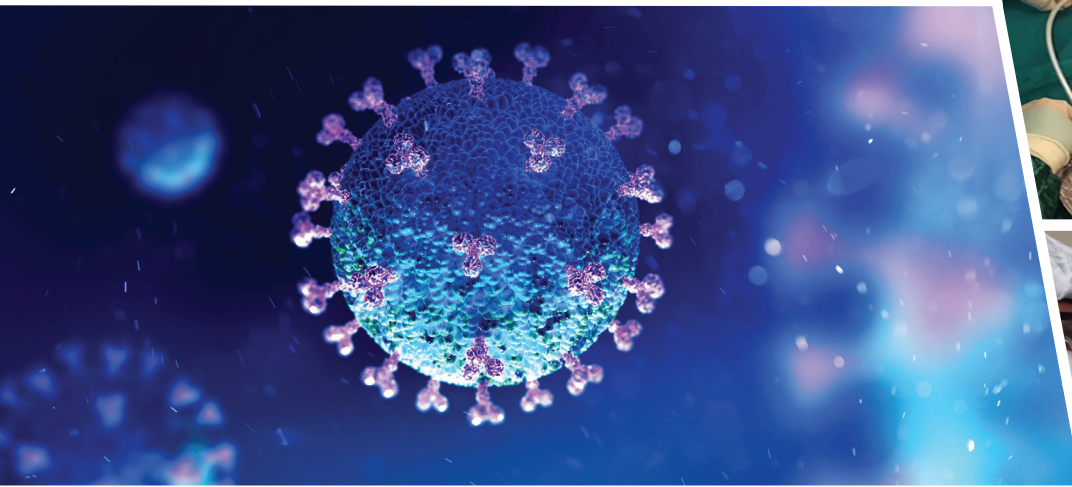
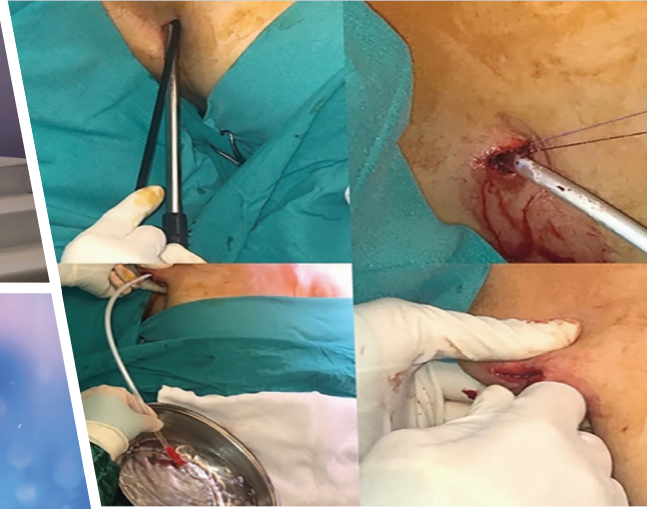
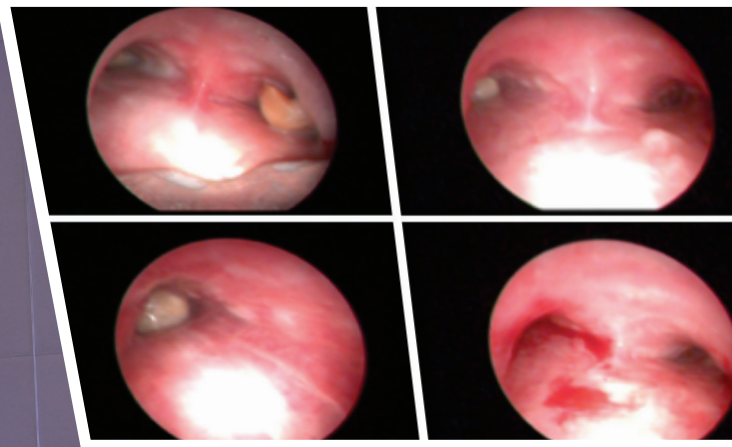


AKCİĞER BÜLTEN

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

Cilt:8 • Sayı: 1 • Yıl: 2020



5 Hafif Dereceli/Pozisyonel/REM ilişkili OSAS'ta PAP Tedavisi Verelim mi?

Doç. Dr. Asiye KANBAY

17 GINA 2019 ve 2020'de Neler Değişti?

Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU

40 COVID-19 Pandemisi Sırasında İnterstisyel Akciğer Hastalığı Yönetimi

Prof. Dr. Gamze KIRKIL



ISSN: 2667-8020

Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına
Akın Kaya

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akın Kaya

Editörler

Gamze Kırkıl
Nuri Tutar

Yayın Kurulu

Ahmet Erbaycu Muzaffer Metin
Aydın Çiledağ Najib Rahman
Ayşegül Karelezli Nurhan Saroğlu
Erdoğan Çetinkaya Özlem Oruç
Gökhan Mutlu Remzi Bağ
Halit Çıkarka Serir Özkan
İnci Gülmez Sibel Arınç
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 Sekli

4 Aylık (Türkçe)

Yayın Tarihi

Mayıs 2020

Yayın İdare Merkezi:

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
İlkiz Sokak No: 17/5
Sıhhiye, 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 Hafif Dereceli/Pozisyonel/REM ilişkili OSAS'ta PAP Tedavisi Verelim mi?
Doç. Dr. Asiye KANBAY
- 8 Alfa 1 Antitripsin Eksikliği ve Replasman Tedavisi
Prof. Dr. Sevgi SARYAL
- 17 GINA 2019 ve 2020'de Neler Değişti?
Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU
- 26 Hiperhidrozis-Videotorakoskopik Sempatektomi
Prof. Dr. Muzaffer METİN, Uzm. Dr. Volkan ERDOĞU
- 31 Erişkin Bağışıklamasında Pnömonok Aşısı
Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL
- 37 COVID-19 ve Venöz Tromboemboli
Doç. Dr. Nuri TUTAR
- 40 COVID-19 Pandemisi Sırasında İnterstisyel Akciğer Hastalığı Yönetimi
Prof. Dr. Gamze KIRKIL
- 44 COVID-19: Solunum Destek Tedavileri
*Uzm. Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA, Uzm. Dr. Miraç ÖZ,
Prof. Dr. Akın KAYA*
- 48 COVID 19 Pandemisi Döneminde Bronkoskopi
*Uzm. Dr. Demet TURAN, Uzm. Dr. Efsun Gonca UĞUR CHOUSEIN,
Uzm. Dr. Ayşe ULUKOL, Doç. Dr. Mehmet Akif ÖZGÜL,
Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA*

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>). Anatomi 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 tırnak içinde belirtilmelidir.
4. Yazıların hemen işleme konulabilmesi için belirtilen yazım kurallarına tam olarak uygun olması gereklidir. Editör ve yayın yürütme kurulu yayın koşullarına uymayan yazılar; 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 alıntılı olduğu 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) fotoğrafı tanınmamalı ya da hasta(lar) veya yasal olarak hasta(lar)dan sorumlu yakından 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 örneklerle 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 yazar 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 iki ise;

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

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

Kaynak bir kitap ise;

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

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

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

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

Örnek: Grey EF. Cystic fibrosis. In: Green AB, Bow 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 yazar 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 yazar 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.



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 okurlarımız;

2020 yılının ilk sayısı ile yeniden sizlere ulaşmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Her ne kadar ülkemiz ve dünya için çok zor günlerden geçiyor olsak da 2020 yılının geri kalanının hepimize mutluluk ve sağlık getirmesini diliyoruz. Bu zor günleri yine hep birlikte dayanışma içerisinde atlatacağımızı umut ediyor ve en yakın zamanda bilimsel toplantılarda tekrar bir araya gelmeyi umuyoruz.

Akciğer bülteninin bu sayısında mümkün olduğu kadar güncel konular ve 2020 yılında yenilenen GINA rehberine yer vermeye çalıştık. GINA 2020 rehberinin güncellemesi Nurhan Sarioğlu hocamız sayesinde bültenimize eklendi. Farklı OSAS tiplerinde PAP tedavisi uygulamasını Asiye Kanbay Hocamız bizler için hazırladı. Güncelliği hiç bitmeyen "Alfa 1 antitripsin eksikliği ve replasman tedavisi"ni çok değerli Hocamız Sevgi Saryal bizlerle paylaştı. Göğüs Cerrahi Hocalarımız "Hiperhidrozis-Videotorakoskopik Sempatektomi" konusu ile bilgilerimizi güncelledi. Son olarak da erişkin bağışıklamasında çok önemli yeri olan pnömokok aşısını Yılmaz Bülül Hocamız bizlere aktardı.

Ayrıca, pandemi sürecinde sizlere faydalı olacağını düşündüğümüz COVID ve pulmoner tromboemboli, COVID ve İnterstisyel akciğer hastalığı ve COVID-solunum desteği konularına da yer verdik. Pandemi sürecinde yapılan bir bronkoskopi olgusunu da sizlerle paylaştık

Keyifle okuyacağınız, birçok güncel bilgiye ulaşacağınız bu sayıyı sizlerle paylaşmaktan mutluluk duyuyoruz.

İyi okumalar...



Doç. Dr. Asiye KANBAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Hafif Dereceli/ Pozisyonel/ REM İlişkili OSAS'ta PAP Tedavisi Verelim mi?

Obstrüktif uyku apne sendromu-Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), uyku sırasında tam veya kısmi solunum durmaları, yeterince derin ve dinlendirici uyku evrelerinin yaşanmamasına bağlı olarak gün içinde aşırı uyku hali, horlama ile karakterize bir sendromdur. Uyku süresince gelişen hipoksi atakları, aralıklı uyanmalar sonucu gelişen sempatik aktivasyon kardiyovasküler sistem başta olmak üzere, tüm sistemleri etkileyen morbiditesi ve mortalitesi oldukça yüksek önemli bir halk sağlığı sorunudur (1).

OSAS tedavisinde temel prensip hastalığa neden olan faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Anatomik obstrüksiyonu olan olgularda düzeltici cerrahiler oldukça etkindir.

Obez olgularda yaşam şeklinin değiştirilmesi, egzersizin artırılması ve kilo verdirilmesi oldukça önemlidir. Ancak kilo vermek, yaşam şeklinin değiştirilmesi her zaman çok kolay olmamaktadır. Positive Airway Pressure (PAP) üst solunum yollarına basınç uygulayarak uykuda gelişen solunumsal olaylar sırasında hava yolu açıklığını sağlayarak apne ve hipopne ataklarını düzeltir. Uyku mimarisinin düzelmesi ile birlikte sempatik sistem aktivasyonunun önüne geçilmesi OSAS'ta izlenen mortalite ve morbiditeleri azaltacağı varsayılmaktadır.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin son "Uyku Bozuklukları" sınıflamasında OSAS; Uykuda Solunum Bozuklukları başlığı altında tanımlanmaktadır (2). Ağırlık derecesi Apne- Hipopne İndeksine (AHI) göre; AHI düzeyi, 5 ila 14.9 \geq 15 ila 29.9 ve \geq 30 olanlar sırasıyla hafif, orta ve ağır OSAS olarak sınıflandırılır. Ağır olgular, kardiyometabolik hastalığı olan ve gün içi aşırı uyku hali gelişen tüm olgularda anatomik obstrüksiyon yoksa PAP cihazları ile tedavi edilmelidir. OSAS fizyopatolojisini incelediğimizde anatomik bozukluk, üst havayolu dilatör kas aktivitesinde azalma, arousal eşiği düşüklüğü, solunum kontrol instabilitesi gibi patofizyolojik mekanizmaların biri veya birkaçının ön planda olmasına göre OSAS fenotiplerinin belirlenmesi ve kişiye özel tedavi yapılması uygun görülmektedir (3). Günümüze kadar tanımlanan OSAS fenotipleri: REM ilişkili OSAS, kompleks uyku apne sendromu, pozisyonel OSAS vb. oluşturmaktadır. Obstrüktif apne ve hipopneler ile karakterize OSAS'ta tekrarlayan bu epizotlar sonucu gelişen komplikasyonların nedeni:

Intratorasik Basınç Dalgalanmaları

Apne ve hipopne atakları sırasında, kapalı hava-yoluna karşı tekrarlayan zorlu inspirasyon (uyku sırasında sık tekrarlayan Müller manevraları) toraks boşluğunda negatif basınç artışına neden olur. Artan negatif basınç kalbe venöz dönüşü artırır. Böylece sağ ventrikül hacmi ve basıncı artar (4). Sağ ventriküldeki volüm ve basınç artışı ventriküller arasındaki septumun sola doğru yer değiştirmesine neden olarak sol ventrikülün doluşunu engeller ve kalbin debisi düşer (5). Sağ kalpte basınç ve volüm artışı sol kalbin dolumunun azalmasına aynı zamanda sol ventrikülün relaksasyonunun azalmasına yol açarak sol kalp fonksiyonlarını bozar. Aynı zamanda artan negatif basınçla atrium, ventrikül ve aortada transmural gradiyent artar. Sonuçta, hava yolu obstrüksiyonu sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına hem ön hem de ard yükün artmasına neden olur. Tekrarlayan negatif intratorasik basınç dalgalanmaları kronik dönemde ventriküler hipertrofi, koroner dolaşımda azalmaya bağlı miyokardiyal iskemiyeye, ileti bozuklukları-aritmilere, torasik aortik dilatasyona ve disseksiyona eğilime, diyastolik ve sistolik disfonksiyona neden olur (6).

İntermittan Hipoksi

Solunum çabasındaki artış ve apne epizotlarının arousal ile sonuçlanması otonom sinir sisteminin aktivasyonuna neden olarak başta kardiyovasküler sistem olmak üzere tüm sistemleri olumsuz etkileyerek metabolik disfonksiyona yol açar. Hipoksi-reoksijenasyon döngüsünün birbirini takip etmesi reaktif oksijen radikallerinin oluşumu ve oksidatif strese neden olarak subklinik bir sistemik inflamasyon gelişimine neden olur. Hipoksi ile vasküler yatakta uyarılan adezyon moleküllerinin (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, intercellular adhesion molecule-1) ekspresyonunda artma ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu sağlayan nükleer faktör (NF)-κβ transkripsiyonunda artış izlenir (7-9). İnflamasyonun kronik süregelmesiyle endotelial disfonksiyon ve metabolik bozulma daha şiddetlenir (10,11).

Kronik Hiperkapni

Apne ve hipopne sonrası gelişen hipoksi ve hiperkapni asidozla sonuçlanır. OSAS'lı olguların önemli bir çoğunluğunun obez olması nedeniyle, obeziteye bağlı hipoventilasyon hiperkapniyi derinleştirir ve asidoz daha da belirgin hale gelir. Sonuçta; dokulara ulaşan kanın oksijen içeriğinin düşük olması ve asidoz nedeni ile

doku kanlanması bozulur, bu da sistemik disfonksiyona neden olur. Beyin, kalp ve böbrek gibi yüksek oksijen konsantrasyonu gereksinimi olan dokularda hasar daha da ciddi olur.

Uyku Bölünmeleri

Uyku sırasında oluşan apne ve hipopne epizodları hipoksiye neden olarak kemoreseptörleri aktive eder. Faringeal dilatator kas tonusunun ve havayolu açıklığının yeniden sağlanması için aktive olan kemoreseptörler arousal tetiklerler. Arousallar uyanıklığa geçiş ve havayolu açıklığının yeniden sağlanmasına olanak tanıırken, diğer yandan sık sık tekrarlanması uyku bölünmelerine ve uyku mimarisinin bozulmasına yol açar. Kemoreseptörlerden kalkan impulslar ve tekrarlayan arousallar; sempatik aktivasyon, otonom sinir sisteminin aktivasyonu ve parasempatik sistem blokajı ile yüksek kalp atım hızına, sistemik kan basıncında artışa, hiperglisemiye neden olur. Sempatik aktivasyon gece ile sınırlı olmayıp gün boyu devam eder. OSAS'lı olgularda yapılan araştırmalarda kan ve idrarda gün içinde yapılan ölçümlerde de norepinefrin konsantrasyonunun yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (12).

OSAS'ın en ağır sonuçları kardiyovasküler sistemde görülmektedir. OSAS ile ilişkili en önemli kardiyovasküler hastalıklar (KVH); sistemik hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), sol-sağ kalp yetmezlikleri, kardiyak aritmiler, pulmoner HT ve ani kardiyak ölümdür. Bu yüzden ağır dereceli OSAS olguları mutlak tedavi edilmelidir. Bunun yanısıra diğer fenotipler de mevcut risklerine göre değerlendirilmeli, fenotipleri belirlenmeli ve en uygun tedavi planı belirlenmelidir.

HAFİF OSAS ve PAP TEDAVİSİ

Hafif OSAS tanılı olgularda ciddi kardiyovasküler hastalığı olan olgular, gün içi aşırı uyku hali yakınması olan olgular, aritmi, diyabet ve inme gibi ciddi hastalık tabloları gelişen olgularda PAP tedavisi mutlaka denenmelidir. Bunun dışındaki olgularda kilo verme, sedatiflerden sakınma, alkol ve sigaranın bırakılması gibi genel önlemlerin alınması hastalara mutlaka telkin edilmektedir. 1741 olgunun 9.2 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada başlangıçta hafif dereceli OSAS tanısı konulan olgularda PAP tedavisi verilmeksizin sadece konservatif yaklaşımlar ile takip edilen hipertansiyon tanısı olmayan 529 vakanın 215'nde takiplerinde hipertansiyon geliştiği izlenmiştir (13). Bu sonuçlar varlığında hafif dereceli OSAS tanısı alan olguların kardiyovasküler ve diğer ciddi hastalıklar açısından takip edilmesi ve gerekli olgularda da gelişen hastalığın tedavi seçenekleri arasında PAP tedavisi de gözden geçirilmelidir.

POZİSYONEL OSAS ve PAP TEDAVİSİ

OSAS olgularında gerek yerçekimi gerek obezitenin etkisi nedeniyle supin pozisyonda solunumsal olaylar daha yoğun izlenmektedir. Supin pozisyonda oluşan AHI, diğer pozisyonlarda gelişen AHI'ye oranla iki kat ya da daha fazla gözlenmesi durumunda pozisyonel OSAS fenotipinden bahsedilmelidir. Bu durumda genellikle sadece solunumsal olaylar esnasında basınç uygulayacak otomatik PAP tedavileri tercih edilmektedir. Pozisyonel OSAS olgularının pozisyonel olmayan klasik OSAS olguları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, pozisyonel OSAS olgularında kalp hızı değişkenliğinin arttığı yani kardiyak stabilitenin bozulduğu, bu olgularda da gerekli koşullarda PAP tedavisinin verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (14).

REM İLİŞKİLİ OSAS ve PAP TEDAVİSİ

Uyku genel olarak iki ana evreden oluşmaktadır. Non-REM evresi ve REM evresi tüm gece birbirini izleyerek sabaha dek devam etmektedir. Gecenin ilk yarısında nonREM dönemi hakim iken gecenin ikinci yarısında nonREM dönemini takip eden giderek daha uzun süren REM evreleri izlenmektedir. NonREM evresinde parasempatik sistem aktivasyonu, REM evresinde ise sempatik sistem aktivasyonu ile başta kardiyovasküler

systemde instabilite bulguları görülmektedir. Bunun yanı sıra REM evresinde kolinerjik sistemin aktivasyonunun inhibisyonu ile tüm kaslarda olduğu gibi genioglossusun tonusu düşer, üst solunum yolu kaslarının dilatasyonu azalarak apne ve hipopneler gelişir. Solunumsal olaylar uzun ve desatürasyonlar derindir. Bu durum sempatik sistemin daha yüksek oranlarda hakimiyetine neden olur. Araştırmalarda REM evresinde kan basıncı ve kalp hızı değişkenliğinin arttığı ve aritmilerin daha sık oranda izlendiği gösterilmiştir. Wisconsin Uyku Kohortunun incelendiği bir araştırmada ise ambulatuvar kan basıncı takibi yapılan REM ilişkili OSAS olgularında, REM evresinde hastaların daha önce beyan etmediğinden daha yüksek oranda kan basıncı artışları olduğu tespit edilmiştir (15). Ayrıca, bu olgularda PAP tedavisinin başta kardiyovasküler sistem komplikasyonları olmak üzere mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.

PAP tedavisi sonuçları günümüzde hala tartışmalıdır. Ancak klinik pratikte beş saat ve üzerinde, erken dönemde PAP tedavisi başlayan ve orta yaş olguların uzun dönem takiplerinde mortalite ve morbitelerinin daha düşük olduğu izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kanbay A. *Obstrüktif uyku apne sendromu klinik sonuçları. Oğuz Köktürk, Duygu Özol. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 2019; 86-98.*
2. Eckert DJ. *Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea-New pathways for targeted therapy. Sleep Med Rev 2018; 37: 45-59.*
3. Bonsignore MR, Suarez Giron MC, Marrone O, Castrogiovanni A, Montserrat JM. *Personalised medicine in sleep respiratory disorders: focus on obstructive sleep apnoea diagnosis and treatment. Eur Respir Rev 2017; 26. pii: 170069.*
4. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. *Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1991; 100:894-902.*
5. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. *Obstructive sleep apnea: implications for cardiovascular disease. JAMA 2003; 107: 1671-78.*
6. Parker JD, Brooks D, Kozar LF. *Acute and chronic effects of airway obstruction on left ventricular performance. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1888- 96.*
7. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, Sturm N, Lantuejoul S, Mallaret et al. *Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 227-35.*
8. Arnaud C, Poulain L, Levy P, Dematteis M. *Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. Atherosclerosis 2011; 219: 425-31.*
9. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Makinodan K, et al. *Evidence for activation of nuclear factor kB in obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2006; 10: 189-93.*
10. McNicholas WT, Bonsignore MR. *Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: Current evidence, basic mechanisms and research priorities. Eur Respir J 2007; 29: 156-78.*
11. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. *Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? Thorax 2009; 64: 631-36.*
12. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. *Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. Chest 1993; 103: 1763-68.*
13. Vgontzas NA, Li Y, He F, Fernandez-Mendoza J, Gaines J, Liao D, et al. *Mild-to-moderate sleep apnea is associated with incident hypertension: age effect. Sleep J, 2019;42:1-7.*
14. Byun JI, Shin YY, Hwang KJ, Jung Y, Shin WC. *Sleep Medicine 2019;64: 101-5.*
15. Mokhlesi B, FinnLA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Cauter EV, et al. *Am J Respir Crit Care Med 2014;190:1158-67..*



Prof. Dr. Sevgi SARYAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Alfa 1 Antitripsin Eksikliği ve Replasman Tedavisi

8

Alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliği güçlü bir proteaz inhibitörü olan AAT'nin yetersizliğiyle karakterize, otozomal resesif kodominant geçiş gösteren kalıtsal bir patolojidir (1). AAT eksikliği genellikle erken başlangıçlı KOAH, siroz, hepatosellüler karsinoma gibi karaciğer hastalıkları, pannikülit, vaskülit gibi ekstrapulmoner hastalıklara neden olmaktadır.

