri başvuru sırasındaki akut kanamalar (od oranı [OR] 3.4, %95 CI 3.2-3.6), majör operasyon (OR 3.4, %95 CI 3.3-3.5), metastatik kanser varlığı (OR 1.7, %95 CI 1.6-1.8) ve kliniği ciddi hastalık (OR 2.5, %95 CI 2.3-2.7) bulunmasıdır.

Endikasyonlardaki çeşitlilik, rehberlerdeki farklılıklardan veya bunların bireysel yorumlanmasıyla ilgilidir. Örneğin; yüksek riskli hastalarda profilaktik IVC filtresini, Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) kılavuzları önerirken, American College of Chest Physicians (ACCP) kılavuzları önermemektedir. Kılavuzlara

uyum hususunda da farklılıklar vardır. ACCP ve Society of Interventional Radiology (SIR) klavuzlarına uyumun araştırıldığı retrospektif bir derlemede ACCP klavuzlarına uyum, girişimsel radyologlarda %43.5, damar cerrahlarında %39.9 ve girişimsel kardiyologlarda %33.3 bulunurken daha az kısıtlayıcı olan SIR kurallarına uygunluk, yaklaşık %80'lerde saptanmıştır.

Profilaktik filtre kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Yedi yıllık bir çalışmada profilaktik filtre kullanımının terapötik filtre kullanımıyla karşılaştırıldığında %42'ye karşın %157 oranda daha çok arttığı saptanmıştır. Profilaktik filtre yerleştirmedeki artış, geçici olması gereken bu filtrelerin çıkarılma oranlarının yetersiz olması ve çeşitli komplikasyonlar nedeniyle ABD'de FDA tarafından yapılan uyarılar sonrasında filtre uygulamaları 2010 yılında yüzbinde 55.1 iken, 2014 yılında yüzbinde 39.1'e gerilemiştir.

### Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyon sadece inferior vena kavaya uygun bir giriş yolunun bulunamamasıdır. Relatif kontrendikasyonlar ise vena kava inferior çapının 15 mm altında olması, vena kavada total veya kronik tromboz, bakteriyemi veya sepsistir.

### Filtre Tipleri

Piyasada çeşitli firmalarca değişik malzemelerden üretilen, farklı vena kava çaplarına uygun, farklı iç çap, ebat ve şekil yapılarına sahip bir çok geçici ve kalıcı filtre tipleri mevcut olup, Tablo 2'de detaylı sunulmuştur.

**a. Kalıcı filtreler.** Vena kava çapına uygun farklı çap, tasarım ve malzeme özelliklerine göre dizayn edilmiş çok çeşitli filtre türleri vardır (Tablo 2, Resim 2). Çoğu filtre 30 mm altı çapa uygun üretilmiştir. Vena kava çapı 30 mm üzeri için TrapEase ve 40 mm üzeri için Birds'Nest tipi filtreler üretilmiştir. Büyük çaplı vena kava inferior olgularında bu filtrelere alternatif yöntem olarak her iki

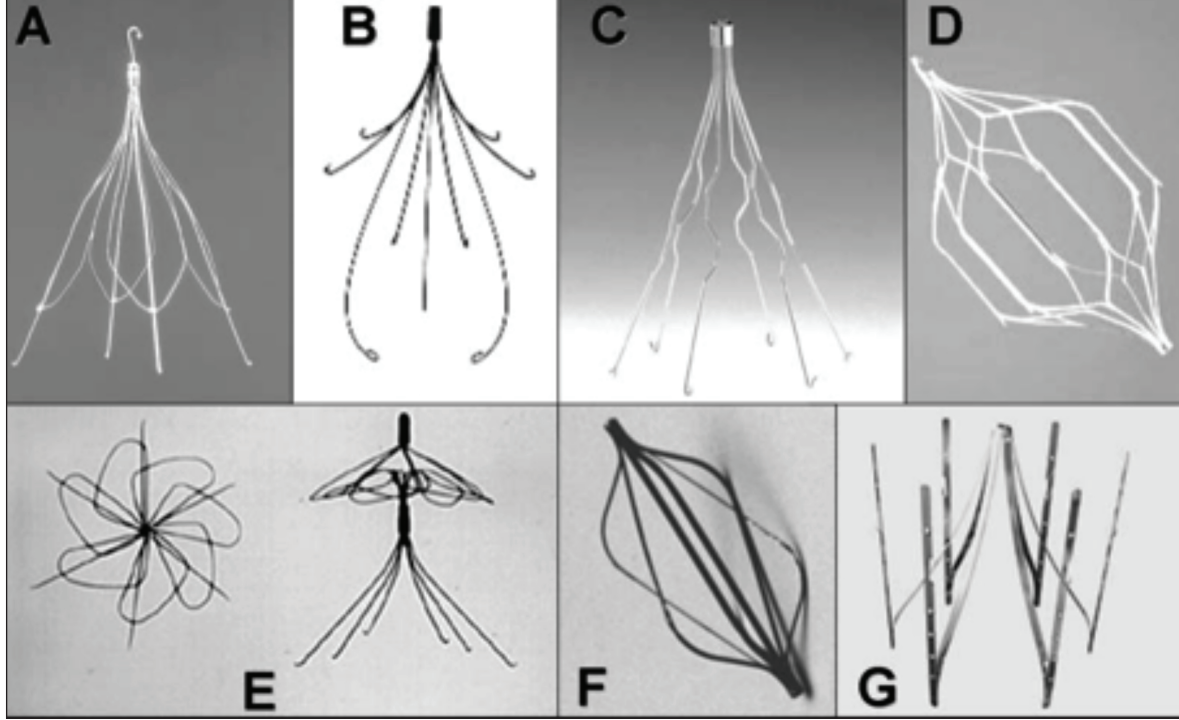
Tablo 2. Vena kava filtre tip ve özellikleri.

A. Opsiyonel (Geçici veya Kalıcı) Filtreler							
Tip (Marka)	Denali	OptEase	Gunther	Cook celect	Option	ALN	VenaTech convertible
Çap (max VCI çapı) (mm)	28	30	30	30	30	32	28
Üretici	Bard	Cordis	Cook	Cook	Argon	ALN	B.Braun
İç çapı (Fr)	8.4	6	8.5	7 ve 8.5	6.5	7	12.9
Yerleştirme yeri	Juguler Femoral Subclavian	Juguler Femoral Antecubital	Juguler Femoral	Juguler Femoral	Juguler Femoral	Juguler Femoral	Juguler Femoral
Üretildiği madde	Nikel Titan-yum	Elgiloy	Conichrome	Conichrome	Nitinol	Paslanmaz çelik	Cobalt Chromium
B. Kalıcı Filtreler							
Tip (Marka)	Birds Nest	Simon Nitinol	TrapEase	VenaTech LGM	VenaTech LP		
Çap (max VCI çapı) (mm)	40	28	30	28	28		
Üretici	Cook	Bard	Cordis	B.Braun	B.Braun		
İç çapı (Fr)	12	9	6	12	9		
Yerleştirme yeri	Juguler Femoral	Juguler Femoral Subclavian	Juguler Femoral Antecubital	Juguler Femoral	Juguler Femoral		
Üretildiği madde	Paslanmaz çelik	Nitinol	Elgiloy	Phynox	Phynox		

Fr: French, 1 Fr= 1/3 mm, Elgiloy ve Conichrome: Farklı oranlarda Kobalt-Krom-Nikel-Molibden-Demir karışımı.



Resim 2. Vena kava filtrelerinin güncel örnekleri: A. Gunther Tulip (Cook ); B. ALN (Implants Chirurgicaux); C. Greenfield (Boston Scientific Corporation); D. Optease (Cordis Endovascular); E. Simon Nitinol (Bard Peripheral Vascular); F. Antheor (Technologie edicale); G. Vena tech LGM (B. Braun).



common-iliac venlere birden geçici filtre yerleştirmek alternatif bir yöntemdir.

**b. Geçici (çıkartılabilir) filtreler:** DVT ve PE riskinin yüksek ancak geçici olarak bulunduğu olgularda (örneğin; travma hastalarında) profilaktik olarak kullanılan, çoğu 30 mm çapı altındaki vena kava boyutlarına uygun bir dizi profilaktik filtre üretilmiştir (Tablo 2, Resim 2). Profilaktik filtre yerleşiminin mortalite üzerinde bir etkisi olmadığı görülmekle birlikte, profilaksi ihtiyacının kalması durumunda filtrenin zamanında çıkarılması gerekir, çünkü kullanıma devam edilmesi derin ven trombozu ve diğer komplikasyonlar için artan risk ile ilişkilidir.

#### Filtrenin Takılması

Filtre endikasyonu olan hastalarda işlem öncesi venöz anatomi ve filtre seçiminde %18 oranında değişikliğe gitmeye neden olan ve %5-15 oranlarında görülebilen anatomik varyasyon ve olası anomalilerin tesbiti amacıyla BT veya batin/pelvik MR ile ön değerlendirme yapılır. Olası striktür ve yapısal anomaliler, filtre yerleşimini kolaylaştırmak için bazen balon dilatasyonu veya stent gerektirebilir. Süperior vena kavada anomaliler daha sıktır.

İşlem öncesi koagülasyon parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren rutin laboratuvar tetkikleri yapılır. Antibiyotik profilaksisi gerekmez, ancak in-

feksiyonu olan hastada enfeksiyon tedavisine devam edilir. Kılavuz niteliğindeki Vena Kava Venogramı (Vena Kavogram), VCI çapı, anomalileri ve içerde trombus varlığını saptamak açısından en son yapılan radyolojik tetkiktir. Ancak bazı merkezlerde bilateral iliak ve femoral venlere de rutin US yapılır.

Filtre yerleştirme işlemi anjiyografi ünitesinde floroskopi eşliğinde veya yatakbaşı transabdominal veya intravasküler US kullanılarak yapılabilir. Her iki şekilde de başarı oranı yüksektir. Obez hastalarda transabdominal US önerilmez. Giriş yeri çoğu zaman femoral veya internal juguler vendir. Femoral ven, özellikle de VCI'ye daha düz ilerleyerek giren sağ femoral ven girişi genelde tercih edilir. Bazı yerlerde işlem öncesi pıhtı olmadığını görmek için iliofemoral kontrast görüntüleme tercih edilir. İnternal juguler yol tercih edildiğinde pnömotoraks ve atriumdan geçerken aritmi riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Filtre yerleştirilmesinin ardından, kılıf çıkarılır ve hemostaz sağlanana kadar erişim bölgesine basınç uygulanır. Süperior vena kava filtreleri ile ilgili deneyim daha azdır. Genellikle üst ekstremitelerin derin ven trombozlarında kullanılır ama rutin değildir. İşlem sonrasında hastalar en az dört saat gözetim altında tutulmalıdır.

### Filtrenin Çıkarılması

Geçici filtrelerin çıkarılma işleminin başarısı filtre takıldıktan sonra geçen süreyle ilişkilidir. Süre uzadıkça epitelizasyon gelişir ve bu nedenle sakıncalı bile olabilir. Sistematik bir derlemede 6834 olgunun sadece %34'ünde filtre çıkartıldığı saptanmıştır. Başarısızlık oranı %20 civarındadır. Hastaların takipten çıkarılması planlı bir medikal takibin yapılmaması, eğitim, emboli riskinin devam etmesi gibi bir çok farklı durumlar filtre çıkarılması önündeki engellerdir. Gömülü, tromboze, aşırı doku infiltrasyonuna uğramış filtrelerin çıkarılması özel çaba ve teknik deneyim (balon, excimer lazer kılıfı kullanılması gibi) gerektirir. Kompilasyon ihtimali yüksekse yerinde bırakılması tercih edilmelidir.

### Komplikasyonları

Giriş sırasında giriş yerinde infeksiyon, hemoraji, hematoma, hava embolisi, kontrast madde extravazasyonu, yerleştirdikten sonra (vena kava çapı büyük olgularda) vena kava içinde yer değiştirme, kalp veya akciğere migrasyon, filtre fraktürü, damar perforasyonu, venöz daralmaya bağlı kan akımında düşüş, kaval tromboz ve okluzyon ve buna sekonder olarak da rekürren PE, filtre çıkarıldıktan sonra implant bölgesinde stenoz gibi bir çok komplikasyonlar görülebilir. Genel olarak geçici filtrelerin komplikasyon oranları daha yüksektir.

Filtreler pulmoner vasküler yatağı koruma amaçlı olup, trombotik yatkınlığı azaltıcı bir etkileri yoktur. Hastaların %40'ında filtre yerleştirme bölgesinde tromboz görülür. Antikoagülan kontrendikasyonu nedeniyle filtre kullanılan olgularda DVT daha az sıklıkta (%2-4) görülür. Antikoagülan kontrendikasyonu olmayan 80 binden fazla olguyu içeren bir derlemede filtre takılanlarda takılmayanlara göre DVT insidansında artış (%3.7'e karşı %5.4), ancak 30 günlük mortalitede azalma (%11.5'e karşı %9.5) saptanmış, 90 günlük mortaliteye benzer görülmüştür.

Inferior vena kava trombozu ve DVT riskinin artmasına karşın filtreye rağmen küçük akciğer embolileri (%2-4) bildirilmişse de bu durum olağan bir sıklıkta değildir.

Antikoagülasyonun kullanılabilirdiği ve kontrendike olmadığı durumlarda sadece antikoagülan alan grupla karşılaştırıldığında PE daha sık (antikoagülasyon grubunda %1.5 iken, filtre + antikoagülasyon grubunda %3.5) görülmesi nedeniyle bu olgularda profilaktik filtre kullanımı terkedilmiştir. Filtre göçü, erozyon, kırılma-IVC filtre yerleşiminin diğer geç komplikasyonları vaka düzeyinde nadirdir.

Filtre takılmasına bağlı mortalite oldukça düşük (%0.12) bildirilmiştir. Ancak takipte kalıcı filtre takılı olgularda üç yıllık mortalite %50 düzeylerine kadar varmaktadır. Vena kava filtrelerinin ülkemizde kullanımı ve deneyimiyle ilgili ulusal literatürümüz çoğunlukla olgu düzeyindeki çalışmalardır.

### KAYNAKLAR

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692-9. Epub 2007/03/21. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x. PubMed PMID: 17367492.
2. Dexter L. The chair and venous thrombosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1973;84:1-15. Epub 1973/01/01. PubMed PMID: 4580827; PubMed Central PMCID: PMC2441306.
3. Mannucci P. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis.* 2002;32(5-6):209-12.
4. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology.* 2008;143(2):180-90.
5. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British journal of haematology.* 2008;141:757-63.
6. Adams JT, DeWeese JA. Creation of the Adams-DeWeese inferior vena cava clip. *Journal of vascular surgery.* 2011;53(6):1745-7.
7. Dale WA, Pualwan F, Bauer FM. Ligation of the inferior vena cava with absorbable gut. *Surg Gynecol Obstet.* 1956;102(5):517-30. Epub 1956/05/01. PubMed PMID: 13311738.
8. Gardner AM, Harse HR. A self-releasing inferior vena caval clip. *Lancet.* 1967;1(7486):368. Epub 1967/02/08. doi: 10.1016/s0140-6736(67)92902-9. PubMed PMID: 4163884.