ALFA-1 ANTİTRİPSİN

AAT (α 1 proteinaz inhibitörü- α 1Pi) proteolizde önemli rol oynayan ve elastini parçalayarak akciğer parankimi ve havayollarında hasara yol açan serin proteaz grubundan nötrofil elastazın etkilerini inhibe eden bir proteaz inhibitörüdür. SERPINA 1 geni (serin proteaz inhibitörü, grup A, üye 1) tarafından kodlanan bu proteinin 150'den fazla mutasyonu saptanmıştır. AAT suda çözünebilen, dokulardan difüze olabilen, orta boyutlarda (6.7 x 3.2 nm) bir glikoprotein olup, moleküler ağırlığı 52 kDa'dır, plazma yarı ömrü dört-beş gündür (2,3). AAT proteininin %80'den fazlası hepatositlerde sentezlenir ve dolaşıma salınır. Monositler, makrofajlar, pankreas, akciğer alveoler hücreleri, enterositler, endotel ve bazı kanser hücrelerinden de kısmen salınım olmaktadır. Plazmadan proteinin %80'i interstisyel dokulara difüze olurken %0.5-10'u ise alveoler sıvı, tükürük, gözyaşı, süt, semen, safra, idrar ve serebrospinal sıvı gibi biyolojik sıvılara geçer. Alveoler sıvıda 0.1-0.3 g/L konsantrasyonunda bulunur (4,5). İnsan-

larda günde yaklaşık 34 mg/kg AAT üretilir ve 1-2 g/L gibi yüksek konsantrasyonları sağlar. Akut faz yanıtı olarak AAT düzeyleri dört katına kadar artabilir.

AAT esas olarak nötrofil, pankreas veya bakterilerden salınan elastazi inhibe eder. Ayrıca, nötrofil kaynaklı proteinaz-3, miyeloperoksidaz, katepsin G ve α -defensinleri, mast hücrelerinden salınan kimaz ve triptazı, pankreastan salınan tripsini, T lenfosit kaynaklı granzim-B'yi, dolaşımda bulunan kallikrein 7 ve 14'ü, koagülasyon kaskadında yer alan serin proteazlar olan plasmin, trombin, ürokinaz ve faktör Xa'yı da inhibe etme özelliğine sahiptir (3,6,7).

Son yıllarda AAT'nin antiproteinaz aktivitesinden bağımsız olarak antiinflamatuvar ve doku koruyucu etkileri konusunda bulgular ortaya konulmuştur. AAT'in güçlü bir nötrofil kemoatraktan olan lökotrien B4, nitrik oksit ve proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekrozis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-32, monosit kemoatraktan protein-1'i inhibe ettiği, antiinflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IL-1 reseptör antagonistinin salınımını ise etkilemediğini göstermiştir (3,6-8). Ayrıca, kaspaz 1 ve 3 inhibisyonu aracılığıyla akciğer alveol ve endotel hücreleri, pankreas β hücreleri, kardiomyositler ve deri fibroblastlarını apoptozise karşı koruduğu gösterilmiştir (9). AAT mikroorganizmaların konakçı hücreye bağlanmasını engellemekte, replikasyonu inhibe etmekte ve bulaşıcılığını önlemektedir (3).

Genetik Özellikler

AAT geni (SERPINA1) 14. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Anne ve babadan Mendel kanunlarına göre otozomal kodominant geçiş gösteren iki allelden oluşur. Allellerin isimlendirilmesi isoelektrik fokuslama yönteminde jelde göç hızlarına göre yapılmıştır. Normal allel M olarak adlandırılır ve orta düzeyde göç hızına sahiptir. M'den daha hızlı hareket eden varyantlar A (anodal) ile L arasındadır, M'den yavaş hareket edenler ise N-Z arasında isimlendirilmiştir (8,10). PiMM normal homozigot genotipi tanımlamaktadır. PiMM %85-90 oranında bulunmaktadır, bu kişilerde %100 AAT salınımı olmaktadır.

AAT geninde nokta mutasyonlar sonucu polimer formasyonu, inhibitör mekanizmanın inaktive olması ya da protein sekresyonundaki sorunlar serpinopatilere neden olarak AAT eksikliğine yol açmaktadır. Eksiklik gösteren allellerin en önemlileri Z ve S'dir (10-12). Null olarak isimlendirilen allellerde ise plazmada hiç AAT bulunmamaktadır. Bu alleller nadir olmakla birlikte homozigot eksikliği ağır akciğer hasarına neden olur, karaciğer hastalığı ise görülmez. PiMNull normal iken, PiZNull da eksikliğe neden olur (10). PiF gibi disfonksiyonel allellerde ise plazmada AAT konsantrasyonu normaldir, ancak fonksiyonu bozulmuştur. PiF alleli %0.2-0.4 oranında bulunmaktadır. PiFZ KOAH gelişimine neden olurken PiMF ve PiFF genotiplerinin klinik önemi belirsizdir.

Çok nadir bir disfonksiyone allel olan PiPittsburgh'ta da serum AAT düzeyleri normal olmakla birlikte trombin inhibisyonu aracılığıyla ciddi kanamalar gelişmektedir (11).

Toplumun %5-15'inde homozigot (PiSZ ve PiZZ) ve heterozigot (PiMS, PiSS, PiMZ) eksiklik bulunmaktadır. Klinik olarak belirgin patolojiler genellikle PiZZ homozigot olgularda görülmektedir. Bu grupta dolaşıma salınan AAT normalin %15'i kadardır. PiSS'te bu oran %60 düzeyindedir. PiMS hafif bir heterozigot gruptur, bu grupta AAT %80 oranındadır. PiMZ'te %55, PiMS'te ise %40 düzeyinde AAT dolaşıma salınmaktadır (3,10). Mmalton, M Wurzburg, MHeerlen gibi mutasyonlar elektroforezde M fenotipi göstermekle birlikte yine AAT eksikliğine neden olmaktadır (12,13).

AAT eksikliğine neden olan genotipler anne ve babadan otozomal resesif geçiş göstermektedir ve her bir allel kodominant özelliğe sahiptir. Resesif paternin özellikleri şunlardır.

1. Horizontal genetik geçiş vardır, yani tek bir jenerasyon etkilenir, önceki ve sonraki nesillerde hastalık fenotipi görülmeyebilir.
2. Kadın ve erkeklerde risk eşittir.
3. Hasta bireylerin çocukları taşıyıcı olur.

Bir normal ve bir patolojik allel bulunan bireyler taşıyıcıdır, ancak AAT eksikliği bulguları göstermezler. Homozigot AAT eksikliği olan bir hastanın her çocuğu heterozigot taşıyıcı olur. Otozomal kodominant özellik ise her iki allelin hastanın kliniğine eşit düzeyde etki etmesini sağlar. Bu kurala göre PiSS genotipi amfizem riskinin artmasına neden olmazken PiSZ heterozigotta bu risk artmaktadır (12).

En sık AAT eksikliği yapan allel Z olup, Kuzey Avrupa ırklarında %1 düzeyindedir. En sık görüldüğü ülkeler güney İskandinavya, Danimarka, Hollanda, İngiltere ve Kuzey Fransa'dır. İsveç'te PiZ varyantı 1/1550 oranında saptanmıştır. Buna karşılık İskandinavya'da yaşayan Laponlarda bu oran en düşük düzeydedir (13). Yahudilerde, Afrikalılarda, Latinler ve güney As-

yılılarda da bildirilmiştir. Dünyada 250.000 civarında PiZZ olgusu bulunduğu, bu hastaların 190.000'inin Avrupalı olduğu tahmin edilmektedir (3,11). S alleli daha sıktır, %1-4 oranında saptanmıştır ve en sık görüldüğü bölge İber yarımadasıdır. Bu bulgu S allelinin İber yarımadasından, büyük olasılıkla da 10.000-15.000 yıl önce Portekizlilerden yayıldığını düşündürmektedir. Buna karşılık PiZ geninin daha yeni olduğu, yaklaşık 4000 yıl önce büyük olasılıkla güney İskandinavya'dan kaynaklandığı iddia edilmiştir (13).

Tanısal Yöntemler

Beyaz ırkta rastlanan en önemli genetik hastalıklardan biri olmasına karşın AAT eksikliğinde semptomların başlangıcı ile tanı konulması arasında genellikle uzun bir süre bulunmaktadır. Tanı için laboratuvar yöntemleri kantitatif ve kalitatif olmak üzere iki gruptur.

Kantitatif testler. Kanda AAT konsantrasyonunun ölçümünü kapsar. Serumdaki AAT miktarı akciğer interstisyumu ve alveoler yüzeyi döşeyen sıvı tabakaya ulaşan AAT miktarı ile direkt orantılıdır. Serumdaki AAT'nin yaklaşık %80'i interstisyel sıvıya, %10'u da alveol epitelini döşeyen sıvı tabakaya ulaşmaktadır. Serumda AAT ölçümü genellikle nefelometri ya da turbidimetri yöntemiyle yapılır (14-17). Serum AAT düzeyini azaltan veya arttıran çeşitli biyolojik nedenler olabilir. İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı gibi akut faz yanıtları serum AAT düzeyinin %75-100 oranında artmasına neden olur.

Bu nedenle inflamasyon göstergesi olan CRP ile birlikte ölçülmesi önerilmiştir. Gebeliğin üçüncü trimestiri, ileri yaş ve oral kontraseptif kullanımı sırasında da artar. Hipoproteinemiye yol açan yetersiz protein alımı veya hızlı protein kaybı gibi durumlarda AAT düzeyi azalır. Karaciğer yetmezliğinde de AAT yapımı azalır. Yaşamın ilk altı ayında median AAT konsantrasyonu azalır, 12 aylıktan itibaren ise yetişkindeki düzeye ulaşır (15). Serum AAT düzeyi'nin 11 µM ya da 1.0-1.2 g/L'nin altında olması ağır AAT eksikliğini gösterebilir, bu hastalarda genotip tayini yapılmalıdır (14,15).

Kalitatif testler. Bu amaçla fenotip ya da genotip tayini yapılmaktadır. Fenotip tayini serum ya da plazmada AAT proteinin bir son ürün olarak gösterilmesi esasına dayanır ve klasik olarak izoelektrik fokusing yöntemi kullanılır. Bu yön-

temde akrilamid jel boyunca proteinlerin moleküler yüklerine göre ayrışması söz konusudur. Bu yöntemle S ve Z allellerinin yanı sıra F, I ve P gibi nadir varyantlar da saptanabilir. Buna karşılık medium (M) fenotipindeki patolojik mutasyonlar ve protein yapımı olmayan Null (veya Q0) mutantlar bu yöntemle gösterilemez. Genotip tayini ise PCR bazlı testler ve genom sekanslama ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerle S ve Z varyantlarının yanı sıra Mmalton, Mprocida, I, Siyama, Q0granite falls, Q0west, Q0bellingham, F, Plowell, Q0mattawa, Q0clayton, Mheerlen gibi varyantların genotiplendirmesi yapılabilmektedir (15).

ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

AAT eksikliğinin çeşitli klinik semptomlara ve hastalıklara neden olduğu uzun süredir bilinmektedir. En belirgin patolojiler solunum sistemi ve karaciğer hastalıklarıdır.

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI

AAT eksikliğinin yetişkinlerde en sık yol açtığı hastalık erken başlangıçlı panasiner amfizemdir. İlk kez 1963'te İsveçli bir ailede tanımlanmıştır (18,19). Serum AAT konsantrasyonu normal ortalama değerinin %35'inden düşük (≤ 11 µmol/L) olan olgularda ağır amfizem gelişir. Öksürük, balgam çıkarma ve dispne gibi solunum semptomları klasik kronik obstrüktif akciğer hastalığından farklı olarak 30-40 yaşlarında başlar ve hastalık özellikle sigara içenlerde ya da mesleki ekspozisyonu olanlarda hızlı ilerleme gösterir. Sigara içen PiZZ hastalarda yaşam süresi 48-52 yıl, sigara içmemiş olgularda ise 60-68 yıl bulunmuştur (6).

Semptomatik olguların yaklaşık %20'sinde bronkodilatör yanıtı pozitifdir (6). AAT eksikliğinin doğrudan astıma yol açtığını gösteren veri yoktur, ancak genç yaşta semptom vermesi nedeniyle AAT eksikliği olan olgularda hatalı astım tanısı konulabilmektedir (18). Kronik balgam yakınması olan ve kronik bronşit tanısı alan hastalar %43 oranındadır. Kronik bronşitli olgularda havayolu obstrüksiyonunun şiddetinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. AAT eksikliğinde bronşiektazi de görülebilmektedir, farklı çalışmalarda %26-43 oranında bildirilmiştir (19).

AAT yetmezliğinde genellikle akciğerin tabanından başlayıp apekse doğru yayılan panasiner amfizem geliştiği gösterilmiştir. Amfizem gelişimindeki temel mekanizma proteaz-antiproteaz dengesinde proteazlar lehine bozulmadır. Bu etki özellikle PiZZ olgularda daha belirgin olarak ortaya çıkar. Bu hastalarda sigara içimi hasarın katlanarak artmasına neden olur. AAT eksikliği olana hastaların akciğerlerinde AAT düzeyleri önemli

derecede düşük olduğu gibi nötrofil elastazı inhibe edici etkisi de normal fenotipe göre beş kat azalmıştır. Ayrıca, oksijen radikallerinden kaynaklanan oksidan stres artışının da AAT üzerine inaktive edici etkisi vardır. Bir yandan da Z mutasyonu akciğerde AAT polimerlerinin oluşumuna neden olur. Sigara dumanı kısmen asidiktir ve polimerizasyon da asidik ortamlarda tetiklenmektedir. AAT polimerleri nötrofil kemotaksisini hızlandırır, nötrofillerin interstisyuma adhezyonunu kolaylaştırır (6,20,21). Bir yandan da ortamda düzeyi artan nötrofil elastaz alveolokapiller membran ve interstisyel dokuyu parçaladığı gibi makrofajları ve epitel hücrelerini aktive ederek daha fazla proinflamatuvar ve kemotaktik faktörlerin salınmasına ve böylece hasarın daha da artmasına neden olur (21). PiZZ hastalarda antiinflamatuvar ve antiinfeksiyöz fonksiyonların bozulması kemotaksinin artışı, NF- κ B aktivasyonu ve TNF- α artışı gibi etkilere neden olur (20).

Heterozigot genotiplerde amfizem gelişimine ilişkin çelişkili bulgular vardır. PiMS genotipinde amfizem riski yoktur. PiMZ genotipinde ise farklı sonuçlar vardır. Bu olguların %10'unda amfizem geliştiği gözlenmiştir (3). Sigara içen PiMZ olgularda hava akım hızlarında azalma ve havayolu direncinde artışın sigara içmeyenlere oranla daha belirgin olduğu saptanmıştır (23,24). Sigara içmeyen PiMZ olgularda ise klinik ve fonksiyonel seyir PiMM normal olgulardan farklı bulunmamıştır (25). 1551 PiMZ olgunun ortalama 7.5 yıl izlendiği longitudinal kohort çalışmada obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle hastaneye yatma riski sadece PiZZ hastaların birinci derece akrabası olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (26).

PiSZ heterozigotlar sigara içtiklerinde artmış KOAH riskine sahip olmakla birlikte bu oran PiZZ'ten düşüktür ve sağ kalımları da daha iyidir (27). PiSS homozigotlarda da sigara KOAH'a yatkınlığı arttırmaktadır. PiMmalton, PiMduarte gibi nadir genotipler PiZZ'e göre 300 kez daha seyrek ve bu olgularda da amfizem gelişmektedir (3). PiMmaltonZ heterozigot genotipi son derece nadirdir ve amfizem riski de yüksektir. Buna karşılık PiMMmalton heterozigotlarda bu risk normalden yüksek değildir (28).

AAT eksikliği olan olgularda akciğer hastalığı tanısının konulmasında, seyrinin ve şiddetinin değerlendirilmesinde genellikle spirometri, özellikle de FEV₁ kullanılmaktadır. Ancak FEV₁ amfizem için yeterli bir göstere değildir. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) bu konuda daha duyarlı bir fonksiyonel testtir. Hastaların değişkenliği nedeniyle fonksiyonel değerlendirmede hem akım hızlarının, hem de difüzyon kapasitesinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. FEV₁'de azalma 40'lı yaşlarda belirginleşirken gaz

transferi daha erken dönemde bozulmaktadır (18). Sigara içen AAT eksikliği olgularındaki FEV₁'de azalma hızı sigara içen klasik KOAH'lılardan çok daha yüksektir. AAT eksikliğine ilişkin kılavuzlar bronkodilatör öncesi ve sonrası FEV₁ ölçümünün ve DLCO ve DLCO/VA gibi gaz transfer parametrelerinin, altı dakika yürüme mesafesinin, FEV₁ < %65 olan olgularda istirahat ve eforda arter kan gazlarının ve hayat kalitesi anketlerinin yılda bir kez değerlendirilmesini önermektedir (10).

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (YRBT) ile akciğer dansitesinin incelenmesi ise çalışmalarda en spesifik ve duyarlı gösterge olarak ortaya çıkmıştır. BT dansitometri ile patoloji, solunum fonksiyon parametreleri, hayat kalitesi ve egzersiz kapasitesi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Buna karşılık kısa dönemde akciğer dansite değişimleriyle solunum fonksiyonları arasındaki korelasyon zayıf bulunmuştur. Uzun dönemde ise BT akciğer dansitesindeki azalma FEV₁'deki azalma ve hayat kalitesindeki bozulmayla paralellik göstermektedir (18,29,30). Kılavuzlar hastaların rutin klinik izleminde toraks YRBT'nin rolünün belirlenmesi için daha fazla veriye gereksinim olduğunu vurgulamıştır (10).

KARACİĞER HASTALIKLARI

Z, Siiyama ve Mmalton varyantlarının polimer oluşturarak hepatositlerin endoplasmik retikulumunda toplandığı ortaya konulmuştur. Bu anormal katlanmış AAT proteininin karaciğer hastalıklarının gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir (6). AAT eksikliğinin sık görüldüğü ülkelerde PiZZ olgularda neonatal kolestaz ve sarılık ortaya çıkmaktadır. PiZZ 127 infantın doğumdan 18 yaşına kadar izlendiği bir çalışmada 14 çocukta uzamış obstrüktif sarılık, sekiz çocukta minimal biyokimyasal değişiklikler gözlenmiş, bu çocuklardan ikisi siroz ile kaybedilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı da bu olgularda yaşla birlikte artış göstermektedir.

Erkeklerde insidans kadınlardan daha yüksektir. PiZ ve Mmalton gibi genotiplerde daha siktir. PiZZ hastaların %50'sinde karaciğerde inflamatuvar aktivitenin sürdüğü ve %2-43'ünde siroz geliştiği bildirilmiştir (2). PiMZ heterozigotlarda ise siroz alkol kullanımı, hepatit B veya C eklenmesi durumunda veya hepatosteatoz varlığında gelişmektedir (3). Nekroskopik çalışmalar AAT eksikliği olan hastalarda hepatosellüler karsi-

noma gelişme sıklığını beş kat yüksek bulmuştur. Primer karaciğer kanseri çoğunlukla sirozlu hastalarda görülmüştür (31,32). Son evre karaciğer hastalığı olanlarda tek tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur ve yüksek sağ kalım oranlarına sahiptir (32).

DIĞER KLİNİK PATOLOJİLER

AAT eksikliğinde nadir olarak farklı sistemlere ilişkin hastalıklar da bildirilmiştir (33).

Pannikülit: Ağrılı subkütan nodüller ve deri altı yağ dokusunda atrofi ile karakterizedir. İlerlemiş olgularda deride ülserasyonlar ve seröz sıvı sızıntısı olabilir, ağrının şiddetlenmesine ve enfeksiyonlara yol açar. Deri biyopsisinde lobüler yağ nekrozu ve yoğun nötrofil infiltrasyonu görülmesi AAT eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. Ağır AAT eksikliğinde %0.1-0.9 oranında görülen nadir bir durumdur. Nükslerle seyredilmektedir. 50-100 mg/gün dozda Dapson tedavisi ile kontrol altına alınabildiği bildirilmiştir. Dapson'un reaktif oksijen radikalleri ve TNF- α düzeylerinin, nötrofil adhezyonunun ve IL-8 aracılıklı nötrofil kemotaksisi üzerine baskılayıcı etkisi bulunduğu ileri sürülmüştür. İntravenöz alfa 1 antitripsin replasmanının da aynı şekilde etkin olduğu gösterilmiştir.

ANCA- pozitif vaskülit: ANCA vaskülit ciddi bir otoimmün hastalık olup polianjitisli granülomatosis (GPA), mikroskopik polianjitis ve eozinofilik polianjitisli granülomatosis (EGPA) alt gruplarını kapsamaktadır. ANCA vaskülitinin prognozu kötüdür, beş yıllık mortalite %5'ten yüksektir. AAT eksikliğine ilişkin kılavuzlarda ANCA pozitif vaskülitli olgularda AAT genetik incelemesinin yapılması önerilmektedir.

Vasküler hastalıklar: PiZZ genotipinde nadir olarak abdominal ve intrakranial anevrizmalar ve arteriyel fibromusküler displazi olguları bildirilmiştir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı: Bağırsakta antiproteaz aktivitesinin azalmasının lokal hasarı tetikleyebileceği ve inflamatuvar bağırsak hastalığına yol açabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu konuda daha fazla veriye gereksinim bulunmaktadır.

Glomerülonefrit: PiZZ genotipinde çok nadir olarak proliferatif glomerülonefrit geliştiği, bu hastalarda aynı zamanda siroz bulunduğu bildirilmiştir.

ALFA 1 ANTRİPSİN EKSİKLİĞİNİN TEDAVİSİ

Genel Tedavi Prensipleri

AAT eksikliği olan bireylerde en önemli prensip akciğer hastalığı gelişmesinin önlenmesidir. Bu nedenle özellikle ağır eksikliği bulunan bireyler sigara içiyorlarsa öncelikle sigara bırakılmalıdır. Çevresel ve mesleksel maruziyetler de değerlendirilmeli ve hasta inhalasyon hasarının artacağı ortamlardan uzaklaştırılmalıdır (34).

Uzun ve kısa etkili β_2 -agonistler ve antikolinerjikler ile inhale kortikosteroid kullanımı hastanın dispne şiddeti, FEV₁ düzeyi ve atak sıklığına göre GOLD gibi KOAH kılavuzlarında önerildiği şekilde, klasik KOAH hastalarında olduğu gibi yapılmalıdır. Eozinofil düzeyi yüksek olan olgularda inhale kortikosteroid kullanılabilir. Sık atak geçirenlerde uzun süreli makrolid veya bir antiinflamatuvar olan roflumilast önerilebilir. Yapışkan balgamı olan veya bronşiektazinin eşlik ettiği hastalarda mukolitikler kullanılabilir. Pulmoner rehabilitasyonun olumlu etkileri bu grup hastalarda da gözlenmiştir ve özellikle modifiye MRC (mMRC) skoru ≥ 2 olan hastalarda önerilmektedir. Tüm AAT eksikliğine bağlı akciğer hastalığı olan olgulara pnömokok ve influenza aşılı yapılmalıdır (34).

Alfa-1 Antitripsin Replasman Tedavisi

AAT replasman tedavisi halen bu hastalık için geliştirilmiş tek spesifik tedavidir ve akciğer hastalığı için kullanılmaktadır (10,35). Karaciğer hastalıklarında ise önerilmemektedir (10). AAT replasman tedavisinin amacı serum AAT düzeyini koruyucu seviyenin (11 μ Mol veya 57 mg/dL) üzerinde tutmaktır (1). AAT insan plazmasından saflaştırılarak elde edilir. Tüm preparatlarda çok az da olsa IgA bulunabileceğinden ağır IgA yetmezliği olan bireylerde anafeksiye neden olabilir, bu hastalarda kontrendikedir (36,37). Rutin uygulama haftada bir 60 mg/kg intravenöz infüzyon şeklinde olup, bu infüzyon preparata göre 15-30 dakika sürede yapılmaktadır. AAT eksikliği konusunda yayınlanan 2017 kılavuzunda replasman tedavisi sigara içmemiş ya da sigarayı bırakmış homozigot AAT eksikliği olan 18 yaş üzeri hastalarda önerilmektedir (10). Replasman tedavisi amfizemi olmayan olgularda önerilmemektedir. Replasman tedavisinden en iyi yanıtın alınabilmesi, yani FEV₁'deki yıllık azalma hızının yavaşlatılması veya mortalitenin azaltılması için en uygun olguların FEV₁ %35-65 olgular olduğu ileri sürülmüştür.

AAT replasmanı konusunda ilk çalışmalar biyokimyasal etkinlik üzerine olmuştur. 1987'de yapılan bir çalışmada 21 hastaya haftada bir 60 mg/kg AAT altı ay süreyle uygulandığında tedavi öncesi 30 mg/dL olan serum AAT düzeyinin replasmanla koruyucu

düzeyin üzerinde olan 126 mg/dL'ye yükseldiği gözlenmiştir. Aynı zamanda akciğerlerde alveol epitelini döşeyen sıvı tabakada AAT düzeyi 0.46 μ Mol ve anti nötrofil elastaz kapasitesi 0.81 μ Mol iken, AAT infüzyonundan altı gün sonra bu parametrelerde anlamlı artış olmuş, AAT düzeyi 1.89 μ Mol'e ve anti nötrofil elastaz kapasitesi de 1.65 μ Mol'e yükselmiştir (38). Bu çalışmanın sonuçlarıyla Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafında AAT replasman tedavisine onay verilmiştir.

Replasman tedavisinin klinik etkinliği konusunda çeşitli gözlemsel ve kısıtlı sayıda randomize plasebo kontrollü çalışmalar vardır. 1997'de yapılan bir gözlemsel çalışmada haftada bir 60 mg/kg AAT replasmanı uygulanan 198 Alman hasta tedavi almayan 91 Danimarkalı hasta ile karşılaştırılmıştır. Replasman uygulanan grupta tedavi öncesi bir yıl arayla en az 2 spirometri yapılmıştır. Replasman uygulanan hastalarda FEV₁'deki yıllık düşme hızı 53 mL/yıl iken, tedavi verilmeyen grupta bu hız 75 mL/yıl'dır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi etkisi özellikle başlangıç FEV₁ değeri %31-65 olan grupta daha belirgin bulunmuştur (39).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) tarafından 1998'de yayınlanan 1129 PiZZ AAT eksikliği hastasını kapsayan araştırma en geniş kapsamlı gözlemsel kohort çalışma olup, 747 hastaya AAT uygulanmış ve replasman tedavisinin etkinliği incelenmiştir. Genel grupta FEV₁'de yıllık düşme hızı tedavi alan ve almayan grupta benzer olmakla birlikte, FEV₁ %35-49 olan hastalarda tedavi alanlarda FEV₁'deki yıllık azalma 66.4 mL iken, tedavi almayanlarda 93.2 mL saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Replasman tedavisinin sağ kalıma da olumlu etki gösterdiği saptanmıştır (40).

Az sayıdaki randomize kontrollü çalışmalar toplam 313 hastayı kapsamaktadır. İlk randomize kontrollü çalışma Dirksen ve arkadaşları tarafından 1999'da amfizemi olan (FEV₁ %30-80) 56 PiZZ hastada yapılmıştır. Bu hastalara üç yıl süreyle dört haftada bir 250 mg/kg AAT ya da plasebo olarak albumin uygulanmış ve FEV₁, DLCO, DLCO/VA ve tomografik akciğer dansitesi değişimleri incelenmiştir. Bu çalışmada solunum fonksiyonlarındaki azalmalar iki grupta da benzer bulunmuş, buna karşılık akciğer dansitesinin replasman kolunda daha iyi korunabildiği gösterilmiştir. AAT replasmanı yapılan hastalarda yıllık doku kaybı 1.5 g/L iken, plasebo kolunda 2.6 g/L saptanmıştır (41).

Primer sonlanım noktası replasman tedavisinin tomografik akciğer yoğunluğuna ve KOAH ataklarına etkisinin

değerlendirilmesi olan EXACTLE çalışmasında ise 2-2.5 yıl süresince haftada bir 60 mg/kg AAT infüzyonu uygulanan 77 hastanın sonuçları plasebo (albumin) ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tomografi ile akciğer dansitesi ölçümlerinin solunum fonksiyonlarına göre daha duyarlı bir gösterge olduğu, ayrıca KOAH ataklarının sıklığı olmasa da şiddetinin ve hastane yatışlarının azaldığı gösterilmiştir (42).

RAPID çalışması ise en yeni ve çok sayıda olgu üzerinde yapılmış bir diğer randomize plasebo kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada FEV₁ %35-70 arasında değişen 180 amfizemli hastaya haftada bir 60 mg/kg AAT veya plasebo iki yıl süreyle uygulanmış, isteyenlerde de ek iki yıl açık olarak sürdürülmüştür. Bu çalışmada primer sonlanım noktası tomografik akciğer dansitesinde yıllık kayıp, sekonder sonlanım noktaları ise FEV₁ ve DLCO değişimleri, hayat kalitesi (SGRQ) ve atak sıklığıdır. Bu çalışmada da diğerlerinde olduğu gibi replasman yapılan grupta akciğer yoğunluğundaki azalmanın plaseboya oranla daha az olduğu, solunum fonksiyon parametreleri veya hayat kalitesi skorlarında anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (43).

Chapman ve Stockley'in toplam 1509 hastayı kapsayan beş çalışmayı değerlendirdikleri meta analizde ise FEV₁'de azalma hızındaki düşmenin replasman tedavisi alanlarda almayanlara göre %25 daha az olduğu ortaya konulmuştur. Araştırmacılar bu koruyucu etkinin özellikle başlangıç FEV₁ değeri %30-65 olan hastalarda daha belirgin olduğunu vurgulamışlardır (44).

Rutin olarak AAT haftada bir uygulanmaktadır, ancak iki haftada bir ya da ayda bir uygulanması konusunda da araştırmalar yapılmaktadır. Ayda bir uygulanmasının koruyucu serum düzeyini 28 gün sürdüremediği gözlenmiştir. İki hafta arayla 120 mg/kg dozda uygulanması konusunda çalışmalar sürmektedir. RAPID çalışmasında iki haftada bir 120 mg/kg AAT uygulanan hastaların koruyucu düzeyi sağlayabildikleri ve yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (36,43).

Z heterozigotlarda (PiMZ, PiSZ) replasman tedavisinin rolü belirli değildir. PiMZ olgularda AAT düzeyi nadiren koruyucu düzeyin altına inmektedir. Bu hastalarda sigara bırakma gibi genel önlemler ön plana çıkmaktadır (45). PiSZ hastalarda KOAH seyri ise AAT eksikliği bulunmayan KOAH'lılara benzemektedir (27). Hetero-

zigot hastalarda ve hangi genotipe sahip olursa olsun aktif sigara içicilerde AAT replasmanının etkinliğine dair kanıt bulunmamaktadır. Dolayısıyla AAT eksikliğine ilişkin kılavuzlarda heterozigot hastalarda AAT replasman tedavisi önerilmemektedir (10).

AAT replasman tedavisi genellikle iyi tolere edilmektedir. Anafilaksi nadirdir. Çalışmalarda en sık bildirilen yan etkiler ateş, titreme, ürtiker, bulantı, kusma ve yorgunluktur. Hepatit, HIV gibi viral enfeksiyonlar saptanmamıştır (1). İki çalışmada gözlenen yan etkiler Tablo 1'de verilmiştir (46,47).

Diğer Tedavi Yöntemleri

İleri AAT eksikliği bulunan hastalarda dispnenin giderilmesi amacıyla akciğer volüm küçültme operasyonları denenmiştir, ancak komplikasyonları ve mortalite oranları klasik KOAH'lı olgulardaki girişimlere göre daha yüksek bulunmuştur. Tek taraflı ve minimal invaziv yöntemlerin kullanılmasıyla mortalite düşük olmak-

tadır. Bronkoskopik volüm küçültme yöntemleri içinde endobronşiyal valv uygulaması ile seçilmiş hastalarda başarılı sonuç alınabilmektedir. Ancak bu konuda daha ileri araştırmalara gereksinim bulunmaktadır (10).

AAT eksikliğine bağlı amfizem olgularının 1995-2014 arasında yapılan tüm akciğer transplantasyon olgularının %5.4'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Akciğer transplantasyonunun bu hastalarda sağ kalıma etkileri belirgin değildir, ancak hayat kalitesinde düzelmeye yol açmaktadır. AAT eksikliği hastalarında transplantasyon sonrası mortalitenin başlıca sebebi akciğer enfeksiyonudur. Transplantasyon adaylarında komorbiditelerin, özellikle de karaciğer hastalığı varlığının araştırılması gerekmektedir. Karaciğer hastalığı akciğer transplantasyonu için bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Karaciğer ve akciğer transplantasyonunun birlikte yapılması da söz konusudur. Transplantasyon sonrası AAT replasman tedavisi konusunda ileri incelemelere gereksinim bulunmaktadır (10,34).

Tablo 1. Alfa 1 antitripsin replasman tedavisi ile gözlenen yan etkiler.

Yan Etki	Wencker 1998 (n: 443)	Stoller (n: 747)
Anafilaksi	%0.9	%0
Dispne	%3	%8.5
Hışıltılı solunum	-	%1.9
Hipotansiyon	-	%0.3
Başağrısı	-	%47.1
Fenalık hissi	-	%16.8
Titreme	-	%7.5
Ateş	%3.8	%7.4
Döküntü	-	%5.1
Göğüste tutukluk	-	%5.1
Kaşınma	%4.1	%3.2
Göğüs ağrısı	-	%2.2
Taşikardi	-	%2.8
Bulantı/kusma	%4.7	%1.7
Kızarma	-	%6.5
Anksiyete	-	%4.4
Kas krampları	-	%3.8
Yorgunluk	%1.6	-

KAYNAKLAR

1. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-Antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:246-259.
2. Torres-Duran M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018;13:114.
3. De Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med* 2014;276:311-335.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:818-900.
5. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-2236.
6. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, et al. The discovery of α -1 antitrypsin and its role in health and disease. *Respir Med* 2011;105:1129-1139.
7. Bergin DA, Reeves EP, Meleady P, et al. α -1 Antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. *J Clin Invest* 2010;120:4236-4250.
8. Lomas DA, Irving JA, Gooptu B. Serpinopathies. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α -1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society 2019:6-26.
9. Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol* 2006;169:1155-1166.
10. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I et al. European Respiratory Society Statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α -1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017;50:1700610.
11. Hobbs BD, Silverman EK, Cho MH. Genetics and epidemiology. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α -1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2019:27-38.
12. Chorostowska-Wynimko J, Jezela-Stanek A. Genetic counselling. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α -1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society 2019:143-149.
13. Luisetti M, Seersholm N. α -1 Antitrypsin deficiency.1: Epidemiology of α -1 antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004;59:164-169.
14. Brantly ML, Wittes JT, Vogelmeier CF et al. Use of highly purified α -1 antitrypsin standard to establish ranges for the common normal and deficient α -1 antitrypsin phenotypes. *Chest* 1991;100:703-708.
15. Ferrarotti I, Ottaviani S. Laboratory diagnosis. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α -1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society 2019:39-51.
16. Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M et al. Serum levels and genotype distribution of α -1 antitrypsin in the general population. *Thorax* 2012;67:669-674.
17. Zorzetto M, Russi E, Senn O et al. SERPINA1 gene variants in individuals from the general population with reduced α -1 antitrypsin concentration. *Clinical Chemistry* 2008;54:1331-1338.
18. Barrecheguren M, Bals R, Miravittles M. Clinical approach to diagnosis and assessment. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α -1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society 2019:64-77.
19. Needham M, Stockley RA. α -1 antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004;59:441-445.
20. Saltini C, Krotova K. Mechanisms of lung disease. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α -1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2019:52-63.
21. Lomas DA, Parfrey H. α -1 antitrypsin deficiency. 4: Molecular pathophysiology. *Thorax* 2004;59:529-535.
22. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe α -1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 2008;63:1091-1095.
23. Al Ashry HS, Strange C. COPD in individuals with the PiMZ alpha-1 antitrypsin genotype. *Eur Respir Rev* 2017;26:170068.
24. Hersh CP, Dahl M, Ly NP et al. Chronic obstructive pulmonary disease in α -1 antitrypsin PiMZ heterozygotes: a meta analysis. *Thorax* 2004;59:843-849.
25. Molloy K, Hersh CP, Morris VB et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α -1 antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:419-427.
26. Seersholm N, Torgny J, Wilcke R et al. Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in α -1 antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:81-84.
27. Green CE, Vayalapa JA, Mukherjee D et al. PiSZ alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD): pulmonary phenotype and prognosis relative to PiZZ AATD and PiMM COPD. *Thorax* 2015;70:939-945.
28. Allen MB, Ward AM, Perks WH. Alpha-1 antitrypsin deficiency due to MmaltonZ phenotype: case report and family study. *Thorax* 1986;41:568-570.

29. Gould GA, Redpath AT, Ryan M et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J* 1991;4:141-146.
30. Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL et al. High-resolution computed tomography scanning in α -1 antitrypsin deficiency: Relationship to lung function and health status. *Eur Respir J* 2001;17:1097-1104.
31. Piccolo P, Attanasio S, Brunetti-Pierri N. Mechanisms of liver disease. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α -1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2019:93-104.
32. Strnad P, Schneider CV, Clark V. Clinical approach to liver disease in adults. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α -1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2019:114-126.
33. Franciosi AN, Carroll TP, McElvaney NG. Rare manifestations. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α -1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2019:127-142.
34. Ellis P, Dirksen A, Turner AM. Treatment of lung disease. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α -1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2019:78-92.
35. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR et al. Alpha-1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *Int J COPD* 2018;13:419-432.
36. Mohanka M, Khemasuwan D, Stoller JK. A review of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:685-700.
37. Stoller JK, Aboussouan LS. α -1 Antitrypsin deficiency-5: Intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax* 2004;59:708-712.
38. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE et al. Replacement therapy for alpha 1 antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987;316(17):1055-1062.
39. Seersholm N, Wencker M, Banik N et al. Does alpha-1 antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency? Alpha-1 AT Study Group *Eur Respir J* 1997;10:2260-2263.
40. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of α 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49-59.
41. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F et al. A randomized clinical trial of alpha 1 antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1468-1472.
42. Dirksen A, Piilainen E, Parr DG et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009;33:1345-1353.
43. Chapman KR, Burdon JGW, Piilainen E et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α -1 antitrypsin deficiency (RAPID): A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2015;386:360-368.
44. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C et al. Augmentation therapy for α -1 antitrypsin deficiency: A meta-analysis. *COPD* 2009;6:177-184.
45. Sandhaus RA, Turino G, Stocks J et al. α -1 Antitrypsin augmentation therapy for PiMZ heterozygotes. A cautionary note. *Chest* 2008;134:831-834.
46. Wencker M, Banik N, Buhl R et al. Alpha-1 AT Study Group. Long term treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha-1 antitrypsin. *Eur Respir J* 1998;11:428-433.
47. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD et al. Augmentation therapy with alpha-1 antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest* 2003;123:1425-1434.



Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir

GINA 2019 ve 2020'de Neler Değişti?

2019 GINA raporu basamak tedavisinde değişiklikler içermektedir. 2020'de bu algoritmalarda büyük değişiklik olmayıp COVID-19 bölümü eklenmiştir.

COVID-19 Pandemisi Sırasında Astım Yönetimi

Astım hastaları kendilerine reçete edilmiş olan ilaçlarını, özellikle inhaler kortikosteroid (İKS) içeren ilaçları ve eğer reçete edilmişse oral steroidleri almaya devam etmelidir. İKS tek başına ya da İKS-LABA kombinasyonları ve add-on tedaviler olarak bilinen ağır astımda kullanılan biyolojik ajanlar bunlara dahildir. İKS'nin kesilmesi astımın kötüleşmesine yol açabilir.

Hastaların yazılı eylem planı olduğundan emin olun. Astımı kötüleştiğinde kurtarıcı ve kontrol edici ilaçlarını nasıl arttıracığı ne zaman medikal yardım isteyeceği bilgilendirilmelidir. Astım atakları sırasında kısa süreli oral steroid ihtiyacı olabilir. Şu an için rinovirüs, influenza, Covid-19 gibi solunumsal virüslere bağlı astımın kötüleşmesinin nasıl ayırd edileceğine dair kanıtlar açık değildir.

Mümkün oldukça, sağlık çalışanları ve diğer hastalara enfeksiyon bulaş riski nedeniyle nebulizatör kullanımından kaçının. Nebülizasyon viral partikülleri yaklaşık 1 metre mesafeye kadar yayabilir. Akut astım atağında ölçülü doz inhaler ve spacer (aeromchamber) sıkı yüz maskesi yada ağızlık parçasıyla birlikte kullanılmalıdır ve şahsa özel olmalıdır. Hastaların kendi inhaler cihaz ya da ara parçalarını aile bireyleri ile ortak kullanmamaları gerektiği hatırlatılmalıdır.

Olası/Kesin Covid-19 Hastalarında Spirometriden Sakının

Spirometri viral partiküllerin hastalara ve personele yayılmasına neden olabilir. Acil gereksinim olmadıkça spirometri ve PEF ölçümünü erteleyin. Eğer spirometri zorunlu ise yeterli enfeksiyon önlemleri alınmalıdır.

Diğer Aeorosol Üreten İşlemlerde Enfeksiyon Kontrol Tavsiyelerini Uygulayın

Diğer aerosol üreten işlemler oksijen tedavisi, indükte balgam, manuel ventilasyon, non-invaziv ventilasyon ve entübasyonu içermektedir. Bununla ilgili Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyelerine uyulmalıdır: <https://www.who.int/publications-de>

tail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125 ayrıca, hijyen kuralları ve kişisel koruyucu ekipman hakkındaki bilgilendirme ve tavsiyeleri takip edin.

Bölüm 1. Tanım ve Tanısal Algoritma

Astım, kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. “Öyküde, şiddet ve süresi değişkenlik gösteren nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışma ve öksürük gibi semptomlara eşlik eden değişken hava akımı kısıtlanması ile tanımlanır.” Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı kendiliğinden ya da tedavi ile iyileşebilir hatta bazen haftalar/aylarca hiç semptom olmayabilir. Astımda tanısal yaklaşım Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Erişkin, adolesan ve 6-11 yaş çocuklarda astım tanı kriterleri.	
Tanısal Özellik	Astım Tanısını Kesinleştiren Kriterler
1. Öyküde değişken solunumsal semptomlar	
Hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük Tanımlamalar toplumun kültürel yapısı ve yaşa göre değişiklik gösterebilir	<ul style="list-style-type: none"> Genellikle birden fazla solunumsal semptom vardır (yetişkinlerde astıma bağlı izole öksürük nadirdir) Semptomların sıklığı ve şiddeti zaman içinde değişiklik gösterebilir. Semptomlar gece veya sabah uyanınca kötüleşir. Semptomlar sıklıkla egzersiz, gülme, allerjenler, soğuk hava ile tetiklenir. Semptomlar sıklıkla viral enfeksiyonlarla birlikte ortaya çıkar ya da kötüleşir.
2. Değişken hava akımı kısıtlanmasının doğrulanması	
Solunum fonksiyonlarında belirgin değişkenliğin gösterilmesi (Aşağıdaki testlerden biri veya birkaçı)	Değişkenlik ne kadar büyük ya da ne kadar sık gözlenirse tanı o kadar güvenle konabilir.
Hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi	Tanı sürecinde en az bir kez FEV ₁ düşüklüğü ve FEV ₁ /FVC azaldığının saptanması (normalde erişkinlerde > 0.75-0.80, çocuklarda > 0.90)
Pozitif reverzibilite testi* (testten önce bronkodilatör tedavi kesilirse pozitif bulunma şansı artar: SABA ≥ 4 saat, LABA ≥ 15 saat)	Erişkin: 200-400 µg salbutamol veya eşdeğerinden 10-15 dakika sonra FEV ₁ 'de başlangıç değerine göre > %12 ve 200 mL artış (> %15 ve > 400 mL ise tanı daha kesin) Çocuk: FEV ₁ 'de > %12 artış
İki hafta boyunca günde iki kez yapılan PEF 'te aşırı değişkenlik	Erişkin: Ortalama günlük PEF değişkenliği > %10 ** Çocuk: Ortalama günlük PEF değişkenliği > %13 **
Dört haftalık antiinflamatuvar tedavi sonrası solunum fonksiyonlarında anlamlı iyileşme	Erişkin: Solunum yolu enfeksiyonu olmadan dört hafta tedaviden sonra FEV ₁ değerinde bazale göre > %12 ve > 200 mL artış (veya PEF değerinde > %20 artış)
Pozitif egzersiz provokasyon testi*	Erişkin: FEV ₁ de bazale göre > %10 ve >200 mL azalma Çocuk: FEV ₁ de bazale göre > %12 veya PEF > %15 azalma
Pozitif bronş provokasyon testi (genellikle sadece yetişkinlerde uygulanır) Vizitler arasında solunum fonksiyonlarında aşırı değişkenlik*	Standart metakolin veya histamin dozları ile FEV ₁ 'de ≥ %20 veya standardize hiperventilasyon, hipertonic salin veya mannitol sonrasında ≥ %15 düşme Erişkin: Solunum yolu enfeksiyonu olmadan FEV ₁ 'de kontroller arasında > %12 ve > 200 mL değişkenlik Çocuk: FEV ₁ 'de > %12 veya PEF'de > %15 değişkenlik (solunum yolu enfeksiyonu olsa bile)
* Bu testler semptom varlığında veya sabah erken saatlerde tekrarlanabilir.	
**Günlük PEF değişkenliği, günde iki kez ölçülerek hesaplanır (En yüksek PEF – En düşük PEF/Günün en düşük ve en yüksek PEF ortalama değeri).	