9. Ravitch MM, Snodgrass E, McEnany T, Rivarola A. Compartmentation of the vena cava with the mechanical stapler. *Surg Gynecol Obstet.* 1966;122(3):561-6. Epub 1966/03/01. PubMed PMID: 5908667.
10. DeWeese JA. Treatment of venous disease--the innovators. *J Vasc Surg.* 1994;20(5):675-83. Epub 1994/11/01. PubMed PMID: 7966801.
11. Eichelter P, Schenk WG, Jr. Prophylaxis of pulmonary embolism. A new experimental approach with initial results. *Arch Surg.* 1968;97(2):348-56. Epub 1968/08/01. doi: 10.1001/archsurg.1968.01340020212026. PubMed PMID: 5657439.
12. Greenfield LJ. Historical reminiscence: origin of the Greenfield filter. *Am Surg.* 2010;76(12):1319-20. Epub 2011/01/27. PubMed PMID: 21265342.
13. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338(7):409-15. Epub 1998/02/12. doi: 10.1056/nejm199802123380701. PubMed PMID: 9459643.
14. DeYoung E, Minocha J. Inferior Vena Cava Filters: Guidelines, Best Practice, and Expanding Indications. *Semin Intervent Radiol.* 2016;33(2):65-70. Epub 2016/06/02. doi: 10.1055/s-0036-1581088. PubMed PMID: 27247472; PubMed Central PMCID: PMC4862857.
15. Spencer FA, Bates SM, Goldberg RJ, Lessard D, Emery C, Glushchenko A, et al. A population-based study of inferior vena cava filters in patients with acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1456-62. Epub 2010/09/15. doi: 10.1001/archinternmed.2010.272. PubMed PMID: 20837832; PubMed Central PMCID: PMC3691870.
16. Duszak R, Jr., Parker L, Levin DC, Rao VM. Placement and removal of inferior vena cava filters: national trends in the medicare population. *J Am Coll Radiol.* 2011;8(7):483-9. Epub 2011/07/05. doi: 10.1016/j.jacr.2010.12.021. PubMed PMID: 21723485.
17. Turner TE, Saeed MJ, Novak E, Brown DL. Association of Inferior Vena Cava Filter Placement for Venous Thromboembolic Disease and a Contraindication to Anticoagulation With 30-Day Mortality. *JAMA Netw Open.* 2018;1(3):e180452. Epub 2019/01/16. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0452. PubMed PMID: 30646021; PubMed Central PMCID: PMC6324296.
18. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg.* 2004;240(3):490-6; discussion 6-8. Epub 2004/08/21. doi: 10.1097/01.sla.0000137138.40116.6c. PubMed PMID: 15319720; PubMed Central PMCID: PMC1356439.
19. Ozturk C, Ganiyusufoglu K, Alanay A, Aydogan M, Onat L, Hamzaoglu A. Efficacy of prophylactic placement of inferior vena cava filter in patients undergoing spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(20):1893-6. Epub 2010/08/31. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e91dad. PubMed PMID: 20802386.
20. Meisner RJ, Labropoulos N, Gasparis AP, Lampl J, Xu M, Tassiopoulos AK. Review of indications and practices of vena caval filters at a large university hospital. *Vasc Endovascular Surg.* 2012;46(1):21-5. Epub 2011/12/14. doi: 10.1177/1538574411422274. PubMed PMID: 22156155.
21. Knudson MM. Hospital-specific risk factors for filter fever. *JAMA Surg.* 2013;148(7):687-8. Epub 2013/05/24. doi: 10.1001/jamasurg.2013.2286. PubMed PMID: 23700187.
22. Placement of vena cava filters and their complications [Internet]. 2019. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/placement-of-vena-cava-filters-and-their-complications?search=vena%20cava%20filters&source=search\\_result&selectedTitle=1~53&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/placement-of-vena-cava-filters-and-their-complications?search=vena%20cava%20filters&source=search_result&selectedTitle=1~53&usage_type=default&display_rank=1).
23. Cina A, Masselli G, Stasi CD, Natale L, Cotroneo A, Cina G, et al. Computed tomography imaging of vena cava filter complications: a pictorial review. *Acta Radiologica.* 2006;47(2):135-44.
24. Pais SO, Tobin KD, Austin CB, Queral L. Percutaneous insertion of the Greenfield inferior vena cava filter: experience with ninety-six patients. *J Vasc Surg.* 1988;8(4):460-4. Epub 1988/10/01. PubMed PMID: 3172383.
25. Meltzer AJ, Graham A, Kim JH, Connolly PH, Karwowski JK, Bush HL, et al. Clinical, demographic, and medicolegal factors associated with geographic variation in inferior vena cava filter utilization: an interstate analysis. *Surgery.* 2013;153(5):683-8. Epub 2013/01/12. doi: 10.1016/j.surg.2012.11.005. PubMed PMID: 23305597.
26. Morales JP, Li X, Irony TZ, Ibrahim NG, Moynahan M, Cavanaugh KJ, Jr. Decision analysis of retrievable inferior vena cava filters in patients without pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1(4):376-84. Epub 2013/10/01. doi: 10.1016/j.jvsv.2013.04.005. PubMed PMID: 26992759.

27. Ascer E, Gennaro M, Lorensen E, Pollina RM. Superior vena caval Greenfield filters: indications, techniques, and results. *J Vasc Surg.* 1996;23(3):498-503. Epub 1996/03/01. PubMed PMID: 8601894.
28. Garcia-Godoy F, Collins T, Sacks D, Vasas S, Sarani B. Retrieval of inferior vena cava filters after prolonged indwelling time. *Arch Intern Med.* 2011;171(21):1953-5. Epub 2011/11/30. doi: 10.1001/archinternmed.2011.526. PubMed PMID: 22123810.
29. Imberti D, Bianchi M, Farina A, Siragusa S, Silingardi M, Ageno W. Clinical experience with retrievable vena cava filters: results of a prospective observational multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1370-5. Epub 2005/06/28. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01448.x. PubMed PMID: 15978093.
30. Joels CS, Sing RF, Heniford BT. Complications of inferior vena cava filters. *Am Surg.* 2003;69(8):654-9. Epub 2003/09/05. PubMed PMID: 12953821.
31. Usoh F, Hingorani A, Ascher E, Shiferson A, Tran V, Marks N, et al. Long-term follow-up for superior vena cava filter placement. *Ann Vasc Surg.* 2009;23(3):350-4. Epub 2008/09/24. doi: 10.1016/j.avsg.2008.08.012. PubMed PMID: 18809292.
32. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval Penetration by Inferior Vena Cava Filters: A Systematic Literature Review of Clinical Significance and Management. *Circulation.* 2015;132(10):944-52. Epub 2015/07/15. doi: 10.1161/circulationaha.115.016468. PubMed PMID: 26169756.
33. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2006;18(2):187-8. Epub 2006/10/25. doi: 10.1177/1531003506290863. PubMed PMID: 17060242.
34. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med.* 1992;152(10):1985-94. Epub 1992/10/01. PubMed PMID: 1417371.
35. Ravi S, Yalamanchili HB, Zarich S. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med.* 2013;126(1):e21. Epub 2012/12/25. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.035. PubMed PMID: 23260512.
36. Stavropoulos SW, Chen JX, Sing RF, Elmasri F, Silver MJ, Powell A, et al. Analysis of the Final DENALI Trial Data: A Prospective, Multicenter Study of the Denali Inferior Vena Cava Filter. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(10):1531-8.e1. Epub 2016/08/30. doi: 10.1016/j.jvir.2016.06.028. PubMed PMID: 27569678.
37. Almestady R, Spain J, Bayona-Molano Mdel P, Wang W. Iatrogenic migration of VenaTech LP IVC filter to superior vena cava secondary to guidewire entrapment: case report and review of literature. *Vasc Endovascular Surg.* 2013;47(1):48-50. Epub 2012/12/04. doi: 10.1177/1538574412467861. PubMed PMID: 23203598.
38. Blebea J, Wilson R, Waybill P, Neumyer MM, Blebea JS, Anderson KM, et al. Deep venous thrombosis after percutaneous insertion of vena caval filters. *J Vasc Surg.* 1999;30(5):821-8. Epub 1999/11/05. PubMed PMID: 10550179.
39. Trerotola SO, Stavropoulos SW. Management of Fractured Inferior Vena Cava Filters: Outcomes by Fragment Location. *Radiology.* 2017;284(3):887-96. Epub 2017/04/20. doi: 10.1148/radiol.2017162005. PubMed PMID: 28421970.
40. Kurtoğlu M, Aydın E, Necefli A, Güloğlu R, Poyanlı A. Pulmoner Emboli Riskini Önlemede Inferior Vena Cava Filtresi Uygulamalarımız. 2001.
41. Guzelkucuk U, Duman I, Tekin L, Yilmaz B, Tan AK. Prophylaxis of pulmonary embolism with inferior vena cava filter in a patient with tetraplegia in chronic stage/Tetraplejik bir hastada kronik donemde pulmoner emboli profilaksisinde vena cava inferior filtresi. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2013; 59(2): 167-9.



Doç. Dr. Halide Nur ÜRER

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

# Granülomatöz Akciğer Hastalıklarının Ayırıcı Tanısında Patoloji

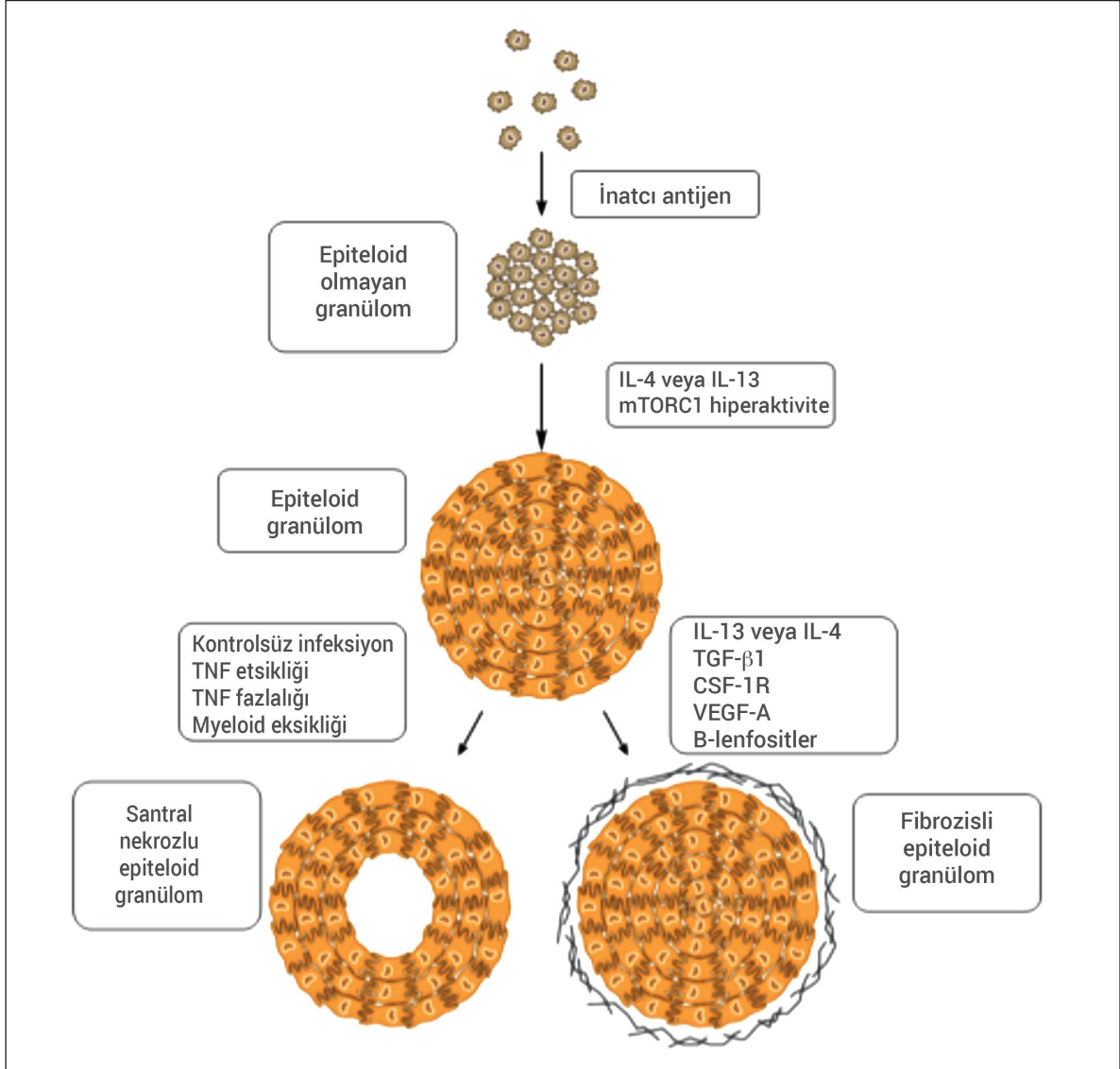
Granülom ilk kez 150 yıl önce akciğerde tüberkülozla tanımlanmıştır. Daha sonra infeksiyon ve infeksiyon dışı çeşitli inflamatuvar hastalıklarda aynı lezyon saptandı.

Cerrahi patolojide granülomlar en sık akciğer, lenf nodu, kutanöz ve subkutanöz dokuda bulunur. Sistematik patolojik değerlendirmeyle lezyona sebep olan hastalık araştırılır.

## Patogenez ve Morfoloji

Granülom inatçı antijenik uyarıyla başlayan dinamik bir süreçtir (Şekil 1). Başlangıçta henüz epiteloïd transformasyona uğramamış histiosit topluluğu epiteloïd olmayan granülom ya da diğer değişle gevşek granülom yapısı gelişir. İnterlökin (IL) 4 (veya IL 13) uyarımı, mTORC1 sinyal yolağında kronik uyarı sonucu epiteloïd transformasyon gelişir. Bu hücreler normal histiositlerden ultrasütrüktüel ve histolojik olarak farklıdır. Sitoplazmaları daha geniştir ve daha fazla sitoplazmik organel içerir. Diğer hücrelere tutunmalarını sağlayan ince parmaklı uzantılar fermuara benzer. Epiteloïd histiositlerin fagositik, mikrobiyal ve sekretuar kapasiteleri artmıştır. Matür bir granülomda ilerleyen dönemde fibrozis, nekroz veya her iki değişiklik birlikte gelişebilir. Fibrozis gelişimde tümör büyüme faktörü (TGF)- $\beta$ 1 veya IL-13 (veya IL-4) rol oynar. Diğer

Şekil 1. Granülom gelişme sürecinde morfolojik değişiklikler ve rol oynayan faktörler (IL-İnterlökin, TNF-Tümör nekroz faktörü, TGF-Tümör büyüme faktörü, CSF-Koloni uyarı faktörü, VEGF-Vasküler epitelyal büyüme faktörü) (Pagan AJ, Ramakrishnan L. Annu Rev Immunol 2018; 36(1) modifiye edildi).

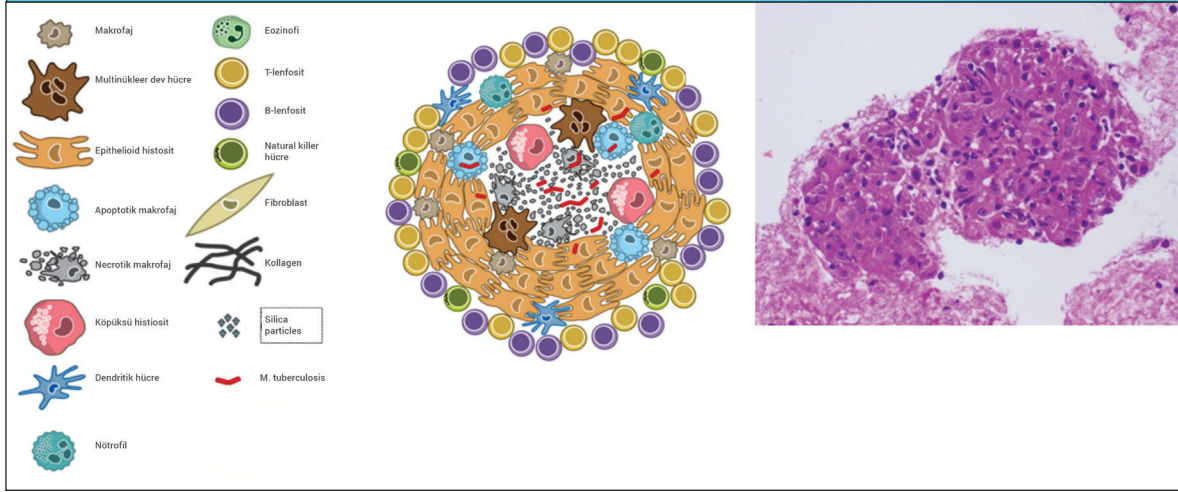


tarafından nekroz gelişiminde koloni uyarı faktörü (CSF)-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-A sinyali ve B lenfositler etkindir. Nekroz aktif tüberkülozda yetersiz infeksiyon kontrolünden kaynaklanır. Bu durum yetersiz veya aşırı tümör nekroz faktörü veya myeloid yetersizliğinde ortaya çıkar.

Granülom çeşitli hücre ve partiküllerin bir arada toplanmasıyla oluşan lezyondur (Şekil 2a,b). Temel hücre epiteloid histiosittir. İnterdijital membranöz uzantılarla birbirine tutunan hücreler yuvarlak, oval şekilde koheziv hücre topluluğu oluşturur. Bu hücrelerin sitoplazmalarının birleşmesiyle üç ya da daha fazla nükleuslu dev hücreler oluşur. Tanımlayan bilim insanı Lang-

hans ismiyle adlandırılır. Granülom için tipik olmasına rağmen tanı için zorunlu değildir. T-lenfosit subgruplarından efektör CD4+ polarize Th1 (tüberküloid granülom), Th2 (şistozom granülomu), Th17, sitotoksik CD8+ daha az B-lenfositler santralden uzakta periferik yerleşirler. Bazen lenfositlerden oluşan dış halka bulunur. Granülomun santralinde apoptotik, nekrotik histiositler, nadir nötrofiller, eozinofiller, dentritik hücreler yerleşir. Lezyonun yaşlanması inflamatuvar uyarının bozulmasıyla olur. TGF-β1, IL-4/IL-13 yolağında fibroblastlar uyarılır, kollajen lifler sentezlenir. Ekstrasellüler matris artışı epiteloid histiositlerde azalma ve giderek kaybolmasıyla sonuçlanır. Başta tüberküloz olmak üzere çeşitli infeksiyon ve infeksiyon dışı granülomda nekroz gelişebilir. TNF regülasyonunda bozulma, makrofajlarda bakteri aşırı proliferasyonu ya da postapoptotik yolda makro-

**Şekil 2A. Granülom ve hücresel elemanların diyagramı. 2B. Endonroşial ultrason iğne aspirasyonunda nekrozlaşmayan granülom. (Şekil 2A. Pagan AJ, Ramakrishnan L. Annu Rev Immunol 2018; 36(1) modifiye edildi).**



fajların fagosite edilememesi nedenler arasındadır. Mikobakteriyel tüberkülozda nekroz sadece nekrotik hücre artıklarından oluşur. Oysa atipik mikobakteride nötrofillerden zengin abseleşmeyle karakterize nekroz bulunur. Granülomu oluşturan diğer etkenler (parazit, partiküller, mantar) ışık mikroskopta izlenebilir.

### Granümatöz Hastalıklar

Granülom morfolojisini oluşturan çeşitli hastalıklar vardır. 20. yüzyılın başında orman içinde sanatoryum tedavisinden günümüzde farmakogenetik hedefe evrilmiş tüberküloz, granümatöz hastalıklığın en sık nedenidir. Mikobakteriyel etken dışı infeksiyöz hastalıklar granümatöz lezyonla karakterize tüberküloz taklitçileridir (Tablo 1).

Histopatolojik incelemede kural ilk basamakta etkenin tespit edilmesidir. Herhangi bir ajanın bulunmaması

**Tablo 1. Granülom oluşturan başlıca infeksiyonlar.**

Bakteriyel	Tüberküloz mikobakteri Tüberküloz dışı mikobakteri
Fungal	Aspergillus Histoplazmozis Kriptokokus
Parazitik	Koksidiomikozis Pnömosistis Ekinokokus Dirofilariasis

durumunda ayırıcı tanı amaçlı granülomu oluşturan infeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar irdelenir. Her bir hastalık kendine özgü klinik-histopatolojik bulguya sahiptir (Tablo 2).

Granümlar ekzojen veya endojen ajanlara karşı gelişir. Yabancı cisim tipi granülom olarak

**Tablo 2. İnfeksiyon dışı başlıca granümatöz hastalıklar ve özgün bulguları.**

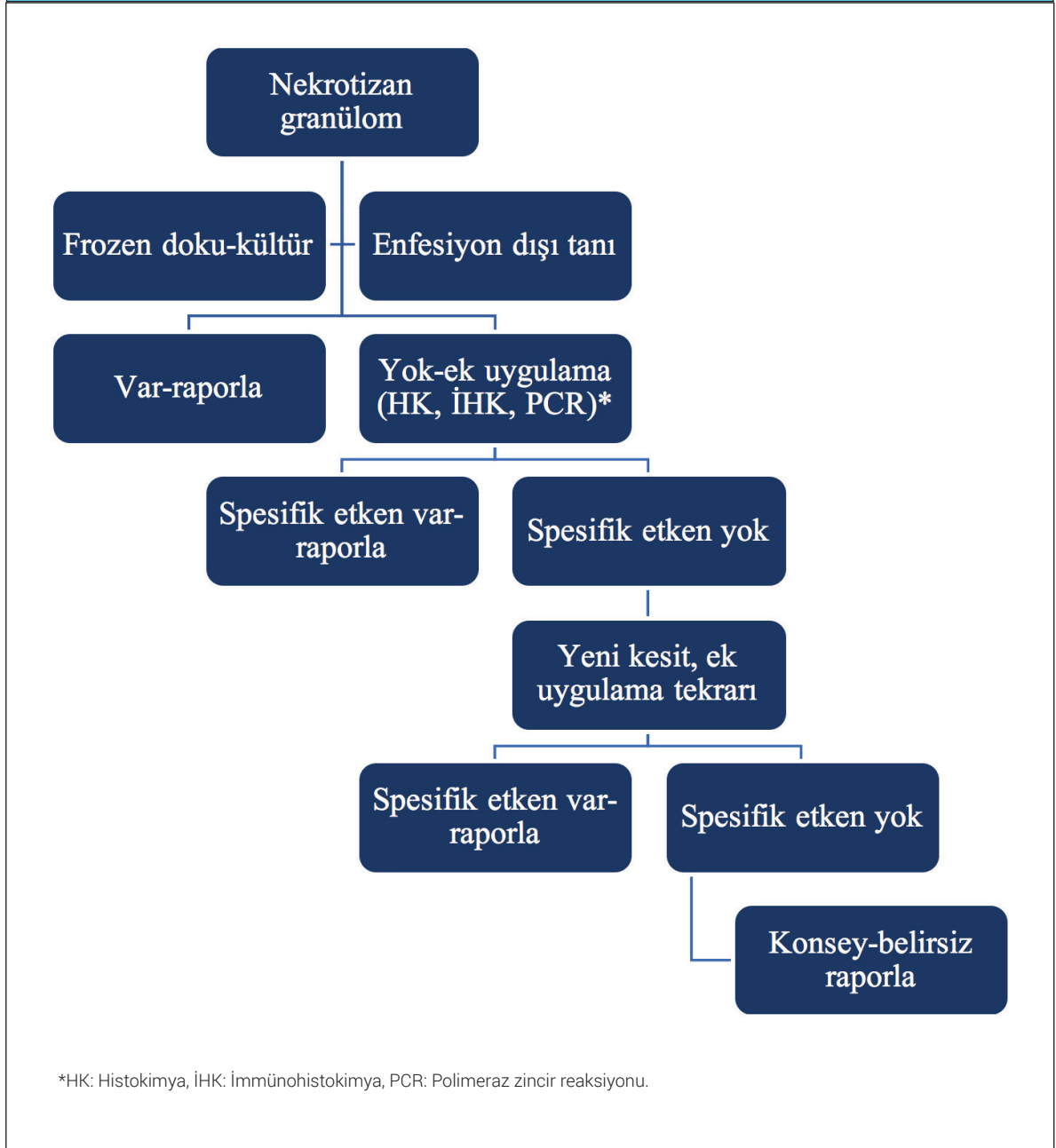
Hastalık	Morfolojik tablo
Sarkoidoz	Nodüler şekilde, iyi sınırlı, nekrozlaşmayan granülom
Hipersensivite pnömonisi	Granülom dışı akciğer parankimi normal
Hot tub akciğer	Küçük, gevşek granülom, izole multinükleer dev hücreler
Granümatöz poliangitis	Bronkosentrik interstisyel pnömoni
(Weneger vaskülit)	Bronşiol lümeninde gevşek granümlar
Eozinofilik granümatöz polianjitis (Churg-Strauss hastalığı)	Kirli, süpüratif granümlar, jeografik nekroz, nekrotizan granümatöz vaskülit
Aspirasyon pnömonisi	Eozinofilik pnömoni, eozinofilik vaskülit, granülom
Talkozis	Yabancı cisim içeren granülom
Romatoid artrit	Kristaloid toz içeren yabancı cisim tipi granülom
Berilyosis	Subplevral nekrotizan granülom
	Sarkoid tipi iyi sınırlı granümlar

Nava A. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 667-90 modifiye edildi.

Tablo 3. Nekrotizan granülomda lezyonların dağılımı.			
Lezyon	İnfeksiyon granülom (%)	Sebebi bilinmeyen (%)	İnfarkt (%)
Jeografik nekroz	23-30	18-31	35
Kirli nekroz	8	11-36	52
Koagülatif nekroz	13	14	100
Vasküler inflamasyon (granülom dahil)	36-59	33-41	56
Nekrotizan vaskülit	0	0	0
Tromboemboli	0	0	100
Lenfatik trasede granülom	8	11	D

D: Değerlendirilemedi Aubry MC. Modern Pathology (2012) 25, 31-8.

Şekil 3.





adlandırılan lezyon genelde multinükleer dev hücreden oluşur ve sitoplazma etkeni içerir. Bir reaksiyon olarak gelişen tümöre komşu parankimde granülomlar ise sarkoid benzeri olarak isimlendirilir. Bunların birer reaksiyon mu yoksa tümör tarafından başlatılan sarkoidoz mu olduğu tartışmalıdır.

### Ayırıcı Tanı

Yapılan araştırmalar nekrotizan granülomda %50-71 infeksiyon, %3-13 granülatöz poliangitis, hyalinize granülom gibi infeksiyon dışı nedenler, %26-39 oranında ise klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak sebebi saptanamayan hastalık olduğu bildirmektedir. Ayırıcı tanı güçlüğünün nedeni farklı hastalıklarda aynı veya birbirine çok benzer lezyon varlığıdır (Tablo 3).

### Basil Tespiti

Nekrotizan granülomda patolojik değerlendirme belirli basamaklar halinde yapılır (Şekil 3). Etyolojide en önemli faktör infeksiyon tespiti için çeşitli yöntemlerin etkinliğidir.

Konvansiyonel klasik yol bir histokimyasal boya olan Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) basit, ucuz, hızlı ve uygu-

laması kolaydır. Gümüşleme Grocott Methamine daha az spesifik boyadır. Mikroskopun 40 büyütme objektifi ile taranarak basil aranır. Epiteloid histiosit, Langhans hücresinde intrasitoplazmik veya nekroz periferinde basil bulunur. Mavi-yeşil zeminde kısa, düz veya hafif kıvrık aside dirençli olmasından dolayı parlak kırmızı çubuklar halinde görülür. Diğer yöntemler immünohistokimyasal boyama ve polimeraz zincir reaksiyon (PCR) tabanlı moleküler testlerdir. Son yıllara klinik şüphe ve patoloji bulguları birlikte olduğunda PCR tabanlı test seçimi tercih edilmektedir. Mikobakteri tespitinde yüksek başarılı sonuç nedeniyle PCR yöntemi patoloji değerlendirmesinde tamamlayıcı bir uygulama haline gelmiştir.

Sonuçta granülatöz hastalıklar klinik bulguların ve destekleyici testleri birlikte değerlendirmeyi gerektiren patoloji sürecidir. Başta infeksiyon olmak üzere infeksiyon dışı çok çeşitli hastalıkların granülatözle isimlendirilen aynı morfolojik lezyona sahip olduğu dikkate alınmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Pagán AJ, Ramakrishnan L. The Formation and Function of Granulomas. *Annu Rev Immunol* 2018;36(1): 639-55. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100022.
2. Nava A, Orozco-Barocio G. Granulomatous lung disease an approach to the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:667-90. doi:10.1043/1543-2165-134.5.667.
3. Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: Clues and pitfalls. *Eur Respir Rev* 2017;26(145):1-16. doi:10.1183/16000617.0012-2017.
4. Aubry MC. Necrotizing granulomatous inflammation: What does it mean if your special stains are negative? *Mod Pathol* 2012;25(S1):31-8. doi:10.1038/modpathol.2011.155.
5. Miller K, Harrington SM, Procop GW. Acid-fast smear and histopathology results provide guidance for the appropriate use of broad-range polymerase chain reaction and sequencing for mycobacteria. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(8):1020-3. doi:10.5858/arpa.2013-0705-OA.



Doç. Dr. Özlem ORUÇ

SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Palyatif Bakım Ünitesi, İstanbul

## İleri Evre Akciğer Kanserinde Palyatif Bakım

34

**P**alyatif kelimesi Latince'de "örtü" anlamına gelen "pallium" kelimesinden köken almaktadır. Dünya sağlık örgütüne göre Palyatif Bakım: "Yaşamı tehdit eden bir hastalıkla karşı karşıya kalan hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitesinin artırılması, ağrı ve diğer fiziksel, psikososyal, manevi problemlerin kusursuz olarak değerlendirilmesi, tanınması ve tedavisini sağlayan bir yaklaşımdır". Palyatif Bakımın bileşenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Palyatif bakım hastanede yatarak, ayaktan ya da evde uygulanabilir. Sorunlardaki çeşitlilik ve etki eden faktörler nedeniyle palyatif bakım, farklı disiplinler arası iletişim ve koordinasyon, dolayısıyla iyi bir ekip çalışması gerektirir. Bu ekipte ilgili klinisyen hekimler, hemşireler, sosyal hizmet uzmanı, psikolog ve gerektiğinde din görevlisi yer alır. Her hasta için ayrı kişisel değerlendirme yapılması uygun bir yaklaşımdır. Aile odaklı yaklaşım doğrultusunda, palyatif bakım ailenin yas sürecinde de devam eder.

Akciğer kanseri tüm kanserlerin %12'sini oluşturur ve dünyada yıllık yaklaşık 1.4 milyon ölümlle akciğer kanseri, malignitelere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Tanı anında hastaların neredeyse %60'ının radikal tedavi için uygun olmaması nedeniyle; destekleyici ve palyatif tedavi çoğunlukla tercih edilen tek tedavidir. Bu nedenle, akciğer kanseri olan hastaları yöneten klinisyenin; tanı anında hastası ile prognozu ve bakım amaçları hakkında konuşmaya başlaması, hastalığın seyri boyunca devam etmesi ve yaşamın sonuyla karşı karşıya kalan akciğer kanserli hastaların gereksinimlerine aşına ve duyarlı olması gerekir.

Yapılan çalışmalarda palyatif bakımın standart tedavilerle birleştirilmesi ile yaşam kalitesinin arttığı, semptomların iyileştiği ve ayrıca genel sağkalımda artış olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle günümüzde sadece terminal dönemde değil, tanı konur konmaz erken palyatif bakım desteğinin verilmesi kritik öneme haizdir.

**Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre palyatif bakım bileşenleri.****Palyatif Bakım**

- Ağrı ve diğer rahatsız edici semptomlarda rahatlama sağlar.
- Ölümü normal bir süreç olarak görür.
- Ölümü hızlandırma ya da erteleme niyetinde değildir.
- Hasta bakımının psikolojik ve ruhsal yönlerini bütünleştirir.
- Hastaların ölümüne kadar mümkün olduğunca aktif yaşamasına yardımcı olmak için bir destek sistemi sunar.
- Ailesinin hastalık sırasında ve daha sonra yasları ile başa çıkmalarına yardımcı olacak bir destek sistemi sunar.
- Hastaların ve ailelerinin ihtiyaçlarını belirlemek için takım yaklaşımı kullanır.
- Yaşam kalitesini artırır ve hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebilir.
- Hastalığın başlangıcında, kemoterapi veya radyasyon terapisi gibi, ömrünü uzatmak üzere tasarlanan diğer tedavilerle birlikte uygulanır ve rahatsız edici klinik komplikasyonları daha iyi anlamak ve yönetmek için gereken araştırmaları içerir.

Terminal dönemde ortaya çıkan semptomlar arasında halsizlik/yorgunluk ve fonksiyonlarda azalma, anoreksi-kaşeksi sendromu, ağrı, insomnia, konsantrasyon bozukluğu, inkontinans ve diğer genitoüriner sorunlar, bulantı ve gastrointestinal semptomlar (konstipasyon, kusma, diyare), ülserler ve diğer cilt yakınmaları, öksürük, dispne, barsak tıkanıklığı ve santral sinir sistemi sorunları gösterilmiştir. Şekil 1'de en sık görülen semptomların etyolojileri, yönetim seçenekleri ve semptom yönetimiyle oluşan etkiler özetlenmiştir. Bu bölümde daha sık görülen semptomlar irdelenecektir.

Akciğer kanserli hastalarda en sık görülen semptomlar:

- Ağrı,
- Dispne,
- Öksürük,
- Terminal sekresyonlar.

Sık görülen emosyonel ve kognitif sorunlar:

- Üzüntü
- Anksiyete
- Depresyon
- Deliryumdur.

**AĞRI**

İleri evre kanser hastalarında %70'in üzerinde oranlarda orta veya şiddetli derecede ağrı yakınması bildirilmiştir. Ağrı semptomunun kontrol altına alınması büyük önem taşır. Bu semptom sadece hastaya sıkıntı vermekle kalmaz, aile üyeleri arasında da sıkıntı, suçluluk duygusu ve sağlık çalışanlarına karşı öfke duygusu yaratır. Kronik hastalıklarla uğraşan tüm klinisyenler ağrı tedavisindeki temel yaklaşımı bilmelidir. Ağrı tedavisine Nonsteroidal antiinflamatuar (NSAİ) ve asetaminofen gibi opioid olmayanlardan başlamak ve gerektiğinde opioid ve adjuvan ilavesiyle devam etmek gerekir. Yaşamın son döneminde gözlenen ağrının kontrolünde agresif opioid tedavisi ve diğer girişimlerin yapılması konusunda fikir birliği olmasına karşın ne yazık ki tedavi oranları istenenden düşüktür. Dünya Sağlık Örgütü, orta-ağır şiddette kanser ağrısının dünya genelinde, %80 oranında yetersiz tedavi edildiğinin tahmin edildiğini ve global bir sağlık sorunu olduğunu ilan etmiştir.