Kontrol Edici Tedavi Almakta Olan Bir Hastada Astım Tanısını Nasıl Doğrularız?

Hastanın astım kontrol düzeyi ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmeli. Astım alevlenmesi için risk faktörü varsa bu durumda yakın gözlem olmaksızın basamak düşülmesi önerilmiyor. Uygun zaman seçilmeli (enfeksiyon, seyahat ve gebelik olmamalı). Semptomların kötüleşmesi durumunda tanı ve tedavi sürecini nasıl yöneteceğini anlatan yazılı astım eylem planı hazırlanmalı. Bu değerlendirmeler yapıldıktan sonra inhaler kortikosteroid (İKS) dozu %25-50 azaltılarak ya da ilave kontrol edici ajan (LABA, Lökotrien reseptör antagonisti) kesilerek basamak düşülebilir. İki-dört hafta sonrasına kontrol vizit verilmelidir. Kontrol vizitte akciğer fonksiyonları ve astım kontrolü yeniden değerlendirilmelidir. Eğer semptomlarda artış ve değişken hava akımı kısıtlanması gösterilmişse astım tanısı doğrulanır. Eğer düşük doz tedavi altında semptomlarda kötüleşme ve değişken hava akımı kısıtlanma bulgusu yok ise kontrol edici tedaviyi kesme ve iki-üç hafta sonra yeniden değerlendirme düşünülebilir. Bu tür hastaların en az bir yıl takip edilmesi önerilmektedir.

Bölüm 2. Astımın Değerlendirilmesi

Bir astım hastasını değerlendirme üç ana başlığı içermelidir:

1. Astım kontrolünü değerlendir (semptom kontrolü ve gelecek riskler).
2. Inhaler teknik ve uyumu değerlendir.
3. Komorbiditeleri değerlendir (Tablo 2).

Astım kontrolünün bozulması astım atak riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir. GINA semptom kontrolü değerlendirmesi için son dört haftalık semptomlar sorgulanır: gündüz semptomu, gece uyanma, aktivite kısıtlaması, kurtarıcı kullanımı (Tablo 3). Semptom kontrolünü rakamsal olarak değerlendiren Astım Kontrol Testi (AKT) ve Astım Kontrol Ölçeği (ACQ) gibi anketler de bulunmaktadır.

Astım Kontrolünü Değerlendirmede SFT'nin Rolü Nedir?

Akciğer fonksiyonları astım semptomları ile güçlü korelasyon göstermez. Ancak düşük FEV₁ atak riskini göstermede bağımsız güçlü belirleyicidir. Solunum fonksiyon testi tanı esnasında tedaviye başlarken yapılmalı, üç-altı ay sonra kontrol edici tedavi altında en iyi FEV₁ değeri görülmeli ve periyodik olarak her vizitte tekrarlanmalıdır.

Tablo 2. Astımın değerlendirilmesi.

1. Astım kontrolünü değerlendir = semptom kontrolü ve gelecek riskler
<ul style="list-style-type: none"> • Son dört haftadaki semptom kontrolünü değerlendir. • Ataklar, persistan hava akımı kısıtlanması veya ilaç yan etkileri bakımından herhangi bir risk faktörü olup olmadığını belirle. • Tanı esnasında tedaviye başlarken, tedavi başladıktan üç-altı ay sonra ve periyodik olarak akciğer fonksiyonlarını ölç.
2. Tedaviyi değerlendir
<ul style="list-style-type: none"> • Hastanın halen almakta olduğu tedavi basamağını belgeledir. • İnhalasyon tekniğini izle, hasta uyumu ve yan etkiler açısından değerlendir. • Hastaya yazılı eylem planı ver. • Hastanın tedaviye bakışını ve tedaviden beklentilerini öğren.
3. Komorbiditeleri değerlendir
<ul style="list-style-type: none"> • Rinit, sinüzit, rinosinüzit, gastroözefageal reflü, obezite, obstrüktif uyku apne, depresyon, anksiyete gibi komorbiditeler hastanın semptomlarının artmasına, yaşam kalitesinin bozulmasına ve bazen astım kontrolünün bozulmasına neden olabilir.

Solunum fonksiyon testi nasıl yorumlanmalı?

Düşük FEV₁ varlığında,

- Semptomlardan bağımsız olarak özellikle FEV₁ < %60 olması astım atakları için belirleyicidir.
- Semptomlardan bağımsız olarak akciğer fonksiyonlarında azalmanın görülmesi risk faktörüdür.
- Eğer semptom az ise, ya semptom oluşturacak kadar aktivite yok (yaşam kalitesi kısıtlanmış) ya da semptom algısı zayıf demektir.

Normal ya da yüksek FEV₁ ve sık semptomu olan bir hastada

- Semptoma neden olan diğer sebepler araştırılmalı (kardiak hastalık, postnazal akıntı veya gastroözefageal reflü vs.)

Persistan bronkodilatör reverzibilitesi:

- Kontrol edici tedavi altında olan bir hastada anlamlı bronkodilatör reverzibilitenin saptanması kontrolsüz astıma işaret eder.

Tablo 3. GINA astım kontrol değerlendirmesi.

A. Astım semptom kontrolü		Semptom kontrol düzeyi		
Son 4 haftadaki semptomlar		İyi	Kısmi	Kötü
• Haftada ikiden fazla gündüz semptomu?	Evet Hayır	} Hiçbiri } Yok	1-2'si var	3-4'ü var
• Astım nedeniyle gece uyanma ?	Evet Hayır			
• Haftada ikiden fazla kurtarıcı(SABA) ilaç gereksinimi?	Evet Hayır			
• Astım nedeniyle aktivite kısıtlaması?	Evet Hayır			
B. Gelecek Riskler				
<p>Astım kontrolünün bozulması alevlenme için en önemli risk faktörüdür</p> <p>Çok az semptom varlığında bile alevlenme için ilave risk faktörleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tedavi: Yüksek doz SABA kullanımı (ayda > 1 kutu kullanımı mortaliteyi artırır) Yetersiz İKS, İKS reçete edilmemesi, kötü uyum, yanlış inhaler tekniği • Komorbiditeler: Obezite, kronik rinosinüzit, GÖR, yiyecek allerjisi, gebelik • Maruziyet: Sigara, duyarlı olunan allerjenler, hava kirliliği • Major psikolojik ve sosyoekonomik problemler • Akciğer fonksiyonları: Düşük FEV1, özellikle <%60, yüksek bronkodilatör reverzibilite • Tip 2 inflamasyon belirteçleri: kan eozinofilisi, artmış FeNO düzeyi (İKS kullanan allerjik astımlılarda) <p>Alevlenme için diğer bağımsız risk faktörleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astıma bağlı entübasyon ya da yoğun bakımda yatış • Son bir yıl içinde ≥ 1 ciddi atak geçirme 		<p>Çok az astım semptomu varlığında bile bu semptomlardan birine sahip olmak atak riskini artırır</p>		
<p>Persistan hava akımı kısıtlanması için risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hikaye: preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, fazla kilolu bebekler, kronik mukus sekresyonu • Tedavi: İKS verilmemesi • Maruziyet: sigara dumanı, toksik kimyasallar, mesleki maruziyet • Düşük FEV1, balgam veya kan eozinofilisi 				
<p>Tedavi yan etkileri için risk faktörleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistemik: sık oral steroid, uzun dönem yüksek doz İKS, P450 inhibitörü kullanmak • Lokal: yüksek doz veya etkili İKS, kötü inhaler teknik 				

Astım Şiddetini Değerlendirme

Astım şiddeti, retrospektif olarak semptom ve atakları kontrol altında tutan minimum tedavi düzeyine göre değerlendirilir. Birkaç aydır düzenli kontrol edici tedavi altında bulunduğu basamağa göre ifade edilir. Astım şiddeti statik bir özellik değildir aylar veya yıllar içinde değişiklik gösterebilir.

Hafif astım: Basamak 1 ve 2'de iyi kontrol sağlanan astım (düşük doz İKS, lökotrien reseptör antagonisti).

Orta astım: Basamak 3' te iyi kontrol elde edilen hastalar (düşük doz İKS-LABA).

Ağır astım: Basamak 4 ve 5 olguları ifade eder (yüksek doz İKS-LABA).

Bölüm 3. Astımda Tedavi

Uzun dönem tedavide hedefler:

- Semptom kontrolünü sağlamak ve normal aktiviteyi sürdürmek.
- Astım nedeni ölüm riskini, atakları, kalıcı hava akımı kısıtlanması ve yan etkileri en aza indirmek.

Bu bölümde hekim hasta işbirliğine özellikle vurgu yapılmıştır. Etkili iletişim, hastanın tedaviden beklentilerini ifade etme fırsatı tanınması, tedavi ile ilgili kararlara ortak edilmesi, astım kontrolünü iyileştirmekte ve sağlık harcamalarını azaltmaktadır. Önceki yıllardan bildiğimiz, kontrol temelli astım tedavi döngüsü yine burada yerini almıştır. Hastayı değerlendirme (tanıyı doğrula, semptom kontrolü, risk faktörleri, komorbiditeleri değerlendir) tedavi verme (astım tedavisi, hastayı eğitme, risk faktörlerini ve komorbiditeleri iyileştirme) ve yanıtı yeniden gözden geçirme (semptomlar, ataklar, solunum fonksiyonları, yan etkiler) aşamalarını içermektedir (Şekil 1).

Astım tedavisinde kullandığımız ilaçlar üç kategoride ele alınmaktadır.

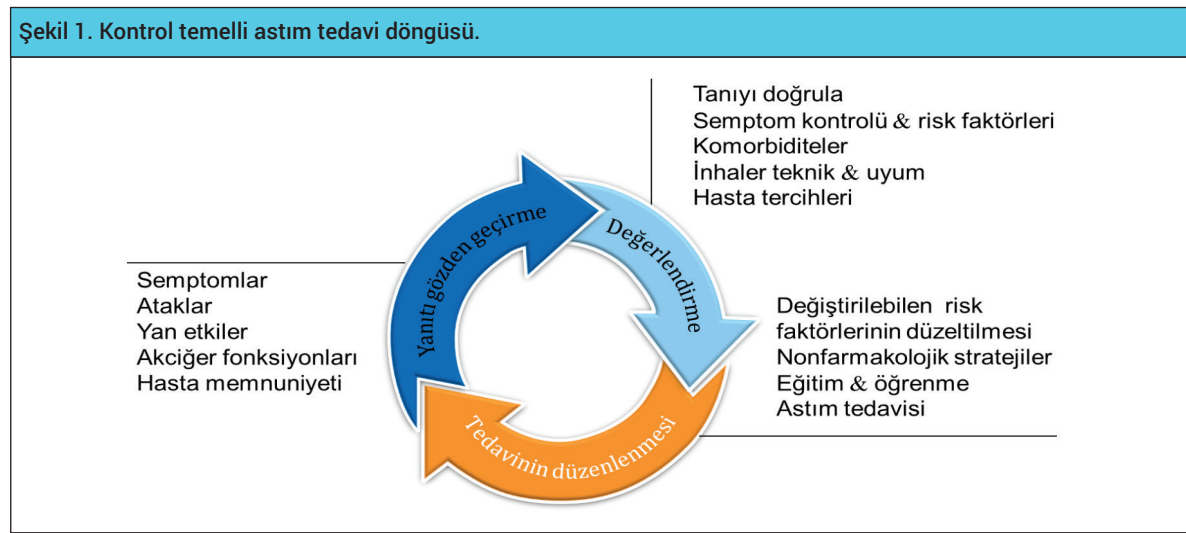
1. Kontrol edici ilaçlar. Hava yolu inflamasyonu ve semptomları azaltmak ve gelecek riskleri önlemek için kullanılır.

2. Rahatlatıcı (kurtarıcı) ilaçlar. Astım kötüleştiğinde ya da ataklarda semptomlarda rahatlatma sağlar.

3. Ek tedaviler. Yüksek doz kontrol edici tedavi (genellikle yüksek doz İKS + LABA) ve değiştirilebilir risk faktörlerinin düzeltilmesine rağmen kalıcı semptomlar ve/veya ataklar devam ediyorsa ek tedaviler düşünülmelidir.

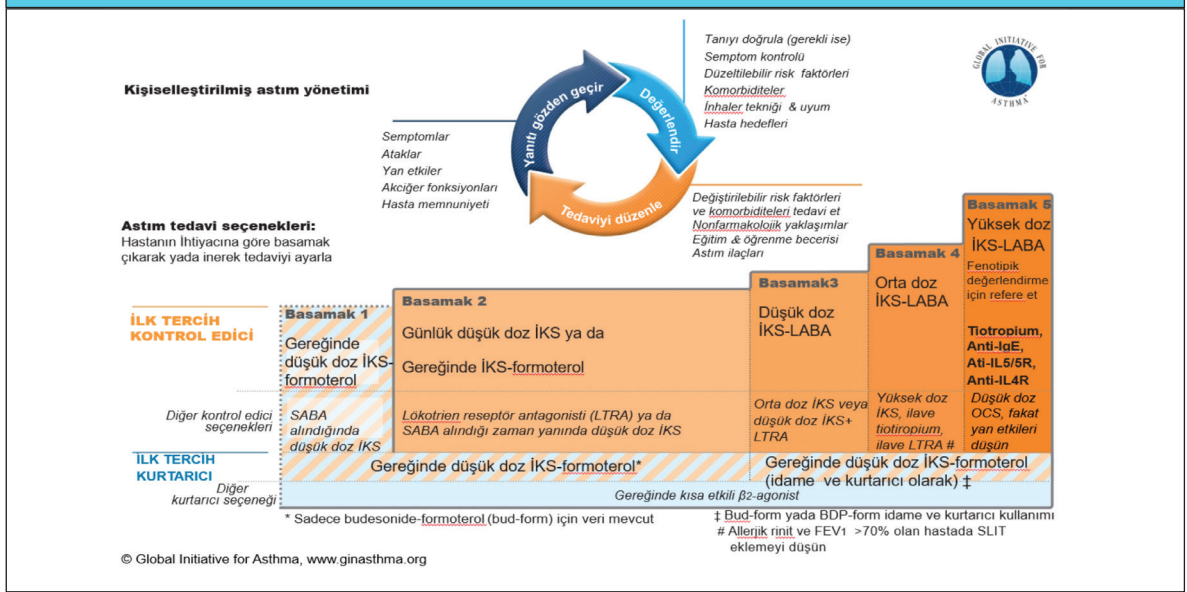
Başlangıç astım tedavisi: İKS içeren kontrol edici tedavinin, astım tanısı alır almaz başlaması önerilmektedir. Tablo 4'te semptom düzeyine göre tedavi seçimi özetlenmiştir.

Astım tedavi yönetiminde basamaklı yaklaşım Şekil 2'de gösterilmiştir.



Tablo 4. Yetişkin ve adolesanlar için tavsiye edilen astım başlangıç tedavisi.	
Semptomlar	Tercih edilen başlangıç tedavi
Nadir semptomlar (örneğin; ayda ikiden az)	<ul style="list-style-type: none"> İhtiyaç halinde düşük doz İKS-formoterol (Kanıt B) Diğer seçenek: SABA alındığında beraberinde İKS alınması (kombine ya da ayrı ayrı) (Kanıt B)
Astım semptomları ya da kurtarıcı ihtiyacı ayda ikiden fazla	<ul style="list-style-type: none"> Düşük doz İKS (Basamak 2) ve gerektiğinde SABA (Kanıt A) veya İhtiyaç halinde düşük doz İKS-formoterol (Kanıt A) Diğer seçenek LTRA (Ancak İKS'den daha az etkili, Kanıt A)
Çoğu gün semptom var veya haftada ≥ 1 astım nedeniyle uyanma, özellikle herhangi bir risk faktörü varlığında	<ul style="list-style-type: none"> Düşük doz İKS-LABA (Basamak 3): idame ve kurtarıcı olarak İKS-formoterol ya da klasik idame tedavi + gerektiğinde SABA (Kanıt A) Orta doz İKS + gerektiğinde SABA (Kanıt A)
Ciddi kontrolsüz astım ya da akut atak ile prezentasyon	<ul style="list-style-type: none"> Kısa süreli oral steroid ile beraber yüksek doz İKS ya da yüksek doz İKS-LABA içeren kontrol edici tedavi başla

Şekil 2. Kişiselleştirilmiş astım tedavi yönetimi.



Basamak 1

Ayda ikiden az semptomu olan ve atak riski olmayan hastalar için uygun olan tedavi basamağıdır. Daha önceki raporlardan en önemli fark, 2019'dan itibaren bu basamakta tek başına kısa etkili beta-agonist (SABA) kullanımının artık önerilmiyor olmasıdır. Düşük doz İKS-formoterol semptomları rahatlatmak için gerektiğinde ve egzersiz öncesi ihtiyaç durumunda alınması önerilmektedir. Bu tedavi yaklaşımının şu an için pek çok ülkede ruhsatı olmadığı da belirtilmiştir.

Şu ana kadar mevcut kanıtlar, hafif astımda gerektiğinde düşük doz budesonid-formoterol kullanımı yönündedir ancak beklametazon-formoterolün de uygulanabileceği ifade edilmiştir.

Diğer seçenek: İKS-formoterol ulaşılamayan ya da maliyetli olan ülkelerde SABA ihtiyacı olduğunda beraberinde İKS kullanımı yönünde öneri bulunmaktadır.

Aslında 2014'ten beri GINA, basamak 1'de olup, atak riski olan kişiler için düşük doz İKS kullanılmasını önermektedir. Ancak ayda ikiden az semptomu olan hastaların reçete edilse bile düşük doz İKS ilacını düzenli almadıkları görülmüş ve tek başına SABA kullanma riski nedeniyle bu tür hastalar için bu rejim önerisi artık kaldırılmıştır.

Basamak 2

Günlük düşük doz İKS ve gereğinde SABA kullanımı önerilmektedir. Randomize kontrollü ça-

lışmalar düzenli düşük doz İKS tedavisinin ciddi alevlenmeler, hastane yatışları ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Ancak klinisyen, hafif astımda günlük İKS reçete ederken uyumun zayıf olacağını ve hastanın tek başına SABA kullanma ihtimali olacağını farkında olmalıdır.

Düşük doz İKS-formoterolün semptomları rahatlatmak için gerektiğinde ve egzersiz öncesi ihtiyaç durumunda kullanılması şeklinde öneri 2020 raporda daha yüksek kanıt düzeyi ile ön plana çıkmıştır. Daha düşük İKS dozlarında astım ataklarının engellediğini gösteren randomize kontrollü çalışmalar bu rapora eklenmiştir. Bu etkinin bazal eozinofil ve FeNO düzeyinden bağımsız olduğu belirtilmiştir.

İkinci seçenek tedavi lökotrien reseptör antagonistleridir (LTRA), ancak bu ilaçlar İKS'den daha az etkilidir (özellikle atakları önleme bakımından-Kanıt A). İKS'yi yan etkiler nedeniyle tolere edemeyen beraberinde allerjik riniti olan bireyler için uygundur. Sağlık profesyonelleri montelukast reçete etmeden önce yarar ve risklerini göz önüne almalıdır. Amerikan gıda ile ilaç kurumu (FDA), montelukastın mental sağlık üzerine ciddi yan etkileri olduğu hususunda uyarıda bulunmuştur.

Mevsimsel allerjik astımı olan bireyler için, (örneğin; polen allerjisi olup, aradaki sezonda hiç semptom olmayan) semptomlar ortaya çıkar çıkmaz günlük düşük doz İKS ya da ihtiyaç halinde İKS-formoterol kullanımı başlanmalıdır. Polen sezonu bittikten sonra dört hafta daha devam edilmesi önerilmektedir (Kanıt D).

Basamak 3

Burada öncelikli tedavide iki seçenek tanınmış.

1. Düşük doz idame İKS-LABA ve gereğinde kurtarıcı olarak SABA kullanımı.
2. Düşük doz İKS-formoterol hem idame hem kurtarıcı ilaç olarak kullanılması.

İKS-formoterol hem idame hem de kurtarıcı olarak kullanımı iki ilaçla sağlanabilir: düşük doz beklometazon-formoterol ve budesonid-formoterol. Önceki yıl ≥ 1 alevlenme geçiren hastalarda İKS-formoterol idame ve kurtarıcı olarak kullanmanın, atakları azalttığı ve düşük doz İKS ile benzer seviyede astım kontrolü sağladığı gösterilmiştir (Kanıt A).

Bu basamakta diğer seçenek tedaviler; İKS'yi tek başına orta doz kullanmak ya da İKS + LTRA rejimi. Ancak bu tedavilerin LABA eklemekten daha az etkili olduğu gösterilmiş. LTRA için FDA uyarısı olduğu hatırlatılmıştır. Beraberinde allerjik rinit ve ek tozu akar allerjisi olan yetişkinlerde düşük ya da yüksek doz İKS'ye rağmen astım kontrolü istenilen seviyede değilse, $FEV_1 > \%70$ ise sublingual immünoterapi eklemeyi düşünün diye ifade edilmiş.