**Opioidler**

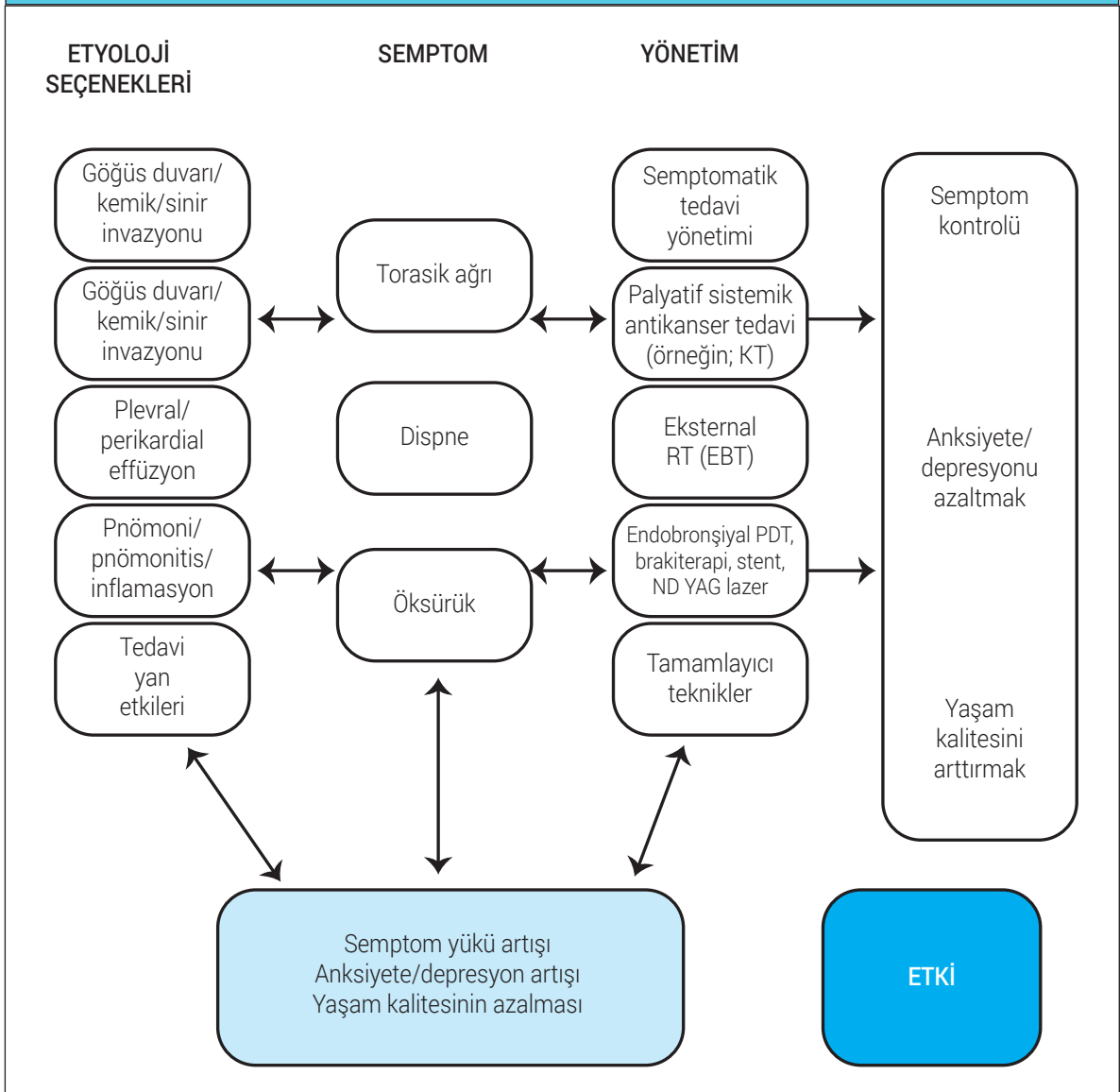
Orta ve şiddetli derecede ağrısı olan ileri dönem hastalarda opioidler tedavinin temelini oluşturur. Rehberlere uygun optimal dozda kullanıldıklarında kanser ağrılarının büyük bölümünde kontrol sağlarlar. Opioid ajanlar kategorisinde morfin, fentanil, oksikodon, hidromorfon, oksimorfon, levorfanol ve metadon yer alır. Opioidler uygulandığında, kabızlığa karşı profilaksi yapılmalı ve sürekli izlenmelidir.

**Non-Opioid İlaçlar**

**NSAİ ilaçlar:** Prostaglandinler ve inflamatuvar mediatörlerin biyosentezini bloke ederek analjezi oluşturur. Kemik metastazı ve inflamasyonla seyreden kanser ağrılarında NSAİ ilaçlar ağrı kontrolünde çok etkilidir. Opioidlere göre yan etkileri daha azdır. Orta ve şiddetli ağrılarda opioidlerle kullanılması hem etkilidir hem de opioid dozunu azaltmaya izin verir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda rölatif kontrendikedir.

**Adjuvan analjezik ilaçlar:** Bu grupta yer alan en önemli ilaçlar trisiklik antidepresanlar ve anti epileptiklerdir. Özellikle nöropatik ağrı için antikonvülsanlar ve trisiklik antidepresanlar gibi analjeziklere adjuvanlar çok yardımcı olabilir.

Şekil 1. En sık görülen semptomların etyolojileri, yönetim seçenekleri ve semptom yönetimiyle oluşan etkiler.



**Kortikosteroidler:** Nöropatik ağrı, pleksopati, karaciğer metastazlarında kapsül gerilmesine bağlı oluşan ağrılarda ve beyin metastazlarına bağlı baş ağrısında uzun süredir kullanılmaktadır. Kemik ağrılarında ve intestinal obstruksiyona yol açan tümöral olaylarda da etkili ilaçlardır.

**Lokal anestezipler:** İnvaziv işlemlere bağlı ağrı ve nöropatik ağrıyı rahatlatmada kullanılır. Topikal, intravenöz, subkutan ya da spinal yolla uygulanabilirler. Epidural veya intratekal yolla uygulanan lidokain ve bupivakain nöropatik ağrı kontrolünde faydalı olabilir.

Ketamin, opioidlere eklendiğinde opioid dozu ve toksisitesinin azaltılmasında yararlı bir ajandır.

Oral, parenteral, epidural ve intratekal yolla uygulanabilir.

**Bisfosfonatlar:** Osteoklast ilişkili kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik metastazlarına bağlı ağrıya yarar sağlayabilir. Pamidronat ve zoledronik asitin metastatik kemik ağrısına etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

**Antitümör tedaviler:** Özellikle kemik metastazına yönelik uygulanan radyoterapi ağrı palyasyonunda yararlıdır.

**Girişimsel yöntemler:** Kanser ağrısında %10-15 oranında medikal tedavilerle kontrol sağlanamaz. Bu durumda girişimsel yöntemler denenmelidir. Konservatif tedavilerle ciddi yan etkiler oluştuğunda da girişimsel yöntemler düşünülmelidir.

Sempatik kökenli ağrılarda sinir blokları; konservatif tedaviye yanıt vermeyen, sabit lokalizasyonlu ağrısı olan hastalarda ise radyofrekans termokoagülasyon düşünülebilir. Perkütan epidural ve intratekal kateterler, subkutan kateterler, port rezervuar sistemleri ve pompalarla kontrol edilemeyen ağrılarda intraspinal opioid uygulaması faydalı yaklaşımlardır.

## DİSPNE

Nefes alıp vermenin farkındalığı olarak da tanımlanabilen dispne, akciğer kanserli hastaların %46-90'ında görülür. Kendi etkisinin yanı sıra, son günlerde yaşam kalitesinin bozulmasına ve çok fazla sıkıntıya yol açan bir semptomdur. Akciğer parankimal hasarı ve hava yolu tıkanıklığı dışında, vena kava superior sendromu, plevral efüzyon, infeksiyon, eş zamanlı anemi, kalp yetmezliği, metabolik asidoz, pulmoner emboli, kas güçsüzlüğüne bağlı olabildiği gibi sıklıkla eşlik eden KOAH'a bağlı da olabilir. Hastalığın ilerlemesi ile dispnenin ciddiyeti artar. Tedavide farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler kullanılabilir.

## Noninvazif Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NPBV)

Solunum kaslarındaki yükü ve dolayısıyla solunum işini azaltarak dispne hissini azaltmak amacı ile uygulanır. Ciddi dispnesi olan son dönem kanser hastalarında palyatif tedavide kullanımı tartışmalıdır, ölüm sürecini uzatma riski vardır. Tedaviye başlamadan önce muhakkak hasta ve yakınları ile amaç, sürdürme kriterleri ve sonlandırma planı belirlenmelidir.

Bu tedavilerle beraber solunum teknikleri, rehabilitasyon, egzersiz ve diğer destek tedavileri uygulanabilir. Soğuk fasiyal stimülasyonun örneğin; fan uygulamalarının kronik dispnesi olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Yüz bölgesinde bulunan mekanoreseptörlerin uyarılması veya cilt yüzeyindeki ısının düşmesi trigeminal siniri uyarır, bu durum nefes darlığı üzerinde santral inhibisyon oluşturur ve dispne algısı azalır.

Bir diğer önemli konu nutrisyondur. Malnutrisyon solunum kaslarını ve egzersiz performansı etkiler. Bu nedenle her hasta beslenmesi yönünden değerlendirilmeli, kalori ihtiyacı ve öğünleri ayarlanmalıdır.

Dispnenin semptomatik tedavisinde en iyi tanımlanmış, ilk sırada yer alan ilaçlar opioid agonistleridir. Özellikle ilerlemiş akciğer kanserli olgularda, ileri derecede hava yolu obstrüksiyonu veya kalp yetmezliğine bağlı dispne tedavisinde kullanılırlar. Opioidlerin dispne hissini azaltmasında farklı mekanizmalar rol oynar. Ventilasyon, oksijen tüketimi, santral reseptörlerde hiperkapniye duyarlılık azalır. Periferik kemore-

septörlerde ise hipoksemiye duyarlılığı azalttığı düşünülmektedir. Morfinin anksiyolitik etkisi de anksiyetenin neden olduğu dispne hissini azaltmaktadır. Vazodilatasyona bağlı oluşan hipotansiyon önyükü azaltarak pulmoner konjesyona bağlı dispneyi azaltır.

## ÖKSÜRÜK

Akciğer kanserli olgularda %65'in üzerinde öksürük, %25'in üzerinde produktif öksürük yakınması gözlenir. Kanserli hastalarda öksürük nedenleri; direk hava yolu irritasyonu dışında; parankimal metastazlar, lenfajitis karsinomatosa, obstruktif pnömoni, plevral sıvı, atelektazi, vena kava superior sendromu gibi kanserle ilişkili gelişen sorunlar, radyoterapi ve kemoterapiye bağlı pulmoner toksisite, pulmoner emboli, enfeksiyon gibi diğer akciğer komplikasyonları, KOAH, kalp yetmezliği, gastroözefajial reflü gibi komorbid sorunlardır.

Öksürük için nonopioid antitusifler, opioidler ve özellikle radyasyon toksisitesine bağlı ise kortikosteroidler kullanılabilir. Çok ileri vakalarda sedasyon gerekebilir.

## TERMİNAL SEKRESYON

Terminal sekresyon, ölüm çingırağı (death rattle) olarak da bilinir ve kaçınılmaz olarak yaşamın son birkaç saatini veya kısa günlerini haber veren bir işarettir. Göğüs sekresyonuna benzeyen bir sese sahiptir ve bazen akut pulmoner ödem sesi ile karıştırılabilir. Bu nedenle klinisyenlerin bu semptomu tanıyabilmeleri ve göğüs röntgeni, intravenöz antibiyotikler ve EKG izlemesi gibi gereksiz incelemelerden kaçınmak için diğer koşullardan ayırt edebilmeleri önemlidir. Bu semptomu tanımanın anahtarı, esas olarak hastanın prognozunu ve hastalık seyrini anlamaktır. Aspirasyon bu durumlarda genellikle etki etmez ve salgı kontrolü için skopolamin ve glikopirolat gibi antikolinergik ajanlar tercih edilebilir.

## DELİRYUM ve HUZURSUZLUK

Deliryum ve huzursuzluk yaşamın sonunda sık görülen semptomlardır ve hem aile hem de hastane personeli için oldukça sıkıntılı ve yorucu bir problem olabilir. Kanser ilerledikçe ve hastanın durumu kötüleştikçe, deliryumun erken bir semptomu olarak uyku-uyanıklık döngüsünü tersine çevrilebilir, böylece aile hastanın geceleri iyi uyumamasına rağmen çoğunlukla gündüz uyumasından dolayı şikayet eder. Durum

kötüleştikçe, hastada hipoaktif veya hiperaktif semptomlar geliştirebilir. Deliryum problemi ile karşılaşıldığında, ilk önce kabızlık, hipoglisemi, elektrolit dengesizlikleri, hiperkalsemi, sepsis veya ilaç etkileri gibi bazı genel ama geri dönüşlü deliryum nedenlerini dışlamak için tetkik düşünülmelidir. Başka neden bulunmadığında, hastanın terminal durumunda bulunmasından kaynaklanan terminal delirium teşhisi düşünülebilir. Ailesi için bu durum korkutucudur, çünkü sevdiği kişi aklını yitiriyor gibi görünebilir; onlara bunun "beyin fonksiyonunun kademeli olarak durduğunun" bir işareti olduğunu açıklamak önemlidir. Deliryum tedavisi, ilk basamak olarak haloperidol ve yeterli olmazsa olanzapin, ketiapin, risperidon gibi bir antipsikotik ilaç kullanılarak yönetilebilir. Hiperaktif deliryumu olan hastalar aşırı derecede ajite olabilir ve bazen hastayı midazolam gibi kısa etkili bir benzodiazepin kullanarak yatıştırmak gerekebilir.

### Palyatif Sedasyon

Yaşamın son döneminde tedaviye dirençli semptomların varlığında palyatif sedasyon uygulanabilir. Bu tedavinin amacı, bilinç düzeyini azaltarak yaşamın son döneminde yaşanan ız-

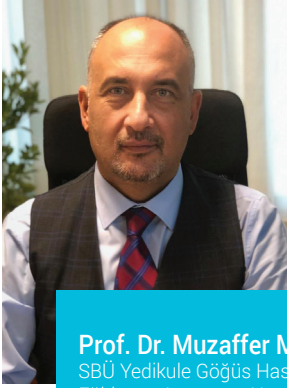
dırabın hissedilmesini önlemektir. Medikal durum çok iyi değerlendirildikten ve hasta ve yakınları bilgilendirilip onayları alındıktan sonra uygulanmalıdır. Palyatif sedasyon klinisyen yardımlı ötonazi ile karıştırılmamalıdır. Bu amaç için en yaygın kullanılan ilaçlar midazolam başta olmak üzere benzodiazepinlerdir.

### Sonuç

Palyatif bakım kapsamında yer alan, son dönem hasta bakım hizmeti oldukça gerekli ve çok temel insani bir sağlık hizmetidir. Ancak bu hizmetin kalitesi ve yeterliliği, hasta ve ailesinin zor ve kriz olarak yaşadığı bu süreçte oldukça önemlidir. Bu yüzden son dönem hasta bakımında hastanın acı ve ızdırabını artıran semptomların giderilmesi, açık, dürüst ve duyarlı bir iletişim, hasta ve ailesinin gereksinimlerinin karşılanarak olabildiğince yaşam kalitelerinin artırılması temel hedeftir. Bu amaca ulaşmak için palyatif bakım ekip üyelerinin insani ve duyarlı iletişim kurma ve yasal ve etik yaklaşım sergileme ile ilgili yeterli beceriye sahip olması oldukça önemlidir. Her hasta için ayrı kişisel değerlendirme yapılması en uygun yaklaşımdır. Opioidler ileri evre akciğer kanserlerinde ağrıda olduğu kadar dispne semptomunda da en etkili seçenektir.

### KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Available online: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available online: <http://www.nccn.org>
3. Paulina Farbicka, Andrzej Nowicki. Palliative care in patients with lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013; 17(3): 238–45.
4. CB Simone II, JA Jones. Palliative care for patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Annals of Palliative Medicine* 2013; 2(4):178-88.
5. Ford DW, Koch KA, Ray DE, Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer. *Chest* 2013; 143(5): 498- 512.



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



**Op. Dr. Yaşar SÖNMEZOĞLU**  
SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs  
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

# Buzlu Cam Görünümü Ground Glass Opacity (GGO)

## TANIM

Pür buzlu cam görünümü Ground Glass Opacity (GGO); yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisinde (YRBT) solid lezyonların olmadığı akciğer parenkiminde alttaki bronş ve vasküler yapıları gizlemeyen yoğunluk artışı olarak tanımlanır. Miks (kısmi solid) GGO ise alttaki vasküler yapıları gizleyen solid yapılarla karakterize heterojen yoğunluk artışlarıdır.

Tümör çapı (T); aksiyel kesitte parankim penceresinde en büyük çap olarak ölçülür. Konsolidasyon (C), bronşiyal ve vasküler yapıları tamamen kapatan artmış opasite alanlarıdır. GGO baskın tümörlerde C/T oranı < 0.5 iken, solid baskın tümörlerde C/T oranı > 0.5'tir.

GGO, aktif ve reverzibl akciğer hastalığının göstergesi olan inflamatuvar süreç olabileceği gibi fibrotik veya neoplastik bir sürecin de göstergesi olabilir. GGO; fokal interstisyel fibrozis, aspergillozis, eozinofilik pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni, endometriozis, Wegener granulomatozis gibi diffüz akciğer hastalıklarında YRBT'de %80 oranında gözükabilen bir bulgudur.

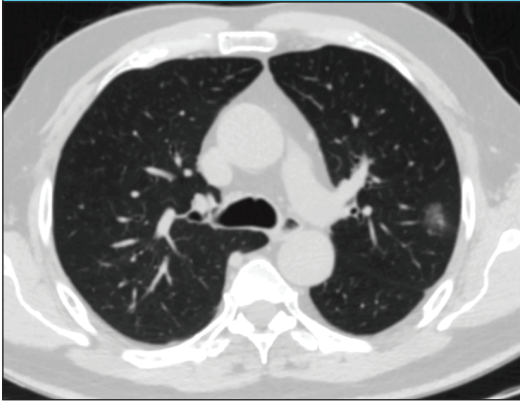
İnflamasyon, haftalar veya aylar içerisinde spontan olarak veya uygun bir tedavi ile geri-

lerken, benign fokal interstisyel fibrozis uzun süre değişmeden kalabilir. Yoğunluğu akciğer adenokarsinomu olan malign GGO'lar büyüme eğilimi gösterirler.

Akciğer kanseri taramasında tercih edilen düşük doz akciğer tomografisinin kullanımı ile daha sık oranda tespit edilen akciğer buzlu cam görünümünün hem tanı hem de tedavi açısından giderek önemi artmaktadır. GGO varlığında akciğer kanseri olma olasılığı %63'lere kadar çıkmaktadır ve sağkalım %95.5-98.6 oranındadır.

Tam GGO'da santral skar oluşmaz, akciğer BT'de parankim penceresinde görünürken mediastinal pencerede görünmez. Kısmi solid GGO ise mediastinal pencerede görünür.

**Resim 1. Üç yıldır BT takibinde olan ve VATS ile Adenokanser tanısı konulup VATS lobektomi yapılan hasta.**



### TANI METODLARI

GGO'da BT'de görüntüleme akciğer parankimi için -600 Hounsfield ünitede (HU) ve 1500 HU genişlikte, mediastinal pencere için ise 30 HU ve 400 HU genişlikte yapılır.

Klinisyenler ve cerrahlar için GGO'nun ne zaman kanser olabileceği konusu önemlidir. İnce kesit toraks BT'de, GGO'nun radyolojik görüntüsü ile patolojik tanısı yakın korelasyon gösterir. Yoğunluk, kenar karakteristikleri, boyut ve solid komponent gelişimi maligniteyi belirlemede yardımcı faktörlerdir. Genellikle solid komponentin olduğu BT'de persiste eden GGO, yüksek malignite riski taşır. Antibiyotik veya steroidlerle gerileyen lezyonlar yüksek olasılıkla benign ikeni GGO'da gerileme olmaması solid komponentin oluşması veya artması malignite kriteridir. Takip esnasında progresse olmayan ve stabil olan lezyonlar sıklıkla fokal interstisyel fibrozis veya atipik adenomatöz hiperplazi tanısı alırlar.

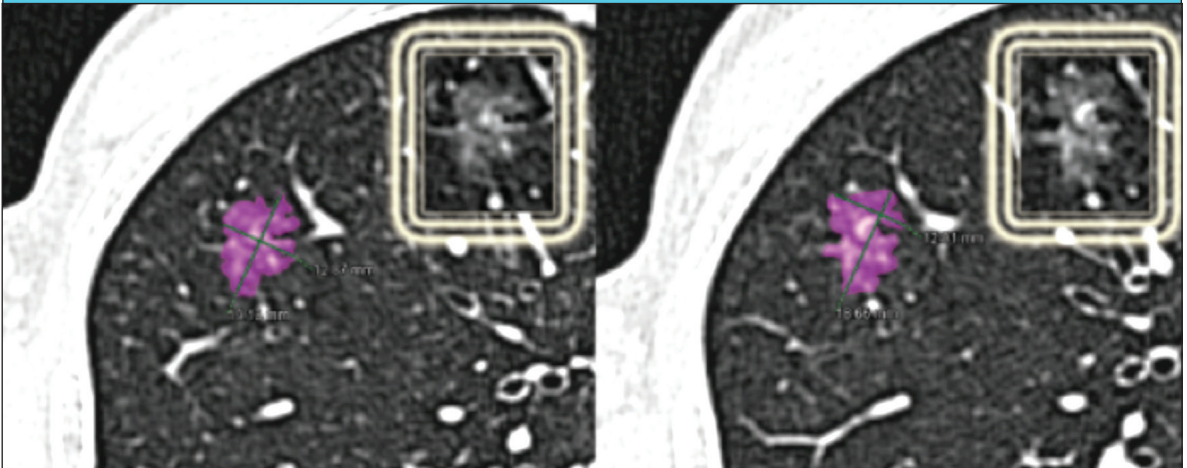
### Preoperatif GGO'nun Lokalize Edilmesi

Tam GGO'yu intraoperatif olarak manuel palpe etmek çok zordur. Özellikle GGO santral lokalizasyonda ise hilar yapıların da işe karışması nedeniyle özellikle video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) sırasında parmak ile palpe etmek neredeyse imkansızdır.

Nodül < 10 mm ve parankimde derin yerleşimli ise palpe edilmeme oranı %63'lere kadar çıkmaktadır ki bu lezyon tam GGO ve semisolid GGO ise bu oran yükselmekte ve torakotomide dahi palpe etmek zorlaşmaktadır.

VATS esnasında GGO'nun daha kolay bulunabilmesine yardımcı preoperatif BT yardımıyla metilen mavisi ile

**Aşağıdaki vaka örneğinde 2 BT kesiti arasında doubling time olan 823 günlük bir ara vardır. 2 BT arasında aksiyel kesitlerde boyut ölçümü açısından fark yok iken 3 boyutlu BT ile volüm ölçümünün %44 oranında daha fazla olduğu tespit edilmiştir.**





boyama ve kancalı tel yerleştirilmesi gibi teknikler olsa da, bu konuda bir konsensus veya mükemmel bir teknik yoktur.

GGO ile kendini gösteren adenokanserler tipik olarak yavaş büyüyen lezyonlardır. Büyüme oranlarını aksiel BT ile 2 boyutlu ölçmek, asimetrik longitudinal büyüme ihtimallerinin olması nedeniyle doğru olmaz. Bu nedenle GGO'da büyüme oranı, doubling time (DT) ve volumetrik değişikliğin ölçümü ile 3 boyutlu tomografi ile yapılmalıdır.

### PET-CT

Bazı çalışmalarda özellikle tam GGO ve miks GGO'ların bazılarında, PET-BT ile SUVmax değerlerinin genellikle düşük olması nedeniyle malign ve bening ayırımı yapmanın mümkün olmadığı tespit edilmiştir. Subsolid lezyonlarda PET-BT'nin sensitivite değeri düşüktür (%50). Kendilerini BT'de GGO gibi gösteren bronkoalveoler karsinomda PET-BT'nin yanlış negatif değer verdiği gösterilmiştir.

Miks GGO'da, konsolidasyon/tümör boyutu ve PET-BT SUVmax tutulumu kombine edildiğinde (konsolidasyon/tümör boyutu > 0.38 ve SUVmax > 1.46 olduğunda) evre IA soliter GGO'da invazif adenokanser olma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

### Trans Torasik İnce İğne Aspirasyonu

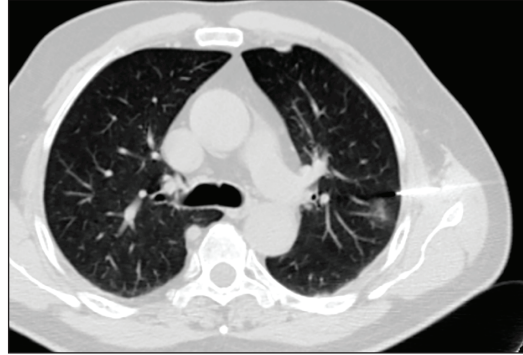
Trans torasik ince iğne aspirasyonu (TTİİA)'nın tanı değeri tartışmalıdır. Son yapılan çalışmalarda GGO'da TTİİA'nın %95'lere varan doğrulukta tanı değeri olmasına rağmen IASLC/ATS/ERS (International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society)'nin yaptığı yeni sınıflamada, adenokarsinoma in situ (AIS) ve minimal invaziv adenokarsinoma (MIA)'da tanıya varmak için TTİİA ile yeterli doku elde edilememektedir. Ayrıca, az doku örneği nedeniyle TTİİA ile doku invazivitesi belirlenememektedir. Bunlara ilave olarak TTİİA'da pnömotoraks ve hemoptizi riski olması yanında malign hücre ekim riski de mevcuttur.

Boyut olarak GGO < 10 mm, 10-15 mm arası ve > 15 olanlarda sırasıyla TTİA'nın tanı değeri %35.2, %50 ve %85.7 olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada GGO komponentli solid lezyonlarda, tam solid lezyonlara göre TTİA'nın tanı değerinin düşük olduğu ve GGO'da solid komponent artıka tanı değerinin yükseldiği sonucuna varılmıştır.

### BRONKOSKOPİ

Bronkoskopik değerlendirme GGO'nun tanısında özellikle periferik yerleşim nedeniyle nadiren yardımcıdır.

**Resim 2. BT altında TTİİAB yapılabilir veya preop metilen mavisi ile işaretleme yapılabilir.**



Ikezawa, endobronşial ultrasonografik (EBUS) görüntüleme ve sanal bronkoskopi ile solid basık lezyonlarda, %69 oranında tanı konulabildiğini raporlamışlardır.

### TAKİP

GGO'nun solid olmadığı durumlarda, GGO'nun büyüme oranının ölçülmesi GGO'nun malign olduğunu gösteren esas faktörlerden biridir. Yapılan bir çalışmada GGO ile kendini gösteren lezyonların %90'ının adenokanser olduğu tespit edilmiş ve persiste eden GGO'nun erken dönem malignite olması için belirgin bir işaret olduğu kanaatine varılmıştır. > 15 mm olan GGO'nun, < 10 mm olan GGO'ya göre multivariate analizde daha yüksek malignite kriteri taşıdığı gösterilmiştir.

GGO'nun progrese olduğunu gösteren kriterler;

1. GGO'nun > 2 mm boyut olarak büyümesi,
2. GGO'nun solid komponentinde > 2 mm büyüme olması,
3. GGO'nun herhangi bir boyutunda yeni gelişen solid komponent olması.

Yapılan bir çalışmada GGO'ların patolojik tanısının %90 oranında erken evre T1N0M0 adenoca olduğu, %8'nin ise atipik adenomatöz hiperplazi olduğu tespit edilmiştir ve persiste eden GGO'nun erken evre adenokanser olabileceği vurgulanmıştır.

Godoy ve Nadich, < 5 mm tam GGO hemen hepsinin atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) odağı olabileceğinden dolayı BT ile takip gerektirmediğini, 5-10 mm GGO'nun ise takip edilmesi gerektiğini raporlamıştır. 10 mm'den büyük GGO'nun bronkoalveoler karsinom veya invazif adenokar-

SUB-SOLID	ÇAP	TAKİP	
 Buzlu-Cam	<6 mm	Takibe Gerek Yok	
	>6 mm	6-12 ay sonra BT ile değerlendirme	Ardından 3-5 Yıl sonra BT
 Yarı-Solid	<6 mm	Takibe Gerek Yok	
	>6 mm	3-6 ay sonra BT ile değerlendirme	5 yıl yıllık BT ile Takip
 Multiple	<6 mm	3-6 ay sonra BT ile değerlendirme	Eğer lezyon varsa 2 ve 4 yılda BT
	>6 mm	3-6 ay sonra BT ile değerlendirme En Şüpheli Nodüle Yönelik İleri Tetkik Yapılmalıdır	

sinom olabileceği akılda tutulmalı, eğer GGO'da büyüme varsa, yoğunluğunda artma varsa veya solid komponent gelişmişse bu olgulara cerrahi düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

#### TEDAVİ

GGO lezyonları iyi prognoza sahiptirler ve çoğunluğun patolojik özellikleri minimal invazif özellik gösterirler. Bu nedenle de bu tümörler genellikle wedge rezeksiyon veya segmentektomi gibi minimal cerrahi aday olarak düşünülürler. 2011 yılında IASLC/ATS/ERS'nin yaptığı yeni adenokanser sınıflaması ile minimal invazif adenokanser grubuna alınan preinvazif atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) ve adenokanser insitu (AIS)'nun, komplet cerrahi eksizyon sonrası %100 sağkalım ile mükemmel prognoz gösterdikleri belirlenmiştir.

GGO'da belirlenmiş bir konsensus yoktur, cerrahi endikasyonlar kişisel tecrübeye dayandırılır. Cerrahların çoğu eğer GGO boyut olarak büyüyorsa cerrahi olarak çıkarılması gerektiğine inanır.

Multidisipliner bir kararla GGO'da yüksek malignite olasılığı kararı verilmişse bekle ve gör veya BT takibi, GGO'nun solid komponent oranına veya GGO'nun devam süresine bakılmaksızın sonlandırılmalıdır ve cerrahi ile çıkartılması düşünülmelidir.

Suzuki, yüksek oranda GGO komponentli periferik akciğer nodülleri takip esnasında kaybolmu-

yorsa, bunların erken evre karsinom olma eğilimine sahip olduğunu belirtmiş ve bu hastalarda VATS ile daha az invazif rezeksiyon yapılması gerektiğini belirtmiştir.

Sawada, konsolidasyon/tümör oranının (CTR) daha yüksek olduğu ve takip esnasında CTR'nin arttığı durumu, invazif kanser olma ihtimali ile ilişkili olduğunu raporlamıştır. CTR 0 iken, agresif kanser olma ihtimali %4 iken, CTR > %25 olduğunda kanser olma ihtimali %70'lere çıkmaktadır.

GGO'nun cerrahi kriterleri, tam olarak belirlenemediğinden cerrahlar ve klinisyenler sıklıkla kendi deneyim ve tecrübelerine göre GGO'yu tedavi ederler. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'nin 2019 rehberinde PET-BT'de akciğer kanseri şüphesi olan, > 8 mm'den büyük part-solid GGO'da, noncerrahi biyopsi veya cerrahi eksizyon önerir.

Düşük doz tomografide stabil özellikler taşıyan, > 10 mm tam GGO'da, 6-12. ay takip, noncerrahi biyopsi veya cerrahi eksizyon önerilmektedir.

American College of Chest Physicians (ACCP)'nin rehberine göre ise > 8 mm'den büyük part-solid nodülde PET-CT çekildikten sonra üç ayda bir BT takibi, noncerrahi biyopsi ve/veya cerrahi eksizyon önerilmektedir.

#### GGO'da Cerrahi: Wedge mi, Segmentektomi mi, Lobektomi mi?

Akciğer kanserinde standard tedavi lobektomi olmasına rağmen malign GGO'da cerrahların çoğu segmentektomi ve/veya wedge rezeksiyon gibi sınırlı rezek-

siyonları tercih etmektedirler. Çalışmalarda < 20 mm olan GGO'da, sınırlı rezeksiyon ile lobektomi aynı sonuçları vermekte iken solid komponentin > %20 olduğu GGO'da lobektomi endikasyonu olduğu belirtilmiştir. Genel düşünce GGO'nun sakin bir tavır sergilediği ve GGO ile kendini gösteren akciğer kanserlerinin lenf nodları ve diğer organlara genellikle metastaz yapmadığı yönündedir.

Majör komorbiditesi olan hastalarda sublober rezeksiyon lobektomiye göre teknik olarak daha kolay ve daha az perioperatif komplikasyonlara neden olur. Lobektomi uygun olsa da sublober rezeksiyon daha sonra oluşabilecek metakron tümör için pulmoner kapasitenin korunmasını sağlamaktadır.

2015 histolojik WHO sınıflamasına göre adenokanserler lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid olarak gruplandırılırlar.

AIS ve MIA; < 3 cm altında invazyon yapmaksızın (AIS) veya < 5 mm'den az invazyon yapan (MIA) lepidik komponentli adenokanserler olarak tanımlanırlar.

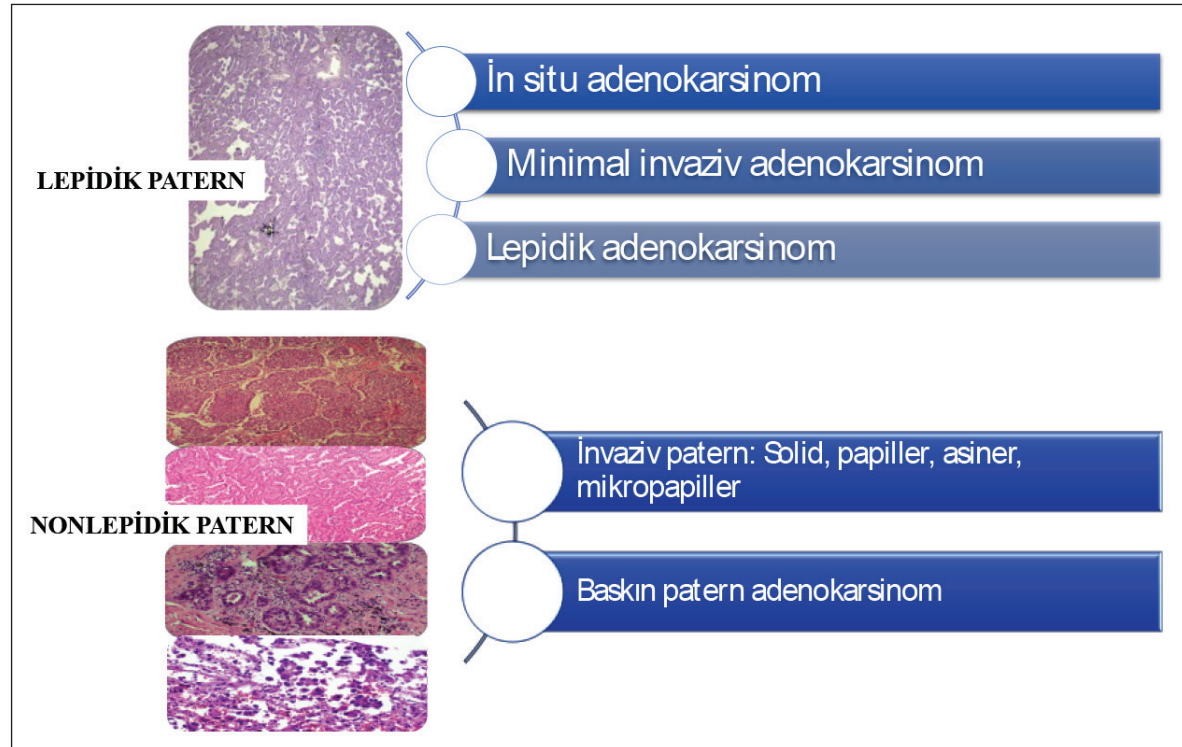
Asiner, papiller, mikropapiller ve solid adenokanserler ise invazif adenokarsinom olarak raporlanırlar.

İnvazif adenokanser grubunda, AIS/MIA grubuna göre PET-BT'de SUVmax tutulumu daha fazla, GGO komponenti daha az, C/T oranları daha yüksek, tümör boyutları daha fazladır.