Basamak 4

İlk seçenek olarak önerilen kontrol ediciler: Düşük doz İKS-formoterol idame ve kurtarıcı olarak kullanımı (yetişkin ve adolesanlarda) ya da orta doz İKS-LABA ve kurtarıcı olarak SABA kullanımı (yetişkin, adolesan ve çocuklar). Daha önce basamak 4'te orta-yüksek doz İKS-LABA yer alırken yeni kılavuzlarda yüksek doz İKS basamak 5'e alınmıştır, bu basamakta orta doz İKS-LABA önerilmektedir.

Diğer seçenekler: Tiotropium yeni raporda altı yaş ve üzerinde 4. basamakta ek tedavi olarak yerini almıştır. Tiotropium akciğer fonksiyonlarında hafif iyileşme ve ataklarda kısmen azalma sağlar.

Allerjik rinit ve ev tozu akar allerjisi olan yetişkin astımlılarda düşük ya da yüksek doz İKS ye rağmen astım kontrolü yetersiz ve $FEV_1 > \%70$ ise sublingual immünoterapi düşünülebilir. Ancak bu tedavinin maliyetli bir tedavi olduğu unutulmamalıdır.

Basamak 5

Basamak 4'te doğru inhaler teknik ve iyi uyuma rağmen semptomlar ve ataklar devam ediyorsa diğer kontrol edici seçenekler için ağır astım tedavisi yapan uzman merkeze refere edilmelidir.

- **Yüksek doz İKS-LABA:** Inhaler kortikosteroid dozunu arttırmak genellikle çok az yarar sağlar. Orta doz İKS-LABA ve üçüncü kontrol edici tedavi altında iyi astım kontrolü sağlanamayan hastalarda üç-altı ay süreyle İKS dozunu arttırma denenebilir (Kanıt B).
- **Tiotropium:** İKS-LABA ile kontrol sağlanamayan ≥ 6 yaş hastalarda eklenebilir. Akciğer fonksiyonlarında hafif iyileşme sağlar ve ciddi alevlenmeye kadar geçen süreyi bir miktar uzatabilir (Kanıt B).
- **Azitromisin (haftada üç kez):** Orta-yüksek doz İKS-LABA tedavisine rağmen semptomları devam eden eozinofilik ve noneozinofilik astımda atakları azalttığı gösterilmiş (Kanıt B). Diyare en yaygın semptom olarak bildirilmiş. Makrolidlerin ototoksikite ve kardiyak aritmiyan etkileri nedeniyle işitme problemi olan ve uzamış QT intervali olan hastalar çalışmalarında hariç tutulmuştur. Günümüzde astımda uzun dönem kullanım onayı yoktur; daha çok bronşektazi olgularında uzun dönem kullanım tecrübesi mevcuttur.
- **Anti-IgE:** Omalizumab, basamak 4-5'te kontrol sağlanamayan, ≥ 6 yaş allerjik astımlılarda eklenebilir.
- **Anti-IL-5/5R:** Basamak 4-5'te kontrol sağlanamayan ciddi eozinofilik astımda anti-IL-5 ilaçlar; mepolizumab subkutan (sc) ≥ 6 yaş ve reslizumab (IV) ≥ 18 yaş, anti-IL-5 reseptör antagonisti: benralizumab ≥ 12 yaş (sc) eklenebilir.
- **Anti-IL-4R:** Dupilumumab (sc), ≥ 12 yaş ciddi Tip 2 astım veya oral steroid idame kullanmaya devam eden hastalarda tedaviye eklenebilir. GINA 2019'da tedaviye eklenmiştir.
- **İndükte balgamda eozinofil düzeyine ($> \%3$) göre İKS dozunun ayarlanması da önerilen yaklaşımlardan. Bu şekilde atakların azalacağı ve daha düşük İKS dozu ile devam edilebileceği ifade ediliyor.**
- **Bronşiyal termoplasti:** Bazı seçilmiş hastalarda uygulanabileceği belirtilmiş. Kontrol ile karşılaştırmalı uzun dönem sonuçları ve akciğer fonksiyonlarına etkisi bilinmiyor.
- **Düşük doz oral kortikosteroid:** < 7.5 mg/gün prednizolon bazı ağır astımlılarda etkili olabilir ancak sıklıkla ciddi yan etkiler içerir. Hastalar yan etkiler açısından uyarılmalı üç aydan

uzun kullanımda osteoporoz açısından incelenmelidir.

Basamak Çıkma ve İnme

Astım değişken bir hastalıktır ve hastanın ihtiyacına göre tedaviler periyodik olarak ayarlanabilir.

- **Uzun süreli basamak çıkma (en az iki-üç ay):** İnhaler teknik ve uyumu yeterli bir hastada değiştirilebilir risk faktörleri ortadan kaldırılmış (örneğin; sigara bırakma), astım nedeni semptomlar devam ediyorsa basamak çıkılması tavsiye edilmiştir. Düşük doz İKS alan bir hastada genellikle İKS dozu artırılır. İki-üç ay sonra cevap değerlendirilir; yanıt yoksa önceki basamağa inilir ve alternatif tedavi seçenekleri uygulanır ya da uygun merkeze refere edilebilir.
- **Kısa süreli basamak çıkma (bir-iki hafta):** Viral enfeksiyonlar ya da mevsimsel alerjenlere maruz kalındığı dönemde idame İKS dozunu bir-iki hafta arttırma ihtiyacı olabilir.
- **Günden güne düzenleme:** Hastalara budesonid-formoterol ya da beklometazon-formoterol reçete edildiğinde mevcut idame dozuna devam ederken semptomlara göre ihtiyaç duyduğunda ekstra İKS-formoterol dozunu ayarlayabilir.

Basamak inme: İyi astım kontrolü elde edilmiş ve üç aydır devam eden ve solunum fonksiyonları platoya ulaşmış bir hastada astım kontrolü bozulmaksızın basamak inilebilir. Basamak inmenin amacı:

- Semptom ve ataklar bakımından iyi kontrolü sağlayan ve sürdüren en düşük tedavi dozunu bulmak ve böylece yan etkiler ve maliyeti azaltmak.
- Hastalar çoğunlukla riskler ya da maliyet endişesi ile tedavilerine ara verirler. Basamak inerek hastaları tedavilerini sürdürmeye teşvik etmek.

Basamak inme sürecinde doz azaltılırken kontrol kaybını gösteren belirteçler hava yolu hiperreaktivitesi ve balgam eozinofilisidir. Ancak bu testler her yerde mevcut değildir. Bir çalışmada, önceki yıl içinde atak öyküsü olan hastalarda basamak inme sonrası atak görülme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Basamak inme tedavisi planlanırken hem semptom kontrolü hem de atak sıklığı sorgulanmalıdır. Basamak

inme öncesinde hastaya yazılı eylem planı verilmeli, semptomlar kötüleşirse nasıl önceki tedaviye çıkacağı konusunda talimatlar anlatılmalıdır. Basamak inmede İKS dozunu üç aylık dilimlerde %25-50 azaltmak çoğu hasta için güvenli ve pratik bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Kanıt A).

Tedavisi Zor ve Ağır Astım

GINA 2019' da yeni olarak Tedavisi Zor ve Ağır Astım bölümü eklenmiştir. 2020 raporunda bu bölüm devam etmektedir. Tedavisi zor astım; basamak 4 veya 5 tedavisi alan kontrolsüz astım olgularını ifade etmektedir. Çoğu vakada; yanlış inhaler teknik, tedavi uyumu olmaması, sigara ve komorbiditeler veya yanlış tanı tedavi güçlüğüne neden olmaktadır.

Ağır astım, tedavisi zor astımın bir alt grubudur. Hollanda'da yapılan bir araştırmada tedavisi zor astım %17, ağır astım %3.7 oranında bulunmuştur. Son derece doğru ve uygun bir tedaviye bağlı kalınmasına ve astımı kötüleştiren faktörlerin tedavi edilmesine rağmen kontrol altına alınamayan veya yüksek tedavi basamağından inildiğinde şiddetlenen astımı ifade eder.

Tedavi güçlüğü yaşanan astım hastalarında; tanıyı doğrulamak, semptomları ve atakları arttıran faktörleri araştırmak, tedaviyi gözden geçirip uygun hale getirmek gerekmektedir. Bütün bu müdahalelerden üç-altı ay sonra tedavi yanıtı yeniden değerlendirilir. Halen astım kontrolü sağlanamamışsa ağır astım kliniği ya da uzmana refere edilmesi önerilmektedir.

Ağır astım kliniğinde hastanın astım fenotipi belirlenir. Komorbiditeler ve ayırıcı tanı daha detaylı bir şekilde irdelenir. İnflamatuvar fenotip Tip 2 olup olmadığı değerlendirilir.

Tip 2 İnflamasyon Nedir?

Tip 2 inflamasyon ağır astım hastalarının %50'sinde bulunur. Adaptif bağışıklık sistemi tarafından allerjenin tanınmasıyla birlikte üretilen interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerle karakterizedir. Ayrıca, virüs, bakteri ve iritanlar doğal bağışıklık sistemini uyararak epitel hücrelerinden IL-33, IL-25 ve TSLP üretimini aktive ederler. Tip 2 inflamasyon eozinofillerle karakterizedir, FeNO yüksekliği ve genellikle atopi eşlik eder. Tip 2 olmayan inflamasyonda nötrofiller hakimdir. Çoğu astım hastasında, Tip 2 inflamasyon düzenli ve doğru İKS kullanıldığında hızla yanıt verir, bu hafif yada orta astım olarak sınıflandırılır. Ağır astımda Tip 2 inflamasyon yüksek doz İKS'ye nispeten yanıt vermez (refrakter). OKS'ye yanıt verebilir, fakat ciddi yan etkilerinden dolayı alternatif tedaviler aranmalıdır.

Şekil 3. Ağır astım fenotiplerine göre tedavi seçimi.



Yüksek doz İKS veya günlük oral steroid almakta olan bir hastada aşağıdakilerden herhangi biri varsa Tip 2 inflamasyon olasılığı vardır:

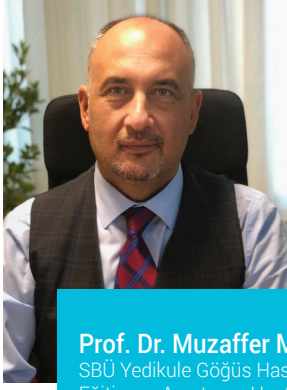
- Kan eozinofil $\geq 150/\mu$ l
- FeNO ≥ 20 ppb ve/veya
- Balgam eozinofil $\geq \%2$ ve/veya
- Astımın klinik olarak alerjen kaynaklı olması
- Oral steroid (OKS) kullanmakta olan hastalarda da Tip 2 inflamasyon olabilir. Ancak Tip 2 inflamasyon belirteçleri (kan eozinofil, balgam eozinofilleri ve FeNO) OKS tarafından baskılanabilir. Bu yüzden OKS başlamadan önce ya da en düşük doz alırken bakılmalıdır.

KAYNAK

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019 and 2020. Available from: www.ginasthma.org

Şekil 3'te hangi biyolojik ajanın nasıl seçilebileceği gösterilmiştir. Bunlardan uygun olan seçilir ve dört ay sonra yanıtı bakılır. İyi yanıt alınması durumunda devam edilir, yanıt yoksa değişiklik yapılabilir.

Tip 2 inflamasyon olmaması durumunda yeni baştan inhaleler teknik, uyum, komorbiditeler gözden geçirilir. Sigara, çevresel kirlenmelerden uzak durma sağlanır. Gerekliyse ek tanınal tetkikler (HRCT) yapılır. Biyolojik olmayan tedaviler, makrolid, tiotropium verilebilir. Bronşiyal termoplasti düşünülebilir.



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



Uzm. Dr. Volkan ERDOĞU
SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Hiperhidrozis- Videotorakoskopik Sempatektomi

26

GİRİŞ

Terleme, erkin ve apokrin bezler ile oluşan fizyolojik bir durumdur. Hiperhidroze (HH) sebep olan ektrin bezler, sempatik sistemin kolinerjik lifleri tarafından uyarılır. HH, primer ve sekonder olarak iki başlık altında incelenir. Sekonder HH'in en sık nedeni şişmanlıktır ve vücut kitle indeksi (BMI) > 28 olan kilolu kişilerde daha sıktır. Terlemede gündüz gece ayrımı olmaması tipiktir. Hipertiroidizm, diabetes mellitus, feokromasitoma, enfeksiyon sık rastlanan diğer sekonder HH sebepleridir. Primer veya idiyopatik HH de ise etiyoloji bilinmemektedir ve bazı psikolojik durumlarda, stres altında, bazı mevsimlerde istemsiz olarak vücudun bir veya birkaç yerinde görülen, yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen aşırı terlemedir. Her iki cinsi eşit olarak etkilemekte ve sıklıkla genç erişkin ve adolösan çağda görülmektedir. En sık başvuru nedeni

%48 ile palmar HH, ikinci sıklıkla %36 oranında aksiller bölgede olan HH' dir. Başvuruda hastaların %68 oranında birden fazla bölgede şikayeti mevcuttur ve en sık prezantasyon şekli palmar-plantar HH'dir (1).

Tedavi şekli, sistemik uygulamalar, topikal uygulamalar ve lokal enjeksiyonlar gibi konvansiyonel yöntemler ve/veya cerrahidir. 2011 konsensüs raporunda cerrahi tedavi için en iyi hasta grubu, 16 yaşından önce sempatomları başlayan, uygun vücut kitle indeksine sahip (BMI < 28), uyku sırasında terlemesi olmayan, başka komorbiditelerin eşlik etmediği nispeten sağlıklı, bradikardisi olmayan (kalp tepe atımı > 55/dakika) hastalar olarak belirtilmiştir (2).

Videotorakoskopik Sempatektomi Endoskopik Torakal Sempatektomi (ETS)

Torakal sempatektomi ilk defa 1889 yılında, Doktor Alexander tarafından epilepsi hastasına yapılmıştır. Takip eden yıllarda sempatektomi egzoftalmik guatr ve glokom nedeniyle uygulanır bir cerrahi prosedür olmuştur. 1920 yılında Kotzerfan tarafından HH tanısı ile ilk defa torakal sempatektomi ameliyatı yapılmıştır (3). Girişimin torakoskopik olarak yapılışı 22 yıl sonra Dr. Huges tarafından olmuştur (4). O tarihten günümüze teknoloji ve tıbbi tecrübelerdeki ilerlemeler sayesinde ETS minimal invaziv bir girişim olarak başarı ile uygulanır hale gelmiştir. Ülkemizde de 1990'lardan sonra birçok merkezde VATS sempatektomi uygulanmaya başlanmıştır.

Cerrahi teknikler klinikten kliniğe farklılık gösterse de aşağıda detayları ile anlatılan kliniğimizde uyguladığımız teknik, genelde dünyada kabul gören ve birçok merkezde uygulanan bir yöntemdir. VATS sempatektomide hastaya, yaklaşık 45 derecelik pozisyonda kollar iki yana yaklaşık 90 derecelik abdüksiyonda olacak şekilde pozisyon verilir. Kolların fazla açılması ve dirseklerden açı verilmesi pleksus brakialisin geçici hasarına sebep olabileceğinden pozisyona dikkat edilmesi son derece önemlidir. Selektif entübasyon altında belirlenen taraftan kamera girişi için midaksiller 4. interkostal aralıktan yaklaşık 1 cm'lik port insizyonu yapılır. Kullanılacak olan kamera ve port çapına göre insizyon daha küçük veya büyük yapılabilir. İnsizyon yapıldıktan sonra port yerleştirilir ve içerisinden kamera toraks içerisine gönderilerek sempatik zincirin eksplorasyonu sağlanır (Resim 1). Uniportal veya biportal yaklaşımlar cerrahın deneyim ve tercihi doğrultusunda değişiklik gösterir.

Trunkus sempatikus, 1. torasik kaburgadan, L2'ye (2. Lomber omurga) kadar omurganın her iki yanında uzanan, üzeri parietal plevra ile örtülü sinir liflerinden oluşan bir zincirdir. Toraks içerisinde her kot seviyesine veya interkostal aralığa denk gelen 12 gangliyon ve onları birleştiren sinir liflerinden oluşur. Ganglionlar

arasında oluşabilen alternatif ileti alanları cerrahi blokasyonda başarısızlığın temel nedenidir. Bu bağlantılar içerisinde en sık görüleni T1 (1. kaburga hizası) ve T2 arasında bulunan kuntz siniridir.

Eksplorasyondan sonra port geri çekilerek aynı insizyondan, yapılacak müdahaleye uygun enstrüman (Hook veya klips atıcı) toraks içerisine gönderilir. İşlem bitikten sonra kapama amaçlı bir sütür, insizyon yerine uygulandıktan sonra, sütürasyon öncesi toraks içerisindeki havanın dışarıya drenajı ve akciğerin reekspansiyonu amaçlı toraks içerisine ince bir aspirasyon kateteri yerleştirilir. Kapalı su altı drenaj sistemi prensiplerinde, ekspansiyon sağlandıktan sonra kateter çekilerek eş zamanlı sütürasyon yapılır. (Resim 2). Sempatik kanalın blokajında cerrahi kliniklerin tecrübe ve tercihleri doğrultusunda, hook ile ablasyon-koterizasyon, klipsleme veya raminektomi yöntemleri kullanılmaktadır. Kliniğimizde sıklıkla tercih ettiğimiz yöntem, hook ile sempatik kanalın asılarak kesilmesi ve sonrasında koterizasyon ile ablasyondur. Olası alternatif ileti yollarını bloke etmek için ilgili kot

Resim 1. Hastaya 45 derecelik pozisyon verilmesi-İnsizyonun yapılması-Portun yerleştirilmesi-Kameranın yerleştirilmesi.



Resim 2. Hook' un toraks içerisine yerleştirilmesi. İşlem sonrası drenaj kataterinin yerleştirilmesi. Toraks içerisindeki havanın drenajı ve akciğer reekspansiyonunun çıkan baloncuklar ile görülmesi. Cildin, toraks içerisine hava kaçırılmadan sutureasyonu.



seviyesinde kot boyunca laterale doğru yaklaşık 2 cm kot üzerine koterizasyon uygulamaktayız (Resim 3).

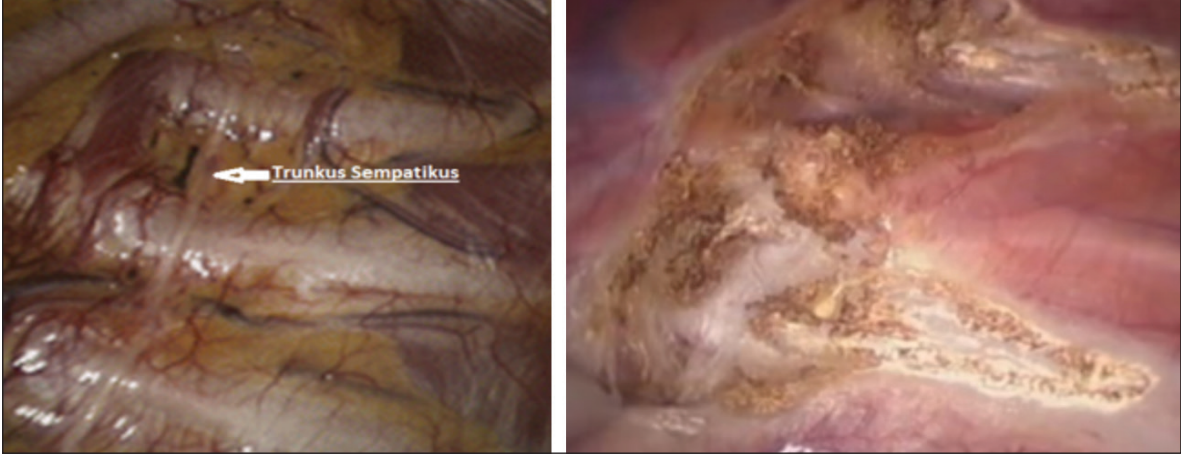
Cerrahi de sıklıkla tercih edilen diğer bir yöntem de klips yöntemidir. Koterizasyon ve klipsleme yönteminin karşılaştırıldığı birçok çalışma vardır. Geniş serilerde iki yöntem arasında fark görülemez (5). Klips yöntemi kullanıldığında, KH gibi olası istenmeyen komplikasyon geliştiğinde, klipsin çıkarılabileceği ve şikayetlerin geri dönebileceği iddiası mevcuttur. Sinir rejenerasyonu ile ilgili kanıta dayalı hayvan deneylerinde, domuzlar üzerine klipsleme yöntemi kullanılmış ve klips çıkarılmasını takiben 10. ve 30. günlerde sinir mikroskopik olarak incelenmiştir. Mikroskop altında sinirde wallerain dejenerasyonunun ve akson kaybının sinir kesildikten sonra 10. günde geliştiği, miyelinli ve

miyelinsiz liflerin tamamen yok olduğu ve dolayısıyla sinir rejenerasyonunun mümkün olmadığı fizyolojik çalışmalar ile ispat edilmiştir (6). 2011 konsensüs raporunda da hastalara cerrahi riskler anlatılırken klips yönteminin geri dönüşümsüz olarak kabul edilmesi gerektiğinin altı çizilmiştir.

Sempatektomi Erken ve Geç Dönem Komplikasyonlar

Hiperhidrozis cerrahisinde temel amaç mümkün olan en az komplikasyon ile kuru bir cilt elde edebilmektir. Bu dengeyi kurabilmek için şikayete uygun seviyede blokasyon yapmak hedef olmalıdır. Gelişebilecek komplikasyonlar tabloda listelenmiştir (Tablo 1). KH, ETS sonrasında vücudun bir veya birkaç yerinde gelişebilen aşırı terlemedir. Genellikle sırt ve/veya uyluk bölgelerinde oluşur. Sempatik blokasyon sonrası gelişen anormal termoregülatör bir cevaptır. KH bir yan etkiden çok yapılan işleme fizyolojik bir cevaptır. KH bazen ve

Resim 3. Sempatik kanalın görülmesi-Hook ile sinirin asılarak kesilmesi-Alternatif sinir yollarının koterizasyonu.



yaşam kalitesini düşürecek ve hatta kimi zaman ameliyattan pişman olunmasına sebep olabilecek yoğunlukta olabilir. Ne kadar yüksek seviyede blokaj yapılırsa hipotalamusun kendisinin negatif afferent tonusunu koruması ve dolayısıyla KH riski o kadar artar. En sık neden T2 seviyesindeki cerrahi olarak belirtilmiştir ve çıkarılan segment sayısı ile ilişkisi net değildir (7).