Tam GGO'da her zaman lepidik komponent olmayabilir, asiner ve papiller komponent de olabilir. Asiner ve papiller komponent invazif olmasına rağmen, bu komponentleri içeren ve kendini GGO gibi gösteren AIS ve MIA'da prognoz farklı değildir. Bu çalışmada GGO baskın şekilde görünen invazif adeno kanserde sublober rezeksiyon sonrası beş yıllık sürvi %100'dür. Bu tür hastalar genel invazif adenokanserlere göre daha iyi prognoz gösterirler ve bu grupta invazif adenokanser komponenti olsa da lobektomi yerine sublober rezeksiyon tercih edilebilir.

C/T  $\leq$  0.5 olan GGO baskın tümörlerin %49'unda invazif adenokanser komponenti olmasına rağmen hiçbirinde sublober rezeksiyon sonrası nüks görülmemiştir. Bu nedenle tümörün histolojik subtipine bakmaksızın C/T oranı, tümörün malign potansiyelini gösteren iyi bir indikatördür.

Diğer tartışılması gereken bir noktada opere edilen GGO'da radikal lenfadenektomi yapıp yapılmamasıdır. Moon'un 358 GGO tümürlü vakayı kapsayan retrospektif çalışmasında, mediastinal lenf nodu değerlendirilmesinin beş yıllık hastalıklı sağkalım açısından GGO baskın üç grup arasında farklılık göstermediğini tespit edilmiş ve mediastinal lenfadenektominin < 3 cm küçük GGO, klinik NO küçük hücre dışı akciğer kanserinde esas prosedür olmadığını belirtmişlerdir.



Sekizyüztümüştüedi GGO olguluk bir çalışmada ise solid lezyon oranına göre vakalar üç gruba ayrılmıştır.

Grup 1: Tam GGO,

Grup 2: %1-50 solid komponent,

Grup 3: %50-79 solid komponent GGO.

Grup 1'de hiç lenf nodu metastazı yokken, Grup 2 ve grup 3'te yaklaşık %10 oranında lenf nodu

metastazı saptanmıştır. Bu çalışmada büyük boyut, solid komponentin yüksek oranda olması ve yüksek serum CEA seviyesinin yüksek lenf nodu metastazı ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tsutani > %50'den fazla GGO komponenti olan iki vakada (2/239) lenf nodu tutulumu saptamışlardır.

Onkolojik ilkeler ve patolojik doğru evreleme için Torakotomi veya VATS ile yapılan rezeksiyonlar sonrası mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Silva M, Pastorino U, Sverzellati N. Lung cancer screening with low-dose CT in Europe: strength and weakness of diverse independent screening trials. *Clin Radiol* 2017;72:389-400.
2. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-24.
3. Cho J, Ko SJ, Kim SJ, et al. Surgical resection of nodular ground-glass opacities without percutaneous needle aspiration or biopsy. *BMC Cancer* 2014, 14:838.
4. Hiramatsu M, Inagaki T, Inagaki T, et al. Pulmonary ground-glass opacity (GGO) lesions-large size and a history of lung cancer are risk factors for growth. *J Thorac Oncol* 2008, 3:1245-50.
5. Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:769-75.
6. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009;33:426-35.
7. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Management of ground-glass opacities: should all pulmonary lesions with ground-glass opacity be surgically resected? *Transl Lung Cancer Res* 2013;2:354-63.
8. Song YS, Park CM, Park SJ, Lee SM, Jeon YK, Goo JM. Volume and mass doubling time of per-sistent pulmonary subsolid nodules detected in patients without known malignancy. *Radiol-ogy* 2014; 273:276-84.
9. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1635-9.
10. Lee HJ, Goo JM, Lee CH, Yoo CG, Kim YT, Im JG. Nodular ground-glass opacities on thin-section CT: size change during follow-up and pathological results. *Korean J Radiol* 2007; 8:22-31.
11. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screen-ing. *Br J Radiol* 2000; 73:1252-9.



**Doç. Dr. Fatma Merve TEPETAM**

SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Allerji Kliniği, İstanbul

# Altmışbeş Yaş Üstü Astımlı Hastaların Klinik ve Fonksiyonel Özellikleri

## GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş üstü nüfusun 2012 yılındaki oranı yaklaşık olarak %13 olup, 2050 yılında %25'e kadar çıkması beklenmektedir. Ülkemizde ise 2017 verilerine göre 65 yaş üstü nüfus, toplam nüfusun %8-9'unu oluşturmaktadır ve bu oran giderek artmaktadır. Altmışbeş yaş ve üstü bireylerde %7 civarında astım bulunmaktadır. Ancak bu grup hastaların dahil olduğu çalışma sayısı az olduğundan, yaşlı astımlı hastalarla ilgili çok az şey bilinmektedir. Yaşlı astımlı hastalara daha az teşhis konmakta, hastalar daha az tedavi edilmekte ve buna bağlı olarak özellikle kadın yaşlı astımlı hastalar erkekler göre iki kat daha fazla hastaneye yatırılmaktadırlar. Altmışbeş yaş üstü astımlı hastalar diğer yaş gruplarına göre en fazla ölüm oranına sahiptirler (milyonda 51.3).

Yaşlılarda astımın sıklıkla görülmesinin arka planında yaşla birlikte solunum fizyolojisinin ve immünitinin değişmesi ve bir çok hastalık ve durumların ileri yaşta artması bulunmaktadır.

## Yaşlanmanın Biyolojisi

Gerontolojinin merkezi bir prensibi olarak yaşlanmanın kendisi bir hastalık değildir. Organ, doku ve hücrelerde fizyolojik değişiklikler azalmış işlevselliğe neden olur ve böylece strese ve/veya hastalığa karşı duyarlılığı artar. İkinci prensip bu yaşlanma değişikliklerinin yaşlılar

arasında, çok "formdan" ve "zayıf" duruma kadar heterojenite göstermesidir.

### Akciğerlerin Yaşlanması

Yirmi yaşından sonra FEV<sub>1</sub> ve FVC her yıl ortalama 25-30 mL düşmektedir. Bu düşüş, solunum kas performansının düşmesi ve/veya statik elastik recoil kaybının bir sonucu olarak hava akımının kısıtlanmasına bağlıdır. Astımda FEV<sub>1</sub>'deki düşüş büyük ölçüde FVC'nin düşmesinin bir sonucudur. Göğüs duvarının sertleşmesi ve solunum kas performansının azalması toplam akciğer kapasitesinde bir düşüşe ve rezidüel volümün artmasına; dolayısıyla kapanma volümünde artışa neden olur. Yaşlanmayla birlikte hava akımı kısıtlanmasına neden olan bu süreç nedeniyle astımı aktif bir hastalık sürecinden ayırt etmek zor olabilir.

Yaşlılarda bilinç ve koordinasyon azaldığı ve zayıflık arttığı için hepsine spirometri yapılamaz. Ayrıca, spirometri efor bağımlı olduğu için yaşlı hastalar çabuk yorulmakta ve koopere olamamaktadır, bunun için efor bağımlı olmayan ölçüm yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Yaşlılığın amfizem benzeri durumuna atfedilerek bronkodilatör (BD) cevaplarının yaşlılarda daha az belirgin olduğu bilinmektedir. Ancak bu, bronkodilatörlere verilen yavaş temporal cevabı açıklamayacaktır. Diğer çalışmalarda yaşa bağlı BD farklılıklarını bulamamaktadır. Altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamasa da metakolin duyarlılığının yaşlılarda arttığı bildirilmiştir.

Yaşla birlikte bağışıklık sistemindeki değişiklikler birçok hastalığın riskini artırır. Sistemik immunité çalışmaları, ömür boyu süren sürekli antijenik stresin naif T hücrelerinde azalmaya, bellek T hücrelerinin birikmesine, T hücreleri repertuarında ve B hücreleri işlevlerinde düşüşe, ancak doğuştan gelen innate immunitéde daha az düşüklüğe yol açtığını göstermiştir.

### Risk Faktörü ve Tetikleyiciler

Yaşlı astımlı hastalardaki tetikleyiciler ve risk faktörleri diğer yaş gruplarıyla benzerdir. Astımlı yaşlı hastalara tetikleyiciler hakkında soru sormakta fayda vardır, çünkü astımlı yaşlı hastaların üçte birinden fazlasında egzersize bağlı astım semptomları rapor edilir; yarısında hayvanların temas ettiği ya da tozlara veya dumanlara maruz kalmanın solunum semptomlarını tetiklediği ve üçte ikisinden fazlasında mevsim-

**Tablo 1. Akciğerde yaşlanma ile oluşan fizyolojik değişiklikler.**

FEV <sub>1</sub> 'de azalma (FEV <sub>1</sub> < 30 mL/yıl)
RV ve FRK'da artış
Vital kapasitede azalma
Senil amfizem, elastik recoil kaybı
Periferik hava yollarının destek dokusu azalır
Solunum kas gücü azalır
Ekspiratuar akım hızları azalır
DLCO'da azalma
Solunum merkezinin hipoksiye duyarlılığı azalır
Hava yolu aşırı duyarlılığı artar
Ekshale NO, INOS artar
IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MMP9 artar, IL-2 azalır
Nötrofil ve bazofiller artar, eozinofil fonksiyonları azalır
Naif T hücrelerinde azalma, bellek T hücrelerinin birikmesi
T hücreleri repertuarında ve B hücreleri işlevlerinde düşme

sel kötüleşme olduğu bildirilmiştir.

### Atopi

Atopi yaşlı erişkinlerde astıma önemli bir katkıda bulunur. Atopik semptomların prevalansındaki düşüşe rağmen, IgE seviyeleri ve çocukluktan ileri yaşlara kadar pozitif allerjen cilt testleri, yaşlı yetişkinlerin yaklaşık dörtte birinde en az bir pozitif allerjen cilt testi ve yaşlı astımlı hastaların yaklaşık dörtte üçünde bir veya daha fazla yaygın iç mekan allerjenine (örneğin; hamamböceği, kedi, köpek, akarlar) allerjisi vardır.

Yaşlılarda olduğu kadar gençlerde ve yetişkinlerde de, yüksek düzeyde total IgE veya kedi veya mite antijenine (ancak timoti çimen veya huş ağacı olmayan) spesifik IgE'nin daha sıklıkla bronşiyal aşırı duyarlılığa (BHR) sahip olma veya BHR'yi iki ile üç yıl boyunca geliştirme olasılığı daha yüksektir. Hamam böceklerine duyarlı hale gelen astımlı yaşlı hastalar daha şiddetli astıma sahiptir ve daha sonra akciğer fonksiyonlarında daha hızlı bir düşüş yaşayabilir. İsveç ve Finlandiya'da, kapalı alan rutubeti ve küf gelişimi, erişkin başlangıçlı astım için risk faktörleridir.

### Sigara

Sigara kullanımı Astım tanısı konan yaşlı kişilerin yaklaşık yarısında mevcuttur veya eskiden sigara içme öyküsü vardır. Sigara içimi, KOAH ve amfizemin ana

nedenidir, ancak aynı zamanda yaşlı astımlılarda balgamda IgE antikorlarının üretimini, BHR'yi ve balgamda inflamatuvar belirteçlerin üretimini artırır. Sigara kullanımı, yaşlı erişkinlerde astım gelişimi için önemli bir risk faktörü değildir, ancak kötüleşen kontrollere katkıda bulunabilir.

### İrritanlar

Tahriş edici maruziyetler ayrıca astım riskini de artırır. Çevresel tütün dumanına ek olarak, odun sobası ve iç mekanda biyokütle yakıt kullanımından kaynaklanan duman (örneğin; odun, tarımsal atık) yetişkinlerde astım gelişimi ile ilişkilidir.

Astımlı erişkinlerin yaklaşık dörtte biri işe bağlı astıma sahiptir. Kuzey Kaliforniya'da yaşayan yaşlı kadınlarda astım, sanat, dekorasyon, fotoğrafçılık, teknoloji, sağlık meslekleri, yemek hazırlama, temizlik, sosyal hizmet ve hizmet işlerinde meslek ile ilişkilidir. Tozlara, gaza, buharlara, dumanlara veya hassaslaştırıcılara maruz kalma astım ile de ilişkilidir.

Dış mekan hava kirliliğindeki, özellikle de partikül maddedeki artışlar, astım alevlenmeleri ve solunum yolu hastalıkları için hastaneye kabullerin artması ile ilişkili bulunmuştur. Yaşlı yetişkinlerde hava kirliliğinin solunum yolu etkileriyle ilgili bir çalışmada, astım için günlük hastane başvuruları, serin mevsimlerde NO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub>'deki artışlarla ve çevresinde kara duman yılındaki artışlarla ilişkili bulunmuştur. Ozon seviyeleri ayrıca yaşlı erişkinlerde astım gelişimine katkıda bulunabilir.

### Eşlik Eden Hastalıklar

Tanı alan ve almayan komorbid durumlar astımlı yaşlı hastalarda sık görülür. Bunlar astım morbiditesinin artmasına katkıda bulunur çünkü astım tedavi uyumunu azaltabilir.

Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (NHANES III) analizinde, astımı olan yaşlı hastalar arasında, %20'sinde kalp yetmezliği (KKY), %20'sinde miyokard enfarktüsü (MI) öyküsü ve %45'inde hipertansiyon (HT) vardı ve bunların dışında KOAH'la örtüşebilir (AKO).

Obezitenin yaşlı kadınlarda astım için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Obezitenin, erkekler arasındaki astımı da öngördüğü görülmektedir, ancak ilişkinin büyüklüğü o kadar güçlü olmayabilir. Obezite hava yolu inflamasyonu ve oksidatif stres ile ilişkilidir. Obezite, anormal nitrik oksit (NO) metabolizmasına yol açabilir, L-arginin ve metillenmiş birinin dengesizliği ile asimetrik dimetil arginin (ADMA) olarak bilinen ürünler geç başlangıçlı obeziteden sorumlu tutulmaktadır. ADMA

L-argininin NO'ye dönüşümünü sağlayan NO sentetaz (NOS) enzimini inhibe ettiğinden bu hastalarda FENO düzeyi düşük bulunur.

### İlaçlar

Komorbid hastalıklar için kullanılan bazı ilaçlar astım için bir risk faktörü olabilir veya astımı kötüleştirebilir. Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, glokom ve artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar, [örneğin; topikal veya sistemik beta blokerleri, aspirin veya Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler)] altta yatan astımı şiddetlendirebilecek ajanları içerir.

İlacın kesilmesi astım kontrolünün iyileşmesine neden olabilir. Menopozda erişkin başlangıçlı astım insidansı tipik olarak azalırken, menopoz sonrası hormon almayan kadınlara göre menopoz sonrası hormon alan kadınlar (sadece östrojen ve östrojen + progestin) astım gelişimi için iki kat daha fazla risk taşırlar.

### Klinik Bulgular

Wheezing, öksürük ve göğüste sıkışma gibi astım semptomları yaşlılarda gençlere göre farklı değildir, ancak yaşlı kişilerin hava akımı sınırlanması ile ilgili dispneyi bildirme olasılıkları daha düşüktür. Yaşlı hastalar orta ila şiddetli hava akımı kısıtlılığına sahip olabilir, ancak bildirilen hırıltı, göğüs gerginliği veya öksürük atakları ile ortaya çıkan dispneden şikayetçi olmayabilirler. Bu, uzun süreli semptomların varlığına adaptasyonun bir sonucu olabilir veya "refah paradoksunu" yansıtır. İkincisi, yaşlı kişilerde yüksek yaşam tatmini ve ayrıca daha düşük sağlık beklentilerini içerebilir (semptomların endişe olarak tanımlanmadığı veya ciddiyetinde en aza indirgenme olasılığını artırır).

Astımın varlığına ilişkin ipuçları arasında burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma ve oküler kaşıntı gibi allerjik hastalığa işaret eden semptomlar veya burun kaşıntısı ve hapşırma yokluğunda burun tıkanıklığı ve anozmi varlığında nazal polipe işaret edebilen semptomlar olabilir. Kronik öksürük sigara içmeyen yaşlı hastalarda astım için önemli bir ipucudur.

Poliklinik ortamında görülen astımı olan yaşlı hastalar genellikle göğsün normal bir fiziksel muayenesine sahiptir, bu nedenle, wheezing, uzun süreli ekspirasyon süresi veya göğüs duvarının hiperinflasyonu olmaması, geçmişinde bir hastada astım benzeri semptomlar varlığın-

da astımı dışlamaz. Öte yandan, soluk ödemi ve nazal mukoza veya nazal poliplerin varlığı astım olasılığını artırır.