ETS ameliyatlarından sonra ortalama hastanede kalış süresi 1.1 gündür. Hastaların ağrı kesici gereksinimleri ortalama üç-dört gündür. Bir haftadan fazla ağrı kesici ihtiyacı olan hasta sayısı, 200 hastalık geniş bir seride %13 olarak belirtilmiştir (8).

VATS Sempatektomide Cerrahi Blokaj Seviyesi

VATS sempatektomide müdahale yapılacak cerrahi seviyenin belirlenmesinde esas, hastanın başvuru şikayetleridir. Önemli olan KH gelişiminin en az olacağı ve en efektif sonucun alınacağı seviyenin belirlenmesidir. HH konusundaki çalışmaların çoğunlukla amacı bu konu üzerinde yoğunlaşmaktadır.

2011 konsensüs raporunda palmar HH için en uygun seviyenin T3 olduğu, ancak T4 seviyesinde de yapılabileceği belirtilmiştir ve her ikisi arasında fark olarak, KH riski T3'de fazla iken nemli el oluşumunun ise T4'de fazla olduğu belirtilmiştir. Palmar-aksiller, palmar-aksiller-planter ve aksiller HH de T4-5 önerilmektedir. İzole aksiller de T5'in en uygun seviye olduğu belirtilmiştir. Flushing olmayan kraniyofasial HH de ise T3 seviyesinin uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 2). İzole aksiler HH'de, bu bölgede apokrin bezlerin fazla olmasından dolayı başarı şansı azdır.

Son Söz

VATS sempatektomi günümüzde birçok merkezde primer hiperhidrozis tedavisinde başarı ile uygulanan bir cerrahidir. Endoskopik sempatektomide ana hedef, hastanın şikayetleri doğrultusunda hastaya en iyi yaşam kalitesini sağlayabilecek cerrahi girişimi yapmaktır. Kom-

Tablo 1.

Ameliyat Sonrası Uzun Dönem Komplikasyonlar	Peroperatif Komplikasyonlar
Kompansatuar Hiperhidrozis	Vasküler Kanama
Gustatuar Terleme	Parankim Laserasyonu
Fantom Terleme	Kardiak Ritim Bozuklukları
Rekürrens	Pozisyonel Pleksus Brakialis Hasarı
Rebaund Terleme	Akciğerin operasyon sonrası yetersiz ekspansiyonu
Horner Sendromu	
Hidro-Hemo-pnömo toraks	

Tablo 2.	
Hiperhidrozis Bölgesi	Blokaj Seviyesi
Palmar Hiperhidrozis	T 3 veya T4
Aksiller Hiperhidrozis	T 5
Kraniofasial Hiperhidrozis	T 3
Palmar-Aksiller Hiperhidrozis	T 4-5
Palmar-Aksiller-Plantar Hiperhidrozis	T 4-5 veya T 3-4-5

pansatuar hidrozis gibi ameliyattan pişman olmaya kadar gidebilen yan etkileri en aza indirecek cerrahi blokaj seviyesi, ameliyattan önce alınan anamnez ve fizik muayene ile belirlenmelidir. Birincil hedef yaşam kalitesi olduğu için,

hastalar olası riskler hakkında doğru ve iyi bir şekilde bilgilendirilmeli ve onamları alınmalıdır. HH tedavisinde topikal, sistemik ve iyontoferez yöntemleri uygulanabilen cerrahi dışı yöntemlerdir.

KAYNAKLAR

1. U.S. Department of Health and Human Services. *E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General.* Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016.
2. Cravo AS, Bush J, Sharma G, Savioz R, Martin C, Craige S, et al. A randomised, parallel group study to evaluate the safety profile of an electronic vapour product over 12 weeks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2016; 81: S1- S14
3. Palazzolo DL, Crow AP, Nelson JM, Johnson RA. Trace Metals Derived from Electronic Cigarette (ECIG) generated aerosol: Potential problem of ECIG Devices that Contain Nickel. *Frontiers in Physiology* 2017; 7: 663. doi:10.3389/fphys.2016.00663
4. Hua M, Talbot P. Potential health effects of electronic cigarettes: A systematic review of case reports. *Preventive Medicine Reports* 2016;4: 169–178.
5. Czogala J, Goniewicz M.L, Fidelus B, Danch W.Z, Mark J. Travers P et al. Secondhand Exposure to Vapors From Electronic Cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research* 2014; 16: 655–662. doi:10.1093/ntr/ntt203.
6. Solleti S.K, Bhattacharya S, Ahmad A, Wang Q, Mereness J, Rangasamy T, et al. MicroRNA expression profiling defines the impact of electronic cigarettes on human airway epithelial cells. *Scientific Reports* | 7: 1081 | DOI:10.1038/s41598-017-01167-8. Published online: 24 April 2017 www.nature.com/scientificreports.
7. Goniewicz M. L, Lee L. Brief report Electronic Cigarettes Are a Source of Thirdhand Exposure to Nicotine. *Nicotine & Tobacco Research*, 2015; 256–258 doi:10.1093/ntr/ntu152 Advance Access publication August 30, 2014
8. Counts M.E, Morton M.J, Laffoon S.W, Cox R.H, Lipowicz P.J. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 41 2005;41: 185–227. doi: 10.1016/j.yrtph.2004.12.002
9. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigarette (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. *PLoS ONE* 2013;8: e66317. doi: 10.1371/journal.pone.0066317.
10. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose L.S. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review *Tob Control Epub ahead of print*: 2018;0:1–13. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054419
11. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-sadowski I, Cornus J, Berthet A. Heat-Not- Burn tobacco cigarettes: Smoke by any other name. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1050-1052. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1419.
12. Primack B.A, Soneji S, Stoolmiller M, J. Fine M.J, Sargent J.D. Progression to Traditional Cigarette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr*. 2015; 169:1018-1023. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1742



Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

Erişkin Bağışıklamasında Pnömonokok AŞISI

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae, kapsüllü gram-pozitif bir bakteridir ve 90 üzerinde farklı kapsül serotipi tanımlanmıştır. Pnömonokoklar başta pnömoni olmak üzere birçok infeksiyöz hastalığa neden olurlar ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler. Genellikle asemptomatik olarak nazofarinkse kolonize halde bulunurlar. Ancak menenjit, bakteriyemi, bakteriyemik pnömoni ve septik artrit gibi mortalitesi yüksek invaziv pnömonok-

sik hastalıklar (İPH) yanında, daha sık görülen ancak daha hafif ve bakteriyemi olmaksızın seyreden pnömoni, otit ve sinüzit ve gibi non-invazif pnömonokok hastalıklara da yol açarlar. *Streptococcus pneumoniae*'nin kan, beyin omurilik sıvısı veya normalde steril olan diğer vücut bölgelerinde bulunması İPH olarak tanımlanmaktadır. Tüm invaziv pnömonokok hastalıkların %70 kadarını bakteriyemi ile seyreden pnömoniler oluşturmaktadır.

İPH insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yüzde 12.9, Avrupa ülkelerinde ise yüzde 6 olarak bildirilmektedir. İPH özellikle çocukluk yaş grubunda (< 5 yaş) ve ileri yaşlarda daha sık görülmekte ve mortalite ileri yaşlarda (65 yaş üzerinde) giderek artmaktadır. İPH insidansı beş yaş altı çocuklarda yüzde 18, altmışbeş yaş ve üzeri olgularda ise yüzde 37 olarak rapor edilmektedir. İPH ayrıca antikor yanıtı azalan özellikle splenektomi, kronik renal yetmezlik, kanser, multiple myelom, organ transplantasyonu, HIV infeksiyonu gibi durumlarda sık görülmekte ve daha mortal seyretmektedir. Genel popülasyona göre KOAH olgularında pnömoni riskinin 20 kat, İPH riskinin ise altı kat arttığı bildirilmektedir. Yine İPH riski pulmoner fibroziste altı kat, astımlı olgularda ise iki kat artmaktadır. Pnömonokok infeksiyonları için riskli olan ve aşılama önerilen olgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Pnömonokok enfeksiyonları için risk grubu olan olgular.

İmmünkompetan kişiler	<ul style="list-style-type: none"> • Altmışbeş yaş ve üzeri erişkinler • Koklear implant • Serebrospinal sıvı sızıntısı • Kronik kalp hastalığı • Kronik karaciğer hastalığı • Kronik akciğer hastalığı • Diabet mellitus • Alkolizm • Sigara içilmesi
İmmünyetmez kişiler	<ul style="list-style-type: none"> • Aspleni (konjenital veya kazanılmış) • Kronik renal yetmezlik, nefrotik sendrom • Malignite • İmmünyetmezlik (konjenital veya kazanılmış) • HIV enfeksiyonu • İatrojenik immünyetmezlik • Solid organ transplantasyonu • Orak hücreli anemi/diğer hemoglobinopatiler • Hodgkin hastalığı, lösemi, lenfoma • Multiple myelom

Pnömonokok enfeksiyonlarının sık görülmesi ve özellikle riskli olgularda mortal seyretmesi yanında, giderek artan antibiyotik direnci sorunu da tedavi zorluğu ve maliyet açısından önem arz etmektedir. Önceden antibiyotik kullanımı, yakın zamanda hastanede yatış hikâyesi, kronik akciğer hastalığı, immünyetmeyi bozan HIV enfeksiyonu gibi hastalıklar ya da bakımevinde kalıyor olmak, İPH olgularında penisiline direnç için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Ülkemizde Haşşelik ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada erişkinlerde İPH etkeni pnömonokoklarda oral penisilin V'ye karşı direnç oranı %21.7 (orta dereceli direnç %16.8) olarak bildirilmiş, eritromisin direnci de %28.6 olarak saptanmıştır.

PNÖMOKOK AŞILARI

Yukarıda belirtildiği gibi pnömonokokların 90 üzerinde farklı kapsül serotipi tanımlanmıştır. Hastalık yapan serotipler yaş ve yaşanan ortama ve coğrafyaya göre değişebilmekle birlikte, İPH'in %80'den fazlasını 20 serotip meydana getirmektedir. İPH'lerde özellikle 1, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerinin rol oynadığı, ülkemizde 18 yaş üzeri İPH olgularda yapılan bir analizde de sık görülen beş serotipin 3, 19F, 19A, 14 ve 6B olduğu belirtilmiştir. Bu beş serotip, hem polisakkarid pnömonokok aşısı (PPV23) ve hem de konjuge pnömonokok aşısı (PCV13) içeriğinde de yer almaktadır.

Polisakkarid kapsül, bakterinin en önemli virülans faktörüdür ve bu kapsüle karşı gelişen antikorlar koruyucudur. Pnömonokok aşısı serotipe özgü koruma sağlarlar ve aşı kapsüle karşı geliştirilir. Pnömonokok enfeksiyonlarının aşı ile kontrol edilmesine dair çabalar 1911 yılında başlamıştır. Pnömonokok aşısının etkinliğine dair ilk klinik çalışma Güney Afrika'da madencilerde gerçekleştirilmiş ve aşılardan pnömoni insidansında azalma saptanmıştır. 1930 ve 1940'lı yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda, heksavalan polisakkarid pnömonokok aşısı 1946 yılında kullanıma girmiş ancak yaygınlaşmamıştır. Ondört valanlı polisakkarid pnömonokok aşısı 1977 yılında, halen kullanımda olan 23 valanlı polisakkarid pnömonokok aşısı (PPV23) ise 1983 yılında kullanıma girmiştir.

PPV'nin özellikle iki yaş altı çocuklarda yeterince immünyet sağlayamaması nedeniyle başlayan arayışlar, konjuge pnömonokok aşısının (PCV) geliştirilmesini sağlamıştır. Konjuge aşı, polisakkaridlerin taşıyıcı proteine bağlanması ile geliştirilmiştir. İlk olarak 2000 yılında kullanıma giren 7 valanlı PCV'nin ardından, 2008 yılında PCV10, 2009 yılında da PCV13 kullanıma girmiştir. PCV7'nin yaygın olarak kullanılmasının ardından, ABD'de PCV7 serotipi invaziv pnömonokok enfeksiyonu insidansı belirgin azalmış, ancak aşı dışı serotiplerde ya da değişiklik olmaması, ya da artış olmuştur.

Polisakkarid Pnömonokok Aşısı (PPV23)

Uzun süredir kullanımda olan PPV23 aşısı, 23 adet pnömonokok serotipine ait kapsül polisakkarit antijeni

içermekte ve bu serotipler, tüm invaziv pnömokok enfeksiyonu yapan suşların %85-90'nını kapsamaktadır (Tablo 2). PPV23 herhangi bir adjuvan içermemektedir. Kişiden kişiye değişebilmekle birlikte, aşı uygulaması sonrasında antikor yanıtının iki-üç hafta içinde oluştuğu, ancak oluşan immün yanıtın sadece B hücreleri ve antikor üretimi ile sınırlı olduğu bilinmektedir. Bu da aşıya karşı oluşan immün yanıtın ve aşı etkinliğinin zamanla azalmasına ve özellikle 50 yaş üzeri olgularda bir-iki yılda minimal düzeylere inmesine neden olmaktadır. PPV23, yetersiz antikor yanıtı oluşturması ve immünolojik hafıza oluşturmaması nedeniyle iki yaşın altındaki çocuklara önerilmemektedir.

PPV23 uygulaması sonrasında, sürekli fonksiyonel bir antikor yanıtının oluşması için ikinci bir rapel önerilmektedir. Ancak PPV23 ile tekrar tekrar aşılanmanın, immün toleransa bağlı olarak yanıt azlığına (hyporesponsiveness) neden olacağına ilişkin veriler de mevcuttur. Bu nedenle rapel dozun, beş yıldan kısa bir arayla yapılması önerilmektedir.

Aşının etkinliğine dair veriler sınırlı olmakla birlikte, meta-analizler özellikle genç sağlıklı nüfusta İPH ve tüm

nedenli pnömonilere karşı PPV23'ün koruyucu etkisinin olduğunu, yaşlı nüfusta ise sadece İPH'ya karşı koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak pnömokokal hastalık için yüksek risk taşıyan kişilerde (komorbid hastalığı bulunan veya immünsüpresif olgular) İPH ve diğer tüm nedenli pnömonilere karşı PPV23'ün etkinliği gösterilememiştir. Belirgin immünsüpresif durumu olmayan olgular ve sağlıklı erişkinlerde PPV23'ün İPH'yı önlemede %50-80 etkili olduğu bildirilmiştir. Atmış yaş ve üzeri olgularda yapılan bir meta-analizde ise, aşının İPH'a karşı %45-73, pnömokokal pnömoniye karşı ise %48-64 koruyucu olduğu gösterilmiştir. Aşının ayrıca KOAH olgularında alevlenme riskini azaltabileceği belirtilmektedir. Alfaceme ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da kardiyak komorbiditesi olan ağır KOAH'lı (FEV₁ < %40) genç olgularda (< 65 yaş) PPSV23 aşısının toplum kökenli pnömoni insidensini azalttığı gösterilmiştir. Belirtilen veriler ışığında birçok kılavuz, ileri yaşlarda ve özellikle risk gruplarında PPV23 aşısının uygulanmasını önermektedir.

Tablo 2. İPH nedeni serotipler ve mevcut aşılarla sunulan pnömokok serotipleri (Ref 4'den modifiye edilmiştir).

İPH'da Serotipler		Konjuge Aşı				Polisakkarid Aşı	
Avrupa (Ref 27)	Türkiye (Ref 8)	PCV7	PCV10	PCV13	PCV15	PPV23	
4		4	4	4	4	4	2
	6B	6B	6B	6B	6B	6B	9N
9V		9V	9V	9V	9V	9V	10A
14	14	14	14	14	14	14	11A
18C		18C	18C	18C	18C	18C	12F
19F	19F	19F	19F	19F	19F	19F	15B
23F		23F	23F	23F	23F	23F	17F
							20
1			1	1	1	1	
			5	5	5	5	
3	3			3	3	3	
7F			7F	7F	7F	7F	
	19A			19A	19A	19A	
6A				6A	6A		
					22F	22F	
					33F	33F	
8						8	

PCV: Konjuge pnömokok aşısı. PPV: Polisakkarid pnömokok aşısı.

Konjuge Pnömonokok Aşısı (PCV13)

Konjuge aşılarda, antijene bağlanan protein nedeniyle daha güçlü immünolojik yanıt üretilir. Zira T hücre aracılığıyla bu immün yanıt sayesinde daha iyi bir antikor yanıtı ortaya çıkar, mukozal immünite oluşur ve bellek hücrelerinin oluşumu sağlanır. PCV; taşıyıcı bir proteine kovalent olarak bağlanmış olan pnömokokkal polisakkarid antijenler ile birlikte T-hücre bağımlı humoral yanıtı uyarır ve T ve B hücrelerini stimüle ederek antikor üretimini sağlar, bu sayede uzun süreli bir immün hafıza oluşturur. PCV aşısı, PPV23'e göre daha immünojeniktir ve daha uzun süreli hafıza oluşturarak pnömokoklara karşı uzun süreli koruma sağlar (Tablo 2). İki yaş altındaki çocuklarda ve erişkinlerde IgG serum antikor yanıtını indükler ve ayrıca mukozal bağışıklık ve koruyucu bellek yanıtı oluşturacak şekilde immün sistemi uyarır.

PCV'nin aşı tipindeki pnömokokların nazofaringeal taşıyıcılığını azalttığı ve çocukları mukozal hastalık, İPH, otitis media gibi hastalıklardan koruduğu bildirilmektedir ve tüm çocuklarda rutin önerilmektedir. Çocuklarda yapılan PCV aşılamasının, muhtemelen azalan nazofaringeal taşıyıcılık nedeniyle, aynı zamanda erişkinlerde görülen pnömokokkal hastalık insidansını da azalttığı gösterilmiştir. Bonten ve ark. tarafından 65 yaş ve üzeri olgularda yapılan CAPITA çalışmasında PCV13 aşısının, aşı tipinde toplum kökenli pnömonileri ve invazif pnömokokkal hastalığı sıra ile %45.6 ve %75 azalttığını ortaya konulmuştur.

Erişkin, yaşlı ve KOAH olgularında yapılan çalışmalarda, PCV ile oluşan humoral immün yanıtın, PPV'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak her iki pnömokok aşısının (PCV13 ve PPSV 23) KOAH olgularında benzer düzeyde immün yanıt ortaya çıkardığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. İmmünsüpressif kişilerde sınırlı veri olmakla birlikte, özellikle HIV ağırlıklı immünsüpressif hastaları içeren bir çalışmada, bir ay ara ile uygulanan PCV7 aşısının etkinliği %74 bulunmuştur.

PCV'nin yaygın kullanılması, aşı dışındaki serotiplerin ortaya çıkmasına (replasman suşları) neden olabilmektedir. Örneğin; PCV13 ve PPV23'te bulunmayan ve önemli ölçüde antibiyotik direnci sergileyen 15B, 23A, 23B ve 35B gibi serotipler, aşılarda kullanıma girmesinden sonra ortaya çıkmıştır.

AŞILARIN İÇERDİĞİ KATKI MADDELERİ

Aşı içerisine bağışıklayıcı antijeni stabilize etmek ve bakteri kontaminasyonunu engellemek için genel olarak dört farklı kimyasal madde eklenmektedir. Bunlar;

- **Adjuvanlar:** Kendisi antikor oluşturmayan ancak antijeninin immünojenitesini artıran maddelerdir (örneğin; Alüminyum bileşikler, squalen).
- **Antibiyotikler:** Aşıda bakteri büyümesini engellemek için kullanılırlar (örneğin streptomisin, polimiksin-B, neomisin, gentamisin).
- **Stabilizatörler:** Aşılardaki protein ve karbonhidratların çevresel koşullardan etkilenip bozulmaması ve inaktive olamaması için kullanılırlar (örneğin; sukroz ve laktoz gibi şekerler, glisin ve monosodyum glutamat gibi aminoasitler, insan serum albümini ve jelatin gibi proteinler ile magnezyum ve NaCl gibi tuzlar).
- **Koruyucular:** Bakterilerle kontaminasyon riskini azaltırlar (örneğin: Tiomerazol, fenol, 5-fenoksetanol, benzotoniyum klorür).

PNÖMOKOK AŞILAMASI KİMLERE VE NASIL UYGULANIR

Amerika Birleşik Devletleri İmmünizasyon Uygulama Komitesi önerilerine göre (US Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP) daha önce pnömokok aşısı yapılmamış 65 yaş ve üzeri tüm olgular ile komorbid hastalığı nedeniyle pnömokokkal hastalık riski yüksek olan erişkin tüm olgularda PCV13 aşısını takiben, PPV23 aşısının yapılması önerilmektedir.

Öncelikle hangi aşının uygulanması gerektiği konusunda yapılan çalışmalarda; ilk önce PCV uygulamasının her iki aşıda ortak olan serotiplere karşı daha iyi bir immün yanıt oluşturduğunu göstermektedir. İki aşı arasındaki sürenin ne olması gerektiğine dair yeterli bilgi olmamakla birlikte, PPV23'ün 65 yaş ve üzeri immünkompetan erişkinlerde, ilk olarak yapılan PCV13'den en az bir yıl sonra yapılması önerilmektedir. Ancak bu süre immünsüprese kişiler için sekiz haftaya kadar indirilebilmektedir.

Ülkemizde pnömokok aşılaması açısından riskli gruplar ve bunlara uygulanacak aşılar şemaları belirlenmiştir (Tablo 3). Diğer yandan, erişkinler için geri ödeme kapsamında olan PPV23 yanında, 65 yaş ve üzerindeki yüksek riskli erişkinlere PCV13'ün ücretsiz olarak uygulanması sağlanmıştır.

Tablo 3. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu pnömokok aşısı uygulama şeması (Ref 23).

Yaş Grubu	Aşı Durumu	Uygulama
Ondokuz-altmışdört yaş	PCV13 ya da PPV23 almamış	1 doz PCV13 ve en az sekiz hafta sonra PPV23
	Bir ya da daha fazla PPV23 almış	PPV23'den en az bir yıl sonra 1 doz PCV13
Altmışbeş yaş ve üzeri	PPV23 ve PCV13 almamış	1 doz PCV13 ve en az sekiz hafta sonra 1 doz PPV23
	PPV23 almış	PPV23'den en az bir yıl sonra 1 doz PCV13
	Altmışbeş yaş öncesi 1 doz PPV23 almış	PPV23'den en az bir yıl sonra PCV13, PCV13'den en az bir yıl sonra ve PPV23'den en az beş yıl sonra olmak üzere 1 doz PPV23
	Altmışbeş yaş öncesi 2 ≤ doz PPV23 almış	PPV23'den bir yıl sonra PCV13

PCV: Konjuge pnömokok aşısı. PPV: Polisakkarid pnömokok aşısı.