### Yaşlı Astım Fenotipleri

Bazı uzmanlar yaşlı erişkinlerde astımı iki fenotipe ayırır. İlk fenotip, tipik astım semptomları çocuklukta veya erken yetişkinlikte gelişen ve

daha sonraki yaşamlarda devam eden daha yaşlı hastaları içerir. Normal akciğer fonksiyonu genellikle aralıklı hava akımı tıkanıklığı periyotları ile serpiştirilir, ancak remodeling tamamen geri dönmeyen hava akımı sınırlamasına neden olabilir. Daha az yaygın olan ikinci kategori, daha yaşlı yetişkin döneminde semptomları başlayan hastaları içerir. Birinci kategorideki tanı genellikle oldukça açıktır. İkinci kategorideki tanı, KOAH insi-

Başlangıç yaşı Genetik Rol İnfeksiyon Allerji İnflamasyon Çevresel						
LSA	Çocukluk veya genç erişkin (< 40 yaş)	Olası Genetik-çevresel	Viral: Rhinovirus ve RSV	Olası	TH2 aracılı Eozinofilik	Allergen, günlük bakım, işyeri
LOA	Erişkin (> 40 yaş)	Olası Epigenetik; oksidatif stres kısaltılmış telomer	Viral: RSV, influenza ve bakteriyel (örneğin; Clamidy) Mikrobiyal superantijen	Olası Değil	TH1 veya TH2 aracılı Nötrofilikve/veya eozinofilik, innate immunitte, TH17, proteaz	İşyeri, konut tipi (ev, apartman, kurumsal)

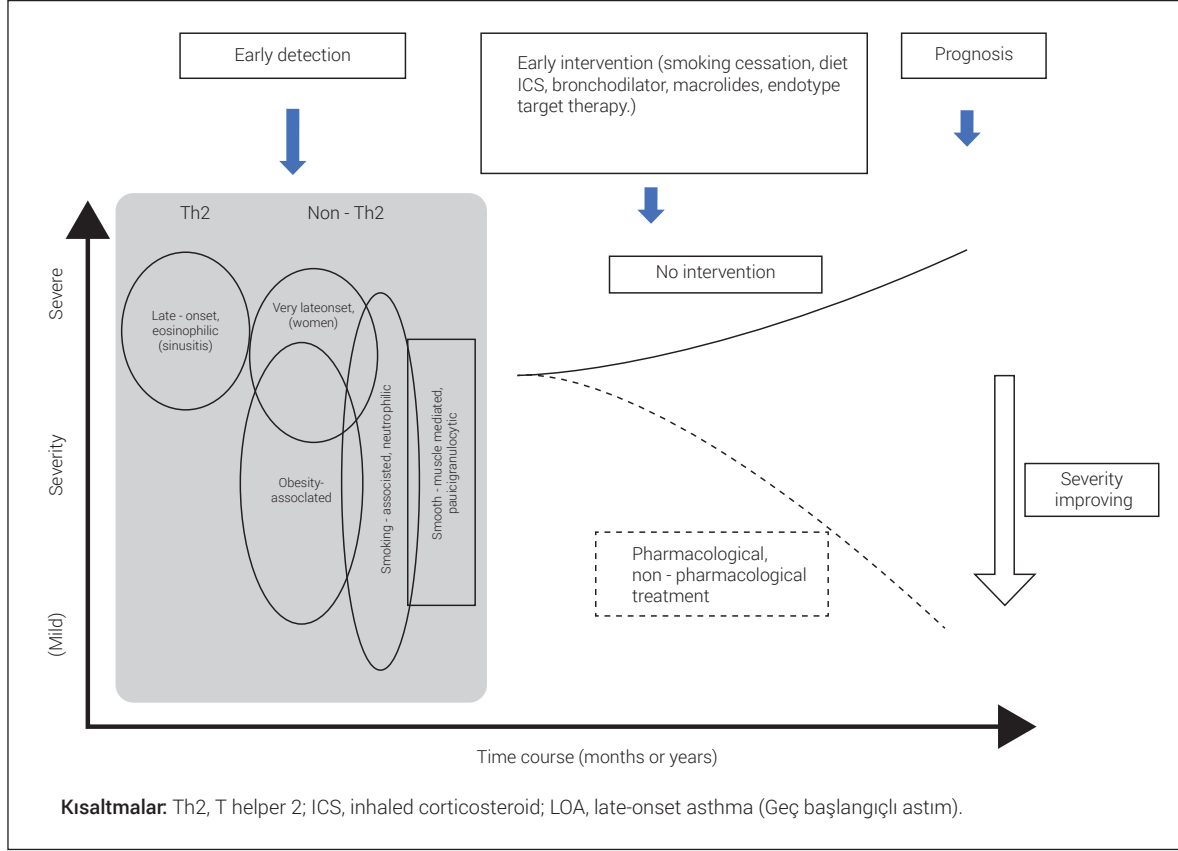
LOA: Late onset asthma (Geç başlangıçlı astım), LSA: Long standing asthma (Uzun süredir devam eden astım), RSV: Respiratory syncytial virus (40).

Şekil 1. Multidisipliner yönetimle yaşlı astımlı hastaların değerlendirmesini temsil eden çok boyutlu model. LABD= Long acting bronchodilator. WAP= Written action plan (43).





**Şekil 2 : Geç başlangıçlı astımın zaman süreci. Geç başlangıçlı astımın prognozu erken tanı ve kesin müdahale ile iyileştirilebilir. Noktalı ve düz çizgiler her müdahale sonrası astım ciddiyetinin gidişatını ifade eder. Farmakolojik veya farmakolojik olmayan tedavi gibi erken müdahale astımın ciddiyetini düzeltir (53).**



dansının ve uzun ayırıcı tanı listesinin yüksek olmasından dolayı zor olabilir. İleri yaş astım fenotipleri ve altta yatan potansiyel mekanizmalar Tablo 2'de verilmiştir.

### Teşhis ve Tedavi

İleri yaştaki astımı en çok KOAH'dan ayırt etmek zordur çünkü her iki hastalık da altta yatan benzer inflamasyon ve obstruksiyona sahiptir. Yaşlı astımlı hastalarda remodeling nedeniyle irreverzible hava akımı kısıtlaması olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yüzden total akciğer kapasitesi veya DLCO bu iki hastalığı ayırt etmede bize yol gösterecektir. Görüntüleme yöntemlerinin de kullanılabileceği rapor edilmiş olup ileri yaştaki astımlı hastalarda hava yolu lümen daralması azalmış akciğer deformasyonu ve artmış hava hapisleri (air trapping) görülebilir.

Yaşlı astımında altta yatan spesifik etmen ve özelliklere göre çok yönlü veya çok boyutlu yaklaşım en iyi hasta yönetimini oluşturur (Şekil 1).

Altta yatan fenotip baz alınarak farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır. Non-farmakolojik tedavi yöntemi olarak hastalar sigarayı

bırakmaya ve kilo vermeye hastalar teşvik edilmelidir. Farmakolojik tedavilerden inhale kortikosteroid (İKS) tedavisi TH2 baskın fenotiplerde kesinlikle gereklidir. TH2 ve non TH2 astım gruplarını ayırd etmede eozinofiller, periostin ve FENO kullanılmaktadır. İKS tedavisi yeterli gelmezse endotip hedefli tedavi seçimine geçilmelidir. IL-5 antagonisti olan reslizumabın placebo ile karşılaştırıldığında geç başlangıçlı astımda erken başlangıçlı astıma göre atakları daha fazla azalttığı ve akciğer fonksiyonlarını daha iyileştirdiği gözlenmiştir. Omalizumab etkilerinin önemli bir kısmı yaşlılarda gençlere göre daha az olsa da yaştan bağımsız olarak, Omalizumab tedavisi tüm astım sonuçlarını yaştan bağımsız olarak iyileştirir. Anti-IL-5 ve anti-IL-13 tedavisi 65 yaş üstü ve geç başlangıçlı astımlı hastalarda daha belirgin etki gösterse de kanıt yoktur. Non eozinofilik astımda hedefe yönelik tedavide kanıt eksikliği olup makrolidler uygulanabilir. Şekil 2'de geç başlangıçlı astım fenotipleri, zaman dilimleri, erken müdahale yapıldığında ve yapılmadığındaki prognoz gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature* 2008; 451(7179): 716-9.
2. US Census Bureau PD. The Census Bureau on prospects for US population growth in the TwentyFirst Century. 2000; 62: 197-200.
3. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. National surveillance for asthma--United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56(8): 1-54.
4. King MJ, Hanania NA. Asthma in the elderly: current knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(1): 55-9.
5. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. *Cardiovascular Health Study Research Group. Chest* 1999; 116(3): 603-13.
6. Moorman JE, Mannino DM. Increasing U.S. asthma mortality rates: who is really dying? *J Asthma* 2001; 38(1): 65-71.
7. Ling SM, Simonsick EM, Ferrucci L. A painful interface between normal aging and disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(6): 613-5.
8. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999; 13(1): 197-205.
9. Gibson GJ, Pride NB, O'Cain C, Quagliato R. Sex and age differences in pulmonary mechanics in normal nonsmoking subjects. *J Appl Physiol* 1976; 41(1): 20-5.
10. Turner JM, Mead J, Wohl ME. Elasticity of human lungs in relation to age. *J Appl Physiol* 1968; 25(6): 664-71.
11. Begin R, Renzetti AD Jr, Bigler AH, Watanabe S. Flow and age dependence of airway closure and dynamic compliance. *J Appl Physiol* 1975; 38(2): 199-207.
12. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine* 2000; 18(16): 1717-20.
13. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244-54.
14. Mishra V. Effect of indoor air pollution from biomass combustion on prevalence of asthma in the elderly. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 71.
15. Ishioka S, Terada M, Haruta Y, et al. Multiple logistic regression analysis of risk factors for the development of steroid-dependent asthma in the elderly: a comparison with younger asthmatics. *Respiration* 2001; 68: 35.
16. Braman SS. Asthma in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2003; 19:57.
17. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 462.
18. Gergen PJ, Turkeltaub PC, Kovar MG. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: results from the second National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 669.
19. Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD, Burrows B. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 16.
20. Kerkhof M, Postma DS, Schouten JP, de Monchy JG. Allergic sensitization to indoor and outdoor allergens and relevance to bronchial hyperresponsiveness in younger and older subjects. *Allergy* 2003; 58: 1261.
21. Litonjua AA, Sparrow D, Weiss ST, et al. Sensitization to cat allergen is associated with asthma in older men and predicts new-onset airway hyperresponsiveness. *The Normative Aging Study. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 23.
22. Rogers L, Cassino C, Berger KI, et al. Asthma in the elderly: cockroach sensitization and severity of airway obstruction in elderly nonsmokers. *Chest* 2002; 122: 1580.
23. Weiss ST, O'Connor GT, DeMolles D, et al. Indoor allergens and longitudinal FEV1 decline in older adults: the Normative Aging Study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 720.
24. Thorn J, Brisman J, Torén K. Adult-onset asthma is associated with self-reported mold or environmental tobacco smoke exposures in the home. *Allergy* 2001; 56: 287.
25. Jaakkola MS, Nordman H, Piipari R, et al. Indoor dampness and molds and development of adult-onset asthma: A population-based incident case-control study. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 543.
26. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, et al. Influence of long-term cigarette smoking on immunoglobulin E-mediated allergy, pulmonary function, and high-resolution computed tomography lung densitometry in elderly patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 59.

27. McDonnell WF, Abbey DE, Nishino N, Lebowitz MD. Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: the AHSMOG Study. *Environ Res* 1999; 80: 110.
28. Arif AA, Delclos GL, Whitehead LW, et al. Occupational exposures associated with work-related asthma and work-related wheezing among U.S. workers. *Am J Ind Med* 2003; 44: 368.
29. Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, et al. Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 565.
30. Forastiere F, Balmes J, Scarinci M, Tager IB. Occupation, asthma, and chronic respiratory symptoms in a community sample of older women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1864.
31. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for respiratory disease. *Epidemiology* 1996; 7: 20.
32. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351: 1057.
33. Patel MR, Janevic MR, Heeringa SG, et al. An examination of adverse asthma outcomes in U.S. Adults with multiple morbidities. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 426.
34. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003; 4(4): 33-40.
35. Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, et al. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 684.
36. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F, et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 379.
37. Weiner P, Magadle R, Waizman J, et al. Characteristics of asthma in the elderly. *Eur Respir J* 1998; 12: 564.
38. Levy BR. Mind matters: cognitive and physical effects of aging self-stereotypes. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003; 58: 203.
39. Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ, French CL. From a prospective study of chronic cough: diagnostic and therapeutic aspects in older adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1222.
40. King MJ, Hanania NA. Asthma in the elderly: current knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 55-9.
41. Sin BA, Akkoca O, Saryal S, Oner F, Misirligil Z. Differences between asthma and COPD in the elderly. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(1): 44-50.
42. Choi S, Hoffman EA, Wenzel SE, et al; National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Quantitative computed tomographic imaging-based clustering differentiates asthmatic subgroups with distinctive clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(3): 690-700.
43. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010; 376:803.
44. Eisner MD, Yelin EH, Katz PP, Shiboski SC, Henke J, Blanc PD. Predictors of cigarette smoking and smoking cessation among adults with asthma. *Am J Public Health* 2000; 90(8): 1307-11.
45. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroid therapy reduces the risk of rehospitalization and all-cause mortality in elderly asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 17(3): 380-5.
46. Matsunaga K, Akamatsu K, Hirano T, Ichinose M. Response to treatment in individuals with late-onset asthma. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(8): 1587-8.
47. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol Int* 2015; 64(2): 175-80.
48. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;43:39-45.
49. Sposato B, Scalese M, Latorre M, et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: a real life Italian experience. *Respir Med* 2016; 119: 141-9.
50. Rubinsztajn R, Chazan R. Monoclonal antibodies for the management of severe asthma. *Adv Exp Med Biol* 2016; 935: 35-42.
51. Piper E, Brightling C, Niven R, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 330-8.
52. de Roos EW, In 't Veen JC, Braunstahl GJ, Lahousse L, Brusselle GG. Targeted therapy for older patients with uncontrolled severe asthma: current and future prospects. *Drugs Aging* 2016; 33(9): 619-28.
53. Hirano T, Matsunaga K. Late-onset asthma: current perspectives. *Journal of Asthma and Allergy* 2018; 11 19-27.



**Prof. Dr. İrfan YALÇINKAYA**

SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

## Dispne Etiyolojisinin Araştırılması Sırasında Saptanan Nadir

Bir Patoloji:

# Diyafram Evantrasyonu

52

### TANIM

Diyafram evantrasyonu, diyafram yaprağının tümünün veya bir kısmının, kostal kısımları ve organ bağlantıları bozulmamak kaydıyla kalıcı olarak yükselmesidir. Evantrasyon ve paralizideyimleri sıklıkla karıştırılır. Paralizi, denervasyon sonucu oluşan muskuler dejenerasyonu tarif eder ve evantrasyonu başlatan patolojilerden biridir. Ancak evantrasyon her zaman paralizi ile beraberlik arz etmez. Buna rağmen evantrasyon, hem paralizi hem de diyaframın elevasyonunu tanımlamak için eş zamanlı kullanım yeri bulunmaktadır.

### TANI

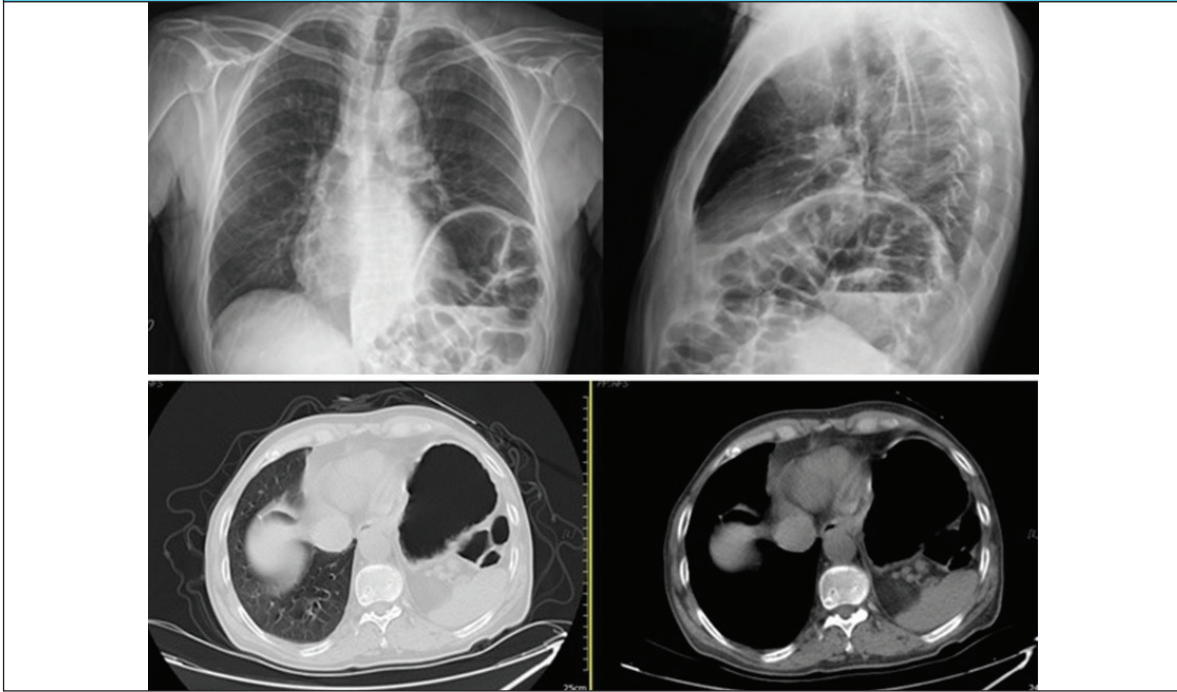
Hastaların büyük bir kısmında etiyolojik nedeni açığa koymak mümkün olmazken (idiyopatik diyafram evantrasyonu), malignansi, travma, infeksiyonlar, iyatrojenik nedenler (mediyasten ve kardiyak cerrahi) ve nöromüsküler hastalıklar önemli etiyolojik nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Sebebi her zaman tam açıklanamasa da doğumsal ve edinsel diyafram evantrasyonu, frenik sinir paralizisine bağlı olan ve olmayan olmak üzere ikiye ayrılır. Çoğu zaman rastlantısal olarak travma sonrası ya da dispne etiyolojisinin araştırılması sırasında saptanan nadir patolojilerden biridir. Birçok hastada neden ortaya konulabilmesine karşılık, bazı hastalarda neden tam olarak ortaya konulamamaktadır. Bu hastalarda altta yatan nedenin viral enfeksiyonlar olduğu düşünülmektedir.

Diyafram evantrasyonu, nadir görülmekle birlikte, erkeklerde daha sık ve genellikle sol taraf ağırlıklı görülmektedir. Yetişkin hastalarda kazanılmış diyafram evantrasyonunun en sık semptomu solunum problemleridir. Diyafram temel solunum kası olması nedeniyle hastaların büyük çoğunluğu özellikle eforla ve sırtüstü yatıldığında artan dispneden şikayetçi olurlar. Daha az sıklıkla öksürük, retrosternal veya epigastrik ağrı da bir bulgu olabilir. Altta yatan akciğer hastalığı veya azalmış akciğer rezervine bağlı olarak respiratuar yetmezlik bulguları bile ortaya çıkabilir. Bunun dışında bulantı, kusma, batında gaz-şişkinlik, geğirme veya anormal artmış barsak sesleri bulgu olarak karşımıza çıkabilir.

Tanı sıklıkla, postero-anterior (PA) ya da lateral akciğer grafisi ile çoğu zaman rastlantısal olarak konulur. Toraksın Bilgisayarlı Tomografisi (BT) de altta yatan patolojiyi göstermede değerli bir yöntemdir (Resim 1).

Frenik sinir etkilenmiş ise floroskopide diyaframın paradoksal hareketi görülür. Paralizi tanısını kesin ko-

Resim 1. Sol diyafram evantrasyonu [(PA akciğer grafisi, Sol lateral akciğer grafisi, Toraks BT)].



yabilmek için sniff (koklama) testi ile floroskopide paradoksal hareket izlenmesi gerekli olabilir. Floroskopi sırasında ani inspirasyon yaptırılan hastada, normal diyafram aşağı doğru inerken, paralizili diyafram yukarı yönde hareket eder. Özellikle sağ diyafram evantrasyonu olan vakalarda mümkünse floroskopi yapılmalıdır. Zira paralizisi veya evantrasyon dışı sebeplere (hepatomegali, subfrenik abse, batin içi patolojiler) bağlı olarak diyafram yapısı normal olduğu halde yükselmiş olabilir. Plevral effüzyon ve perikardiyal kistlerin de diyafram evantrasyonunu taklit edebileceği unutulmamalıdır.

Solunum fonksiyon testleri (SFT), diyafram evantrasyonu olan dispneik hastaların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir ve bu hastalarda sıklıkla FEV<sub>1</sub> ve FVC değerlerinde düşüklük saptanır. Disfonksiyone diyafram, yeteri kadar gerilemediği için akciğer volümlerinde düşüş, kompliyansa azalma olur. Bu da spirometrik değerlere yansır ve böylelikle restriktif tip solunum yetmezliği kriterlerinden FVC ve FEV<sub>1</sub> değerlerinde düşüklük görülmektedir. SFT değerleri, genellikle diyafram evantrasyonu/paralizisi olan semptomatik hastalarda anormal olmasına rağmen, bu değerler çoğu zaman dispnenin şiddeti ile ilişkili değildir. SFT, dispnenin ayırıcı tanısında diğer faktörleri dışlamak için, evantrasyonda preoperatif değerlendirme, postoperatif takipte ve cerrahiye yanıtta kullanılan en objektif kriterdir.

Ayırıcı tanıda; özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, morbid obezite gibi efor dispnesi oluşturan ve dispnede artış yaratan sebepler dikkatlice irdelenmelidir.

#### TEDAVİ

Semptomatik diyafram evantrasyonu & paralizisi varlığında, tedavi cerrahidir. Etiyoloji ne olursa olsun plikasyon, temel cerrahi yöntemdir.

Cerrahi plikasyonun amacı; atrofik, ince, gevşek ve yükselmiş diyaframı stabilize ederek inspirasyon sırasında abdominal organların ipsilateral toraks boşluğuna paradoksal olarak hareket etmesini önlemek, mediastinal şift ve yükselmiş diyaframın yaptığı kompresyona bağlı gelişen parankimal lineer atelektazi oluşmasına engel olmaktır. Ayrıca, diyaframdaki yükselme, plikasyon ile normal pozisyona indirilerek, ipsilateral akciğerin genişlemesi için gerekli olan intratorasik negatif basınç yeniden düzenlenmiş olur ve böylelikle egzersiz performansı artırılır.

Diyafram evantrasyonu cerrahisinde birçok yöntem tanımlanmış ve tarihsel süreçte kullanım alanı bulmuştur. Semptomatik diyafram evantrasyonu olan hastalarda geleneksel yöntem açık transtorasik ya da transabdominal yolla plikasyondur. Bu yolla hastaların semptomlarında belirgin düzelme ve solunum fonksiyonlarında hatırı sayılır iyileşme sağlanabilmektedir. Ancak açık cerrahi invaziv olup ayrıca belirli morbidite ve hatta mortalite dahi görülebilen bir yöntemdir. Özellikle çoklu komorbiditesi olan ve akciğer kapasitesi zayıf olan hastalarda iyi bir seçenek

değildir. Ayrıca, solunum sıkıntısını azaltmak ve gidermek için yapılan bu ameliyatta kullanılan kesi ne kadar küçük yapılmaya çalışılsa da, hastanın ameliyat sonrası dönemde hem ağrı hem de solunum fonksiyonlarını kısıtlayıcı etki yaparak ameliyattan beklenen sonucun başarısını azaltıcı yönde etki yapabilmektedir. Açık transtorasik cerrahinin dezavantajlarını en aza indirmek amacıyla 1995 yılında Gharagozloo ve ark., 72 yaşında timik karsinom nedeniyle sol frenik sinir tutulumu ve sol hemidiyafram evantrasyonu olan hastada ilk torakoskopik diyafram plikasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bu prosedür, video yardımı ile yapılmış olması haricinde, teknik olarak klasik transtorasik yaklaşımdan farklı değildir. 1996 yılında, Mouroux ve ark., teknik olarak Gharagozloo'nun yönteminden daha uygulanır bir torakoskopik yöntem geliştirmiş ve yayınlamıştır. İlk VATS uygulamaları daha çok bebek ve çocuklardadır. Literatürde, erişkinlere ait yayınlardaki serilerde, torakotomi ve VATS uygulanmış vakalar çoğunlukla birlikte. Günümüzde artık açık cerrahi yöntemler, yerini minimal invaziv cerrahi yöntemlerine bırakmıştır. Açık cerrahi sadece VATS için çift lümenli tüp ile entübasyonun uygulanmadığı veya hastanın tolere edemediği ya da daha önce geçirilen hastalık ve ameliyat nedeniyle ileri derecede plevral/peritoneal yapışıklıklar nedeniyle minimal invaziv cerrahi uygulama imkanı olmayan hastalarda tercih edilmektedir.

VATS işleminde kullanılan endoskopik aletlerin diyafram evantrasyonunda bebek ve çocuklarda uygun olmasına karşın, erişkinlerde diyaframın hem daha geniş yüzeyli hem de daha kalın olması nedeniyle endoskopik aletlerle yeterli gerginlikte bir plikasyonun gerçekleştirilmesi de nispeten daha zordur.

Plikasyon sırasında üç boyutlu görüntü ve hareket kısıtlılığı olmaması avantajları arasında görünse de, robot-yardımlı endoskopik cerrahinin maliyetinin yüksek olması, kolay ulaşılabilir ve yaygın olmaması bu yöntemin dezavantajları arasında sayılabilir.

Bir diğer yöntem de hibrid yöntem olup video-yardımlı mini-torakotomi olarak adlandırılır. Bu yöntem, bir kamera portu ve bir yardımcı torakotomi (utility) ile yapılan bir plikasyondur. Böylelikle açık cerrahi aletler rahatlıkla kullanılabilir ve işlem açık cerrahi rahatlığında gerçekleştirilebilmektedir. Toraks içi alan aydınlatılabilmekte ve diyafram tutulup çekildiğinde

transillüminasyon ile diyafram altındaki yapılar rahatlıkla görülebilmektedir. Diyaframa yeterli kalınlık ve uzunlukta sütür atmak, endostitch ile kolay değildir ve bu da yeterli bir gerginliğin oluşmasını zorlaştırmaktadır. Üstelik VATS'da kullanılan 3-4 port yeri toplamda bir utility insizyonuna ulaşabiliyor. İlk defa Lai and Pateron'un 1999'da tanımladığı ve tek vaka olarak bildirilen bu yöntemi, daha sonra Rombolá ve ark.'ı modifiye etmiş ve 18 vakada uygulamıştır.

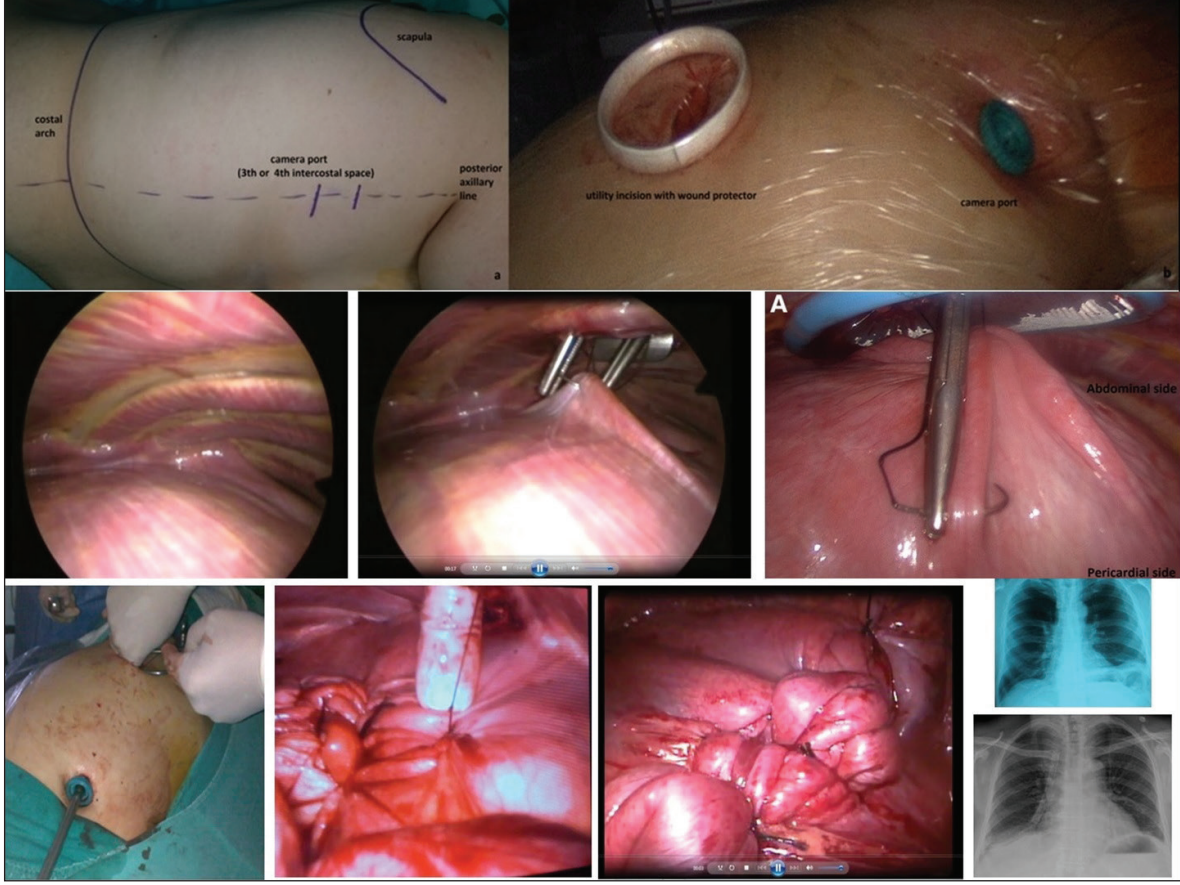
Biz de bu iki yöntemin farklı karakteristikleri olan modifiye bir şeklini diyafram evantrasyonlu vakalarda başarıyla uyguladık (Resim 2).

Bu teknikte yaptığımız bir hastaya ait ameliyatın demonstratif bir videoklibini Youtube'da şu linkten izleyebilirsiniz [Diyafram Evantrasyonunda Minimal İnvaziv Cerrahi <https://www.youtube.com/watch?v=GKqM4OX37Xs>].

Travma hikayesi olan vakalarda bile torakotomi yapıldığında diyaframda rüptür yerine evantrasyonla karşılaşmak mümkündür. Hatta diyafram hernisi ve perikardiyal kist gibi farklı patolojilere de rastlanabilir. Bu nedenle travma hikayesi bile olsa, bütün diyafram patolojilerine VATS ile başlanmasını öneriyoruz. Zira kapalı cerrahide, istenildiği takdirde ve gerekli olduğu her an açık cerrahiye dönülebilir ama açık cerrahide kapalı cerrahiye dönülemez.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde, Aralık 2009-Nisan 2019 tarihleri arasında, efor dispnesi semptomu olan ve diyafram paralizisi & evantrasyonu tanısı alan 82 vakaya, minimal invaziv cerrahi ile diyafram plikasyonu uygulandı. Bir adet kamera portu ve 1 adet 3-4 cm uzunluğunda utility torakotomi yardımı ile diyafram plike edildi. Eylül 2015'de opere edilen 34. vakadan itibaren kullanmaya başladığımız yara koruyucu rekraktör 38 hastada, çoğu ilk zamanlarda olmak üzere 42 hastada küçük ekartör veya rekraktörler kullanıldı. İki vakada ekartör/rekraktör kullanılmadı. Bir numara ipek sütür kullanılarak 5 ila 6 sıra plikasyon yapıldı. Altmış sekiz vakanın 58'si erkek, 24'i kadındı. Yaş ortalaması 52 olup, yaş aralığı 19 ile 75 arasında değişiyordu. Vakaların 21'i sağ, 61'i sol evantrasyondur. Hiçbir vakada torakotomiye geçilmedi ve peroperatif komplikasyon gelişmedi. Postoperatif dönemde hiç mortalite olmadığı gibi, sadece dokuz hastada minimal komplikasyon gelişti. Yetmiş dokuz hastada semptomlar tamamen düzeldi, iki hastada semptomlar kısmen düzeldi, obez bir hastada da semptomlarda düzelme olmadı. Solunum fonksiyon testi parametrelerinde değişik oranlarda düzelme sağlandı. Aynı kurumda

Resim 2. Ameliyat sahası, kamera portu, utility torakotomi, yara koruyucu retractor, plikasyon, sütür atılışı, plikasyon sonrası diyaframın görüntüsü, postoperatif PA akciğer grafileri.



Dr. Deniz Gürer'e ait 2017 yılında yapılan "Diyafram evantrasyonunda minimal invaziv cerrahinin solunum fonksiyonları üzerine etkisi" konulu 50 vakalık doktora tez çalışmasında; hastaların preoperatif ve postoperatif FEV<sub>1</sub> (% ve L) değerleri karşılaştırıldığında her iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir (p< 0.001). FEV<sub>1</sub> (L) değerlerinde ortalama %12.1'lik bir artış mevcuttur. Benzer şekilde preoperatif ve postoperatif FVC (% ve L) değerleri kıyaslandığında her iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlı artış olmuştur (p< 0.001). FVC (L) değerlerinde postoperatif %11.5'lik bir artış olmuştur. Uzun takiplerde bir hasta da nüks saptandı, bu hasta ameliyatı kabul etmedi ve takibe alındı.

Minimal invaziv cerrahi ile diyafram plikasyonu kolay, hızlı ve oldukça etkin bir yöntemdir. Açık cerrahide kullanılan aletlerin de kullanılabilirdiği bu cerrahi yöntemde açık cerrahidekinin benzeri yeterli diyafram gerginliği elde edilebilmekte ve spirometrik testlerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanabilmektedir. Aynı zamanda minimal invaziv cerrahi ile yapılan ameliyatlardaki gibi postoperatif ağrı ve morbidite daha az olmakta, hasta konforu artmakta, iyileşme süreci hızlanarak hasta taburculuğu hızlı olmaktadır. Diyafram evantrasyonu saptanan semptomatik hastalarda, minimal invaziv cerrahi ile plikasyonun primer seçenek olduğunu belirtmek istiyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Işık AF, Yalçinkaya İ, Kurnaz M. Erişkinlerde Diyafragma yükselmeleri; Cerrahi gerekli mi? Van Tıp Dergisi 2002; 9: 33-7.
2. Yalçinkaya İ. Diyafram Paralizi ve Evantrasyonu. Yalçinkaya İ (ed). Diyafram Hastalıkları. Toraks Cerrahisi Bülteni 2013; 4: 266-71.
3. Yalçinkaya İ. Plikasyon. Toker A, Batrel HF (eds). Çağdaş Videotorakoskopik Cerrahide Teknikler ve Sonuçlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2014; 157-62.
4. Yalçinkaya İ, Evman S, Lacin T, Alpay L, Kupeli M, Ocakcioglu İ. Video-assisted minimally invasive diaphragmatic plication: Feasibility of a recognized procedure through an uncharacteristic hybrid approach. Surgical Endoscopy 2017; 31: 1772-7.