PNÖMOKOK AŞILAMA ORANLARI

Pnömonokok aşısının riskli gruplarda etkinliğine dair bilimsel veriler ve kılavuz önerilerine rağmen, aşılama oranlarının, ülkemizde ve dünyada istenen düzeye erişmediği dikkati çekmektedir. Ülkemizde 2014-2015 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada, KOAH olgularında ömür boyu en az bir kez pnömokok aşılama oranı %13.3 bulunmuştur. Almanya'da 2002-2003 yılında yapılan bir çalışmada pnömokok aşılama oranı %14.6, İspanya'da 2003 yılında yapılan bir çalışmada ise %65'e varan pnömokok aşılama oranları bildirilmiştir.

SONUÇ

- *Streptococcus pneumoniae* önemli oranda morbidite ve mortaliteye sahip pnömoni, menenjit, sepsis gibi invaziv pnömokokal hastalıklara neden olmaktadır.
- Atmışbeş yaş ve üzeri tüm olgulara ve ayrıca yüksek risk altındaki tüm erişkin olgulara (immünsüpresyon, aspleni, BOS kaçağı, koklear implantı olan hastalar) önce PCV13 ve ardından PPV23 uygulanması önerilmektedir.

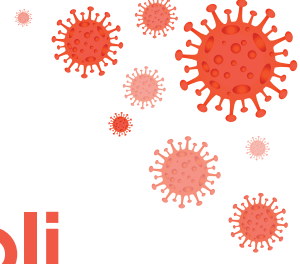
KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2010. Erişim tarihi: 3 Mart 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu10.pdf>
2. Sanford M. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed): in older adults. *Drugs* 2012; 72(9):1243-55.
3. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(1): 19-31.
4. Taylan M. Pnömonokok Aşıları. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2 (1): 98-105.
5. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2019;68(46): 1069-75.
6. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *International Journal of COPD* 2017;12 3457-68.

- Pnömonokoksik hastalık riski yüksek olan (kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, alkolizm, diabetes mellitus ve sigara kullanımı) 65 yaş altındaki yetişkinler için sadece PPV23 önerilir, ancak öncesinde PCV13'de uygulanabilir.
- Her iki aşının uygulanması gereken olgularda, ilk önce PCV13, takiben PPV23 uygulanmalıdır. İki aşının uygulama aralığı immünokompetan erişkinler için en az bir yıldır ancak bu süre yüksek riskli olgular için sekiz haftaya kadar düşürülebilir.
- PPV23 sonrası yapılacak rapel için en az beş yıl süre bırakılmalıdır.
- Pnömonokok aşıları, farklı bir bölgeye (ve farklı bir enjektörle) uygulanmak şartı ile grip aşısıyla aynı anda yapılabilir.

7. Şenol E, Azap A, Erbay A, Alp-Cavuş S, Karakuş R, Acar A. [Pneumococcal vaccine as one of the immunization coverage targets for adulthood vaccines: A consensus report of the Study Group for Adult Immunization of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases]. *Klimik Derg* 2018; 31(Suppl. 1): 2-18.
8. Hascelik G, Gürler N, Ceyhan M, Özakin C, Bayramoglu G, Gülay Z, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive pneumococcal disease in adults in Turkey: 2005-2015. *International Journal of Infectious Diseases* 2016;45 (Suppl 1):91.
9. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, Konradsen HB, Nahm MH. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(3):871-99.
10. Austrian R. A Brief History of Pneumococcal Vaccines. *Drugs & Aging* 1999;15:1-10.
11. Pilişvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32-41.
12. WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Weekly Epidemiological Record* 2008;83 (42):373-84.
13. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2016;34(13):1540-50.
14. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(1):e0169368.
15. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1 (1):CD001390.
16. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020.
18. NICE. *Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management* 2019. Erişim tarihi: 3 Mart 2020. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG115
19. Türk Toraks Derneği. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu* 2014.
20. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
21. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012;55:e35-44.
22. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafurwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 812-22.
23. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Risk Grubu Aşılamaları. Erişim tarihi: 3 Mart 2020. Available from: <http://asirehberi.saglik.gov.tr/genelgeler/risk-grubu-genelgesi>
24. Özlü T, Bulbul Y, Aydın D, Tatar D, Kuyucu T, Erboy F, et al. Immunization status in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter study from Turkey. *Ann Thorac Med* 2018;
25. Schoefer Y, Schaberg T, Raspe H, Schaefer T. Determinants of influenza and pneumococcal vaccination in patients with chronic lung diseases. *J Infect* 2007;55:347-52.
26. Jimenez-Garcia R, Arinez-Fernandez MC, Hernandez-Barrera V, Garcia-Carballo MM, de Miguel AG, Carrasco-Garrido P. Compliance with influenza and pneumococcal vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease consulting their medical practitioners in Catalonia, Spain. *J Infect* 2007;54(1):65-74.
27. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 5):52-8.

COVID-19 ve Venöz Tromboemboli



Doç. Dr. Nuri TUTAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Tüm dünya adı SARS-CoV-2 olan ve coronavirus-19 (COVID-19) hastalığına yol açan bir virüs ile etkilenmiş durumdadır. COVID-19 250.000'den fazla ölüme yol açmış ve 187 ülkeyi etkilemiştir. Hastalığı asemptomatik geçirenler olsa da hastaların yaklaşık %5'i ağır geçirmekte ve yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır. Ağır COVID-19 hastalarında inflamasyon, hipoksi, immobilizasyona ve dissemine intravasküler koagülasyona bağlı olarak trombozun sık görüldüğü bilinmektedir. Ayrıca, araştırma aşamasındaki ilaçların antiplatelet-antikoagülan alan hastalarda kullanımı sonucu oluşan ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açabilir. Bununla beraber pandemiden dolayı imkanların kullanımının kısıtlanması, sosyal mesafe gibi faktörler COVID-19 olmayan hastalara ilgi ve bakımı azaltacağından tromboz görülebilir (örnek olarak, uyarıları yanlış anlayarak kullandığı antikoagülanın COVID-19'u kötü yönde etkileyeceğini düşünen hastanın kullandığı ilacı kesmesi gibi).

Biyobelirteçler

COVID-19 hastalarının ilk başvurularından itibaren lenfopeni sonrası göze çarpan ikinci laboratuvar bulgusu D Dimer yüksekliği idi. Özellikle yaşlı hastalar ve alt hastalığı olan hastalar COVID-19 nedeni ile ölmekte ve her iki hastalık grubunda da D Dimer seviyesinin yüksek olması idi. Bindoksandokuz hastalık, laboratuvar tanısı olan Çin'den bir çalışma D Dimer seviyesine bakılan hastaların %46'sında D Dimer ≥ 0.5 mg/L bulunmuştur. Ağır hastaların ise %60'ında yüksek saptanmış. Tang ve ark tarafından yapılan bir başka çalışmada da D Dimer mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Üst sınır 0.5 olan laboratuvar, exitus olanlarda D Dimer ortalama değeri 2.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.77-5.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$) iken, yaşayanlarda ise 0.61 (0.35-1.29 $\mu\text{g}/\text{mL}$) olarak bulunmuştur. Huang ve ark tarafından yapılan

çalışmada yüksek D Dimer seviyesini YBÜ yatışı ile ilişkili bulmuşlar. YBÜ ihtiyacı olanlarda 2.4 mg/L iken, serviste yatanlarda 0.5 mg/L olarak saptanmıştır (p= 0.0042). Bundan dolayı polikliniğe ilk başvuruda hastanın kliniği kötü olmasa da yüksek D Dimer seviyesine sahip hastalar (tahmini üst sınırın yaklaşık üç-dört katı) dikkatle takip edilmesi önerilmiştir. Covid 19 hastalarına özellikle de pron pozisyonda olanlara BT çektirmek zor olduğu için D Dimer seviyesi ile emboliyi saptamaya çalışan bir çalışma. Covid 19 ile enfekte hastalarda özellikle pron pozisyon nedeniyle BT (bilgisayarlı tomografi) anjiyo çekilmesi her zaman mümkün olmayacağı için D Dimer ile ilgili eşik değer belirlenmeye çalışılmış. D dimer 2660'ın üstünde %100 duyarlılık ve %67 özgüllüğü olduğu saptanmıştır. Bununla beraber trombosit sayısı üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yaklaşık 400 hastalık bir meta-analizde trombosit sayısındaki düşüklük ağır COVID-19 pnömonisi ile ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu markerlara ek olarak fibrinojen seviyesi de ölçülmelidir, çünkü bu hastalarda yüksek oranda dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişebilmektedir. İlk başta fibrinojen seviyeleri yüksek olsa da DIC gelişen hastalarda üç gün içinde ani düşüş olduğu saptanmıştır. COVID-19 nedeniyle ölen hastaların %71'i International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)'in yatışlarının dördüncü gününde DIC kriterlerini karşılamakta iken yaşayan hastaların sadece %0.6'sı bu kriterlere sahip olduğu bulunmuş. Bu araştırmacıların vurguladığı bir diğer nokta da exitus olan hastalarda düşük fibrinojen seviyeleri idi. Özellikle DIC gelişen hastalarda bu açıdan dikkatli olunması gerekmektedir.

Profilaksi

Pnömoni gibi akut medikal hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalar venöz tromboemboli (VTE) açısından artmış risk altındadır. Profilaktik antikoagülan, akut medikal hastalık nedeniyle hospitalize hastalarda VTE riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu nedenle JACC'da yayınlanan Amerika rehberinde COVID-19 nedeniyle hospitalize hastalarda solunum yetmezliği var ise, yatağa bağımlı ise ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı olan hastalarda kontrendikasyon olmadıkça farmakolojik VTE profilaksisi önerilmiştir. Ayrıca, şöyle bir tanımlama yapmış; hafif COVID-19 hastalarına mobilite, orta ve ağır Covid 19 olup, hastanede yatan tüm hastalarda VTE profilaksisi önerilmiştir. Unfraksiyone heparin (UFH) günde iki-üç kez yapılması ge-

rekmesi hasta temasını arttıracığı için düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile profilaksi önerilmiştir. Eğer farmakolojik tedavi kontrendike ise mekanik VTE profilaksisi önerilmiştir (aralıklı pnömatik kompresyon gibi). Fakat ağır COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda profilaksi dozunda DMAH alırken bile VTE geliştiği saptanması üzere sonra çıkan rehberler ağır COVID-19 hastalarında ara doz profilaksi önerileri olmuştur (örnek enoxiparin 2 x 0.4, dalteparin 2 x 5000 IU). Ülkemiz rehberinde de yine yüksek riskli hastalarda enoxiparin 2 x 0.5 önerilmektedir (Şekil 1). Burada ağır COVID-19 veya yüksek riskli hastanın kimler olduğu saptamak önemlidir. Yine farklı rehberlerde farklı tanımlamalar yapılmış olsa da yoğun bakım ihtiyacı olan, aktif kanseri olan, daha önceden geçirilmiş VTE'si olan, lenfopenisi olan, vücut kitle indeksi > 30 olan, D Dimer yüksekliği (çalışmalar arası ciddi farklılıklar olup bu değer 2000 µg/L olarak alınabilir) olan hastalar ağır hastalar olarak kabul edilmelidir. Ayrıca, D Dimer'in takibinde önemlidir. YBÜ'de yatan hastalarda 48 saatte bir D Dimer takibi yapılması ve ciddi yükseliş varlığında profilaksi dozunu ara doz veya tam doza çıkarılması önerilmektedir.

Taburculuk Sonrası Profilaksi

Taburculuk sonrası DMAH ile profilaksiye devam etmek VTE açısından koruyucudur fakat yanında kanama riskini de getirmektedir. Özellikle azalmış mobilitesi, aktif kanseri olan ve D Dimer üst sınırın iki katından fazla olan hastalarda artmış kanama riski yok ise 45 güne kadar uzamış profilaksi verilebileceği önerilmektedir. Ama bu süre yüksek riskli hastalarda taburculuk sonrası en az 7-14 gün olarak önerilmektedir.

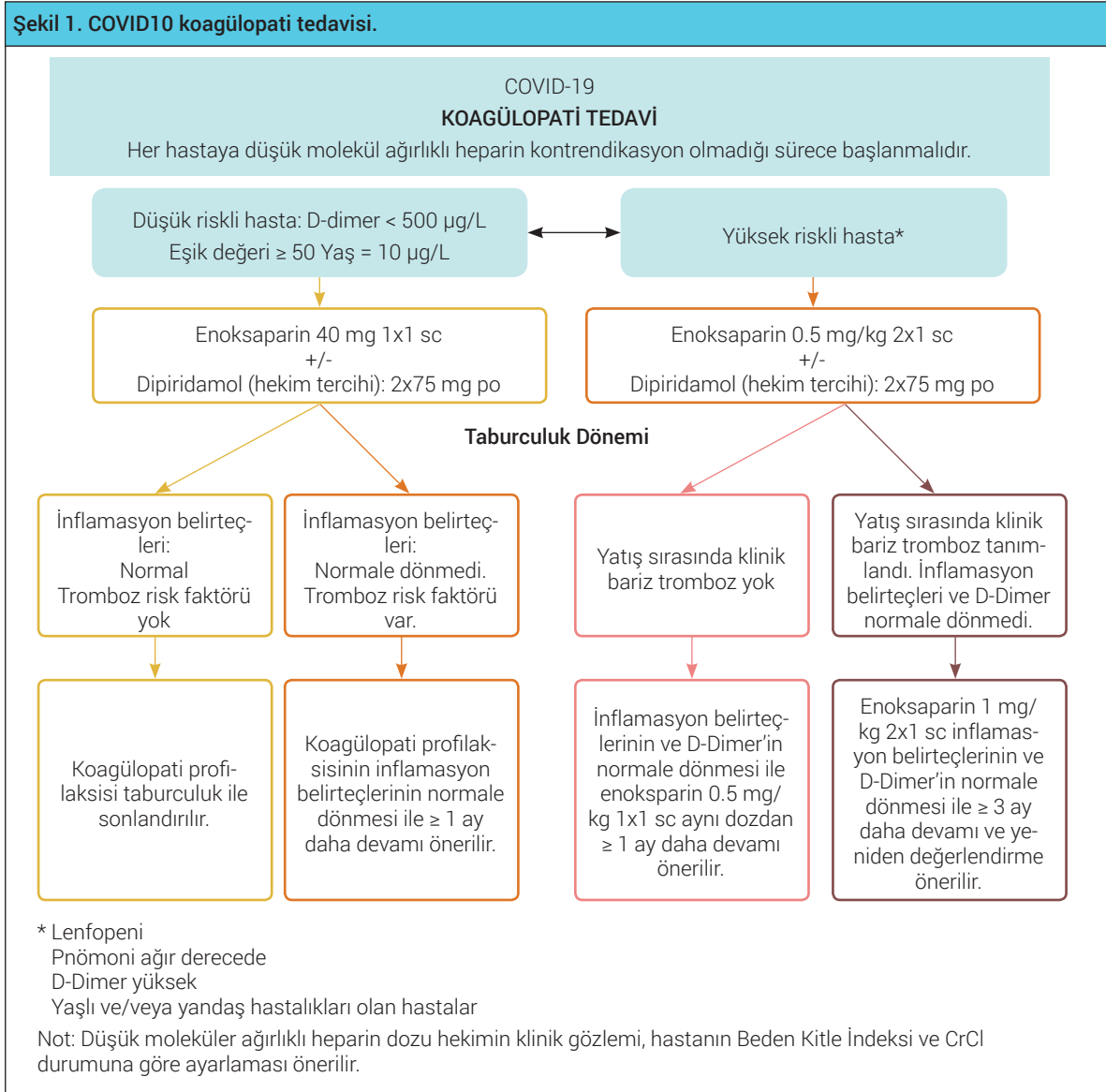
VTE Sıklığı

Çin'de yapılan çalışmada 81 ciddi COVID-19 pnömonisi olan hastada VTE sıklığı %25 olarak saptanmış ama hastalar profilaksi almamıştır. Hollanda'da ise 184 ağır hasta, VTE oranı %15.2 olarak saptanmış iken hastalar profilaksi almıştır. Yine Hollanda'da 90 YBÜ hastasında %19 (17 hasta) pulmoner tromboemboli (PTE) saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle hastalar pron pozisyona cevap vermiyorsa, D-dimer 4 µg/mL'den yüksekse, interleukin-6 yüksekliğide varsa mutlaka embolisi olup olmadığı araştırılması önerilmektedir.

VTE Saptanan Hastalarda Tedavi

UFH, ilaç etkileşimi olmaması nedeniyle tercih edilebilir. Ama sürekli kan almak gerekir, sağlık çalışanı temasını arttırır. DMAH takip gerektirmemektedir, bu nedenle kullanılabilir. Yine taburcu edilirken DMAH veya yeni oral antikoagülan (YOAK), takip gerektirmedikinden warfarin yerine tercih edilmelidir. Tedavi dozlarında herhangi bir farklılık önerilmemektedir.

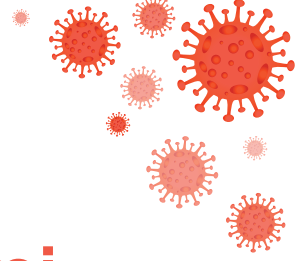
Şekil 1. COVID10 koagülopati tedavisi.



KAYNAKLAR

1. Johns Hopkins University. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (erişim zamanı 6 Mayıs 2020).
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-1242.
3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020;S0049-3848(20)30120-1.
4. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020;S0735-1097(20)35008-7.
5. Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; 18(5):1023-1026.
6. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost. 2020 Apr 22.
7. BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19, updated 04 May 2020. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/bts-guidance-on-venous-thromboembolic-disease-in-patients-with-covid-19/> (erişim zamanı 6 Mayıs 2020).
8. T.C. Sağlık Bakanlığı halk sağlığı genel müdürlüğü COVID 19 (SARS-CoV-2) Rehberi. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID_19_Rehberi.pdf?type=file (erişim zamanı 8 Mayıs 2020).

COVID-19 Pandemisi Sırasında İnterstisyel Akciğer Hastalığı Yönetimi



Prof. Dr. Gamze KIRKIL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

Tüm dünyayı etkisi altına alan SARS-CoV-2'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Baskın olarak, ACE 2 reseptörlerine bağlanarak alveolar epitel hücrelerine hasar verir ve daha sonra hücre içinde çoğalır, salınan yeni viral partiküller hem hücresel hem de humoral immün yanıtı aktive eder. İmmün efektör hücreler de birçok sitokin ve kemokin salınımı ile sitokin fırtınasına ardından ARDS gelişimine neden olabilir (1). Bu patogenezi hem immünomodülatör hem de antifibrotik tedavi uygulanan interstisyel akciğer hastalığı (İAH) için benzer özellikler taşır.

COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların %81'i hafif semptomlar ile başvurmuştur, %14'ünde solunum sıkıntısı ve hipoksemi, %5'inde solunum yetmezliği gelişmektedir (2). İAH hastalarının bu enfeksiyonu daha farklı veya daha ağır geçirdiklerine dair bir veri yoktur. Semptomları hafif ol-

mayan veya objektif olarak kötüleşen (SpO_2 değerinde düşme gibi) İAH hastaları acil olarak değerlendirilmelidir. Ağır COVID-19 enfeksiyonu için risk faktörü taşıyan hastalar (ileri yaş, kardiyovasküler hastalık, DM gibi) COVID ve diğer nedenler açısından daha detaylı değerlendirilmelidir. Özellikle COVID-19 ve İAH'de artmış koagülopati riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır (3,4).

Rutin uygulamada İnterstisyel akciğer hastalığı klinik, radyolojik ve patolojik bulguların birlikte değerlendirildiği, yüz yüze multidisipliner tartışma yapılarak tanısı konan bir hastalıktır. Ancak COVID-19 pandemisi sırasında tanı algoritmasında modifikasyonlar yapılması önerilmektedir (5). Her şeyden önce hasta ile sağlık çalışanı arasındaki temas mümkün olduğunca azaltılmalıdır (örneğin kanlar hastane dışında bir laboratuvar da alınabilir, online rezervasyonlar yapılabilir). Tanı ve tedavi takibinde rutin olarak kullanılan solunum fonksiyon testleri (SFT), enfeksiyon yayılım riski yüksek bir işlem olduğu için pandemi sırasında sınırlandırılmalı-

dır. Hastanın tedavisini etkileyeceği düşünülüyorsa yapılmalı ve sadece spirometri ve DLCO ölçümlerini içermelidir. Semptomatik olarak stabil hastalarda ise rutin SFT yapılması uygun değildir. Görüntüleme çalışmaları ve invaziv işlemler de sadece kısa dönem tedavi kararlarını etkileyecekse yapılmalıdır. Eğer bir hastaya "confident" (> %90 kesinlikle tanı) tanı konmuşsa ileri incelemelerin tedavi kararını etkilemesi söz konusu olmayacağından işlemler yapılmamalıdır. "Provisional" (%50-89 kesinlikle tanı) tanı konmuşsa ek incelemeler yapılabilir, ancak pandemi sırasında bu hastalar için gözlem veya ampirik tedavi başlanması düşünülebilir. Kesin tanısı olmayan hastalar (< %50 kesinlikle) durumları stabil ise gözlemlenebilir, ampirik tedavi başlanabilir veya kısa dönem tedavi kararları için önemli ise ve uygunsa daha invaziv tanısal işlemler uygulanabilir. İşlemden bir-iki önce hastalara COVID-19 testi yapılmalıdır.

İnterstisyel akciğer hastalığı olan birçok hasta yaşları ve kullandıkları tedavi nedeniyle COVID-19 için "yüksek risk" kategorisine girmektedir. Bu nedenle hükümet tarafından bu hastaların sosyal izolasyona uymaları ve eğer mümkün ise evden çalışmaları, işyerine gitmemeleri önerilmektedir. İngiliz Toraks Derneği'nin pandemi sırasında İAH hastalarının yönetimi için aldığı önlemleri ve önerilerini şöyle sıralayabiliriz (6):

Ayaktan başvuran hastalar: Konsültasyonlar sadece telefon ile veya diğer yüz yüze olmayan iletişim yöntemleri ile yapılmaya başlandı. Bazı merkezlerin poliklinikleri kapatmasına izin verildi. Acil olmayan durumlar dışında birçok merkezde rutin SFT, bronkoskopi, BT görüntüleme yapılmama kararı alındı.

Bu hastalar için öneriler şöyle sıralandı:

- Hastalar ile yüz-yüze olmayacak şekilde iletişim kurun.
- Bu mümkün değilse ileri bir tarihe randevu verin.
- Klinik olarak acil görünen başvurularda hasta görülebilir.
- Polikliniğe başvuran hastalarda COVID-19 olmadığından emin olmak için sorgulama yapın (yeni başlayan öksürük, nefes darlığı, ateş, kas ağrısı, baş ağrısı).
- Başvuru sırasında ateşlerini ölçün.

Antifibrotik Tedavi Kullanan İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Hastaları

İPF hastaları kullandıkları tedavi nedeniyle COVID-19 için ek risk taşımazlar, risk bu hastaların yaşları, altta yatan akciğer hastalığı ve komorbiditelerin varlığı nedeniyle. Antifibrotiklerin yan etkileri ile COVID-19

enfeksiyon semptomları (diyare, yorgunluk, iştahsızlık gibi) örtüşebilir, bu durum erken tanının gecikmesine ve klinik tablonun ağır seyretmesine neden olabilir.

Pandemi sırasında hastaların antifibrotik ilaçlarını değiştirmelerine gerek yoktur, önemli yan etki olmadığı sürece antifibrotiklere devam edilebilir. Stabil hastaların rutin poliklinik kontrolleri telefon görüşmeleri ile yapılabilir. Yan etki izlemi açısından kan tetkiklerine devam edilmelidir. Acil olmayan durumlar için SFT yapılmaması önerilir. Telefon ile klinik değerlendirme yapıldıktan sonraki başvuru dört-altı ay içinde yapılabilir.

Antifibrotik tedavi kullanan ve COVID-19 tanısı alan idiyopatik pulmoner fibrozis hastaları: Antifibrotiklere dört-sekiz hafta süre ile ara verilmesi zararlı olmaz. İyileşme döneminde ilaçlara tekrar başlama hastanın İAH uzmanı ile görüştüktan sonra planlanmalıdır.

İdiyopatik pulmoner fibrozis şüphesi ile yeni başvuran hastalar: Son altı ayda yapılan FVC değeri %50-80 arasında olan hastalar tedavi için değerlendirilebilir. İPF tanısı konan ve geçmişte FVC değeri olmayan veya geçmişteki FVC değeri endikasyon dışında olan hastalarda COVID-19 enfeksiyon bulguları yoksa SFT yapılabilir. Son altı hafta içinde kan tetkikleri yapılmış olmalıdır. Kan tetkikleri takip edilebilecek hastalarda antifibrotik tedavinin başlanması için bir engel yoktur, pandemi ilerlese bu durum sorun haline gelebilir.

İmmünsüpresif Tedavi Kullanan İAH Hastaları

İmmünsüprese hastalarda adenovirus, influenza, rinovirüs gibi etkenlere bağlı gelişen hastalıkların daha ağır seyrettiği bilinmektedir (7). Ancak geçmiş dönemde yaşanan SARS ve MERS salgınları sırasında immünsüprese hastaların ağır hastalık gelişimi için daha yüksek riske sahip olmadıkları saptanmıştır (8). Benzer olarak, immünsüprese hastalarda COVID-19 enfeksiyon riski ve şiddeti artmış görünmemektedir, ancak enfeksiyonun erken döneminde steroidlerin zararlı olabileceği akıld tutulmalıdır (9).

İmmünsüpresif tedavi alan İAH hastalarının COVID-19 enfeksiyon semptomları ortaya çıkana kadar tedaviye devam etmeleri önerilir. Hastalığı stabilize edecek mümkün olan en düşük dozda tedavi planlanır. Hastalar sosyal izolasyona

uymalıdır. Kötüleşmenin ilk bulguları ortaya çıktığında veya ASYE semptomları geliştiğinde erkenden geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Hastaneye yatması gereken hastalarda enfeksiyon süresince ve iyileştikten sonraki iki hafta süresince immünsüpresif tedavi genellikle stoplanır, bazen daha uzun süre ara vermek gerekebilir. Eğer hasta immünsüpresif dozunda düşmeyi tolere edebilecekse veya hastanın gerçekten bu kadar yüksek doz prednizolon tedavisine ihtiyacı yoksa veya immünsüpresif endikasyonu zayıfladıysa tedavi kesilebilir. Pandemi uzun süre devam edecek olursa kan tetkiklerinin yapılması zorlaşabilir, duruma göre birkaç ay süreyle tedavi prednizolona çevirilip (kontrol sağlanan en düşük doza), ikinci seçenek ilaçlar (MTX, MMF gibi) kesilebilir.

BTS rehberinin görüşüne zıt olarak Wong ve ark. ikinci seçenek ilaçların prednizona tercih edilmesini önermektedir (5).

Uzun süredir lenfopenisi olan sarkoidoz hastaları (immünsüpresif tedavi alsın/almasın): Immünsüpresif tedavi alan bir hastada lenfopeni varlığı tedaviyi değiştirmeyi gerektirmez.

İmmünsüpresyon-Yeni Başlangıç

Hastalar stabilse ve immünsüpresif tedavinin etkinliğinin az olacağı düşünülüyorsa (kronik HP gibi), klinik olarak yapılabilmesi güvenli görülüyorsa pandemi geçene kadar tedaviye yeni başlama ertelenebilir. Eğer oral immünsüpresif düşünülüyorsa 20 mg veya daha düşük doz oral prednizolon başlanabilir. İkinci seçenek ilaçlara başlama pandemi geçene kadar ertelenebilir.

Progresif hastalığı olanlarda immünsüpresif tedavi başlanabilir. Hızlı progresif İAH varlığında (vaskülit, KDH-İAH) intravenöz tedavi düşünülebilir. Eğer steroidler etkisiz olursa iv siklofosfamid ihtiyacı olabilir. İV rituximab, yarı ömrü çok uzun olduğu için son tercih olmalıdır. İV profilaktik antibiyotik tedavi önerilir.

Wong AL ve ark.'nın progresif hastalığı olanlarda önerisi steroid kullanımının sınırlandırılması ve

mümkünse steroid-sparing tedavilere öncelik verilmesidir. Pandemi sırasında başlanacak immünsüpresif tedavinin dozu ile ilgili veri bulunmamaktadır. Tedavi başlama kararı her hasta için ayrı değerlendirilmeli, eğer kısa dönem progresyon olasılığı düşükse tedavinin ertelenmesi düşünülebilir (5).

İAH hastasına COVID-19 tanısı konduğunda kortikosteroidlerin erken dönemde kullanılmasından kaçınılmalıdır, ancak akciğer görüntülemesinde inflamasyon bulguları devam ediyorsa enfeksiyon geriledikten sonra steroidler kullanılabilir. Virüs klirensinin gecikmesi, sekonder enfeksiyonlar ve ilaç etkileşimleri riskleri nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu sırasında birçok hastada diğer immünmodülatör ilaçlar da kesilmelidir.

İAH akut atağı nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda düşük tidal volüm, düşük driving basınç stratejileri uygulanmaktadır. COVID-19 hastalarında ise yüksek PEEP (> 10 cm H₂O) basınçları önerilmektedir (10). Yüksek PEEP değerlerinin fibrotik İAH hastalarında bir yıllık mortalite oranının artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve tercihen kaçınılması gerekmektedir (11). İPF akut atak hastalarında hastane mortalitesi %50 iken, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında bu oran %97'lere yükselmektedir. Bu veriler fibrotik İAH hastasında COVID-19 enfeksiyonu geliştiğinde mekanik ventilasyonun uygun olmayabileceğini düşündürmektedir (5).

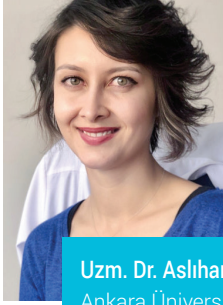
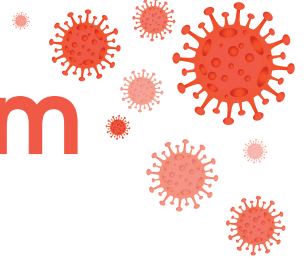
Medikal tedaviler dışında İAH hastaları için küratif bir tedavi seçeneği olan akciğer transplantasyonunun uygulanması da pandemi sırasında sorun oluşturabilir. Hasta açısından postoperatif dönemde COVID-19 enfeksiyon riski, kan tetkikleri, spirometri ve bronkoskopi gibi tetkiklerin yapılmasının kısıtlanması önemli sorunlardır. Birçok merkezde acil durumlar hariç transplantasyonların ertelenmesi tercih edilir.

Tedavi başlama veya devam etme kararı kadar etkilerin takibi için yapılacak kan tetkiklerinin zamanı da önemli bir konudur. Kronik İAH tedavisi alan hastalarda pandemi sırasında tetkik sıklığını azaltmak uygun olacaktır. Tedaviye yeni başlanacak hastalarda, önemli komplikasyonlar (hepatotoksisite) nedeniyle kan tetkiklerinin düzenli aralıklarla yapılması zorunludur.

KAYNAKLAR

1. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(2):337-42.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus. Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
3. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012;39(1):125-32.
4. Tachil JT, Gando N, Falanga S, Cattaneo A, Levi M, Clark M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Mar 25;[epub].
5. Wong AW, Fidler L, Marcoux V, Johannson KA, Assayag D, Fisher JH, Hambly N, et al. Practical considerations for the diagnosis and treatment of fibrotic interstitial lung disease during the COVID-19 pandemic. *Chest* 2020 Apr 22. pii: S0012-3692(20)30756-X. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.019.
6. British Thoracic Society Advice for Managing Interstitial Lung Disease Patients during COVID-19 pandemic. *British Thoracic Society*. V1.0 23/3/2020
7. Kaltsas A, Sepkowitz K. Community acquired respiratory and gastrointestinal viral infections: challenges in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(4):423-30.
8. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. *The facts during the third epidemic*. *Liver Transpl* 2020.
9. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004;31(4):304-9.
10. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020.
11. Fernandez-Perez ER, Yilmaz M, Jenad H, et al. Ventilator settings and outcome of respiratory failure in chronic interstitial lung disease. *Chest* 2008;133(5):1113-9.

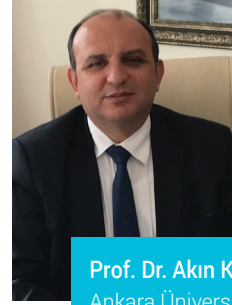
COVID-19: Solunum Destek Tedavileri



Uzm. Dr. Aslihan GÜRÜN KAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara



Uzm. Dr. Miraç ÖZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara



Prof. Dr. Akın KAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

İlk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan, daha sonra tüm dünyayı etkisi altına alan yeni bir Coronavirüs tipi, SARS-CoV'a benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Tüm dünyada 3 milyondan fazla kişiyi etkileyen salgın 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu hastalık, Coronavirüs disease-2019 (COVID-19) olarak tanımlanmaktadır.

COVID-19 asemptomatik ya da hafif bulgular ile seyredebileceği gibi, olguların hastane yatışı gerektiren ağır hastalık bulguları ile de ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın morbidite ve mortalitesi ise en çok akut viral pnömoniler ve bununla ilişkili olarak ağır solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. SARS-CoV-2 virüsü, hücrelere giriş için anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE-2) kullanır.

Nazal mukoza, bronşlar ve akciğer parankiminde ACE-2 düzeyinin fazla olması nedeniyle, solunum sistemi SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sıklıkla etkilenmektedir. Akciğer dokusunda büyük ölçüde makrofaj ve granülositlerin aracılık ettiği inflamasyon hastalık seyrinde solunum bozukluklarının da esas nedenidir. Akciğerdeki inflamasyona sekonder, pulmoner gaz değişiminde bozulma ortaya çıkar; oksijenizasyon bozulur, hipoksemi ortaya çıkar. Bu noktadan sonra solunum fonksiyonlarında hızlı bir bozulma ortaya çıkabilmektedir.

Hipokseminin derecesi, solunum fonksiyonlarındaki bozulma, etkilenen diğer sistemler nedeniyle de ortaya çıkan hemodinamik bozuklukların derecesine göre hastalara farmakolojik tedavilerin yanında, hastalara konvansiyonel oksijen tedavisi, yüksek akımlı nazal kanül tedavisi (HFNC), non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) desteği uygulanabilmektedir. Ancak bu tedaviler aerosol oluşumunu arttırabildiği için, nazokomiyal yayılım için de risk

oluşturmaktadır. Bu nedenle oksijen ve solunum destek tedavilerinin doğru hastada, doğru önlemler altında uygulanması gerekmektedir.

Solunum destek tedavi endikasyonu olan COVID-19 şüpheli hastalara tedavi, mümkün ise negatif basınçlı odalarda uygulanmalıdır. Eğer negatif basınçlı odaya ulaşamıyorsa, tedavi izole odalarda verilmeli, ortamda bulunan sağlık personelinin N95/FFP2 maske ve göz koruyucu dahil kişisel korunma ekipmanlarını giymesi gerekmektedir.

Oksijen Desteği

Oksijen tedavisi, COVID-19'da solunum sıkıntısı ve hipokseminin birinci basamak tedavisi olarak kabul edilmektedir. Oksijenin uygulama yöntemi ise solunum sıkıntısı ve hipokseminin şiddetine göre değişmektedir. Hedef oksijen saturasyonu %90'un üzerinde olacak şekilde oksijen desteği sağlanmalıdır. Gebelerde bu hedef %92-95 olmalıdır.

Nazal Kanül

Düşük akımla oksijen desteği sağlanan nazal kanül ile 1-6 L/dakika akım hızlarında %24-44 aralığında FiO_2 sağlanabilmektedir. Ancak bu değer hastanın dakika ventilasyonuna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Nazal kanül ile oksijen uygulanması sırasında hastaya cerrahi/tıbbi maske takılması önerilmektedir. Çalışmalarda damlacık yayılımının 1lt/dk oksijen tedavisinde 30 cm olduğu, 5 L/dakikada ise 40 cm olduğu saptanmıştır.

Basit Yüz Maskesi

Düşük akımlı oksijen sistemlerinden olan basit yüz maskesi ile 5-8 L/dakika akım ile %40-60 FiO_2 desteği sağlanabilmektedir. Diğer düşük akımlı oksijen sağlayıcıları gibi, FiO_2 değeri, hastanın dakika ventilasyonu ile ilişkili olup, sabit değildir. Damlacık yayılım mesafesi 10 L/dakika akımda 40 cm olarak saptanmıştır.

Geri-Solunmasız Rezervuarlı Maske

Maske üzerinde bulunan tek yönlü inspirasyon ve ekspirasyon valfleri sayesinde, ekshalasyon havasının solunması engellenir ve daha yüksek oksijen fraksiyonu sağlanabilir (Resim 1). 15 L/dakika akım ile yaklaşık %90 FiO_2 uygulanabilir. Hiperkapninin engellenmesi için akımın en az 8 L/dakika olması gereklidir. Modeller üzerinde yapılan testlerde ekshale edilen damlacık yayılımı 10 L/dakika akımda yaklaşık 10 cm'den daha az olduğu saptanmış olup, COVID-19 şüpheli hastalarda oksijen destek sistemleri içinde daha güvenli olduğu söylenebilir.

Resim 1. Geri solunmasız rezervuarlı maske.



Ventüri Maske

Yüksek akımlı oksijen sağlayıcı sistemlerden olan ventüri maskesinde sabit oksijen fraksiyonu sağlanmaktadır. Tipik olarak %24 ile %60 arasında FiO_2 uygulanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada damlacık yayılım mesafesi %24 FiO_2 altında 40 cm, %40 FiO_2 altında 33 cm olarak saptanmıştır.

Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi

Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi, oksijenden zengin ısıtılmış ve nemlendirilmiş havanın sabit FiO_2 sağlayacak şekilde yüksek akım hızı (60 L/dakikaya kadar) ile hastaya nazal yoldan uygulandığı bir sistemdir. Ekshalasyon ise oda havasına yapılır. HFNC, solunum yollarında ölü boşluğu azaltarak, düşük seviyelerde ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) sağlayarak solunum iş yükünü azaltır. Yapılan çalışmalarda hipoksemik solunum yetmezliğinde entübasyon ve mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir.

COVID-19'da ortaya çıkan solunum yetmezliği tedavisi hakkında ilk görüşler, aerosol yayılım riski yüzünden HFNC kullanımından kaçınılması yönünde olmuştur. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda aerosol oluşturma riskinin daha düşük olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışma-

da ekshalasyon havasında damlacık saçılım mesafesi 60 L/dakika akım hızlarında dahi sağlıklı bir akciğerde 17 cm olarak saptanmıştır. . DSÖ, İtalyan Toraks Derneği, Çin Toraks Derneği Solunum Komitesi, Avusturalya ve Yeni Zellanda Yoğun Bakım Derneği, Alman Yoğun Bakım, Anestezi ve Acil Tıp Dernekleri, Avrupa Yoğun Bakım Derneği Rehberleri'nde COVID-19 ilişkili solunum yetmezliğinde HFNC kullanımı önerilmektedir.

HFNC tedavisi sırasında ekshalasyon sırasında damlacık saçılımını azaltması amacıyla, hastaya tıbbi/cerrahi maske takılması önerilmektedir.

Uygulama sırasında hasta yakın monitörizasyon ile gözlenmelidir. Hastaların kliniklerinde bozulma olabileceği ve invaziv mekanik ventilasyona geçişte ortaya çıkabilecek bir gecikmenin, mortaliteyi artıracığı unutulmamalıdır.

Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

Non-invaziv mekanik ventilatörler, yüze ya da buruna oturan bir maske aracılığı ile pozitif havayolu basınçlarının uygulandığı solunum destek sistemleridir. Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ve iki seviyeli pozitif havayolu basıncı (BPAP) uygulanabilmektedir. Hasta bu basınçlar altında spontan solumaya devam eder. Uygulanan cihazın tipine bağlı olmakla birlikte %100'e kadar artan FiO₂ sağlanabilmektedir.

NIMV'de de aerosol oluşum ve damlacık saçılım miktarı maske tipi, devre tipi ve uygulama basınçlarına göre değişmektedir. Uygulanan basınç seviyesi arttıkça; damlacık saçılım mesafesi de artış göstermektedir. Yapılan araştırmalarda helmet maske kullanımının yüz maskelerine göre damlacık saçılımı açısından daha güvenli olduğu gösterilmiştir.

COVID-19 ilişkili solunum yetmezliğinde NIMV kullanımı ise tartışmalıdır. NIMV tedavisinin İtalya ve Çin'de COVID-19 hastalarında kullanımı ile ilgili başarılı veriler vardır. Ayrıca, 2003 yılındaki SARS epidemisinde de NIMV kullanımının olumlu sonuçları bildirilmiştir. Ancak NIMV kullanımının nazokomiyal enfeksiyon ve sağlık çalışanlarının enfeksiyon oranlarını artırdığına dair bulgular da mevcuttur.

COVID-19 ilişkili solunum yetmezliği tedavilerinde de, NIMV tedavilerinin mümkünse negatif basınçlı odada verilmesi önerilmektedir. Non-vented maske ile birlikte çift devreden

oluşan kapalı devre sistemler üzerinde inspirasyon ve ekspirasyon devre hatlarına bakteriyel/viral filtreler yerleştirilerek uygulanmalıdır. Eğer tek devreli bir sistem kullanılmak zorunda ise, ekshalasyon portu ile maske arasına bakteriyel/viral filtre takılmalıdır (Resim 2).

Ulaşılabiliyor ise helmet maske, yoksa tam yüz veya oronazal maske ile NIMV tedavisi uygulanmalıdır. Maske yüze sıkıca oturmalı, hastanın yüzünde sakal olmasına dikkat edilmelidir.

Uygulama sırasında hasta yakın monitörize edilmeli, bulgularda düzelme olmayan ya da klinik bozulma olan hastalar gecikmeden IMV için değerlendirilmelidir.

İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Daha önce anlatılan solunum destek tedavilerine rağmen düzelme gözlenmeyen hipoksemi durumunda IMV tedavisine geçilmelidir. Entübasyon, uygun kişisel koruyucu ekipmanlar giyilerek, yüksek aerosol riskine

Resim 2. Tek devreli sistemde non-vented maske ile ekshalasyon portu arasında viral filtre.



Resim 3. Ambu ile maske arasında viral filtre.



karşı uygun önlemler eşliğinde, varsa videolarenges-kop ile, hızlı ardışık entübasyon kuralları çerçevesinde yapılmalıdır. Ambu uygulamasından kaçınılmalı,ambu kullanmak gerekiyor ise maske veambu arasında bakteri/viral filtresi yerleştirilmelidir (Resim 3). Endotrakeal tüpün cuff'ı şişirildikten sonra hasta havalandırılmaktadır. IMV tedavisi sırasında kapalı devre aspirasyon sistemleri kullanılmalıdır.

Mekanik ventilasyon ayarlarında tidal hacim hastanın ideal kilosuna göre 6-8 mL/kg şeklinde ayarlanmalı, plato basıncı 30 cmH₂O altında tutulmalıdır. FiO₂ hedef oksijen saturasyonlarının sağlandığı, minimum sınırsa tutulmalıdır. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) varlığında PEEP değerleri yüksek değerlere artırılabilir, permisif hiperkapniye izin verilebilir. COVID-19 hastalarının tipik ARDS hastalarındaki gibi düşük pulmoner kompliyans, artmış şant fraksiyonu olan bir grubu olabileceği gibi, yüksek pulmoner komliyansa sahip, ventilasyon/perfüzyon oranının etkilendiği bir fenotiple de bulgu verebilirler. Düşük kompliyansa sahip fenotipi olan hastalarda, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri uygulanır. Kompliyansın yüksek olduğu fenotipte ise PEEP değeri daha düşük (< 10 cmH₂O), tidal hacimlerin ise daha yüksek (8-9 mL/kg) olacak şekilde mekanik ventilasyon ayarlarının yapılması önerilmektedir.

COVID-19 hastalarında, IMV'ye geçiş zamanlaması için net bir öneri bulunmamaktadır. Hastaların klinik durumlarının yanı sıra, ulaşılabilen ventilatör sayısı, yoğun bakım yatak kapasiteleri de IMV tedavisi seçimi için önemlidir.

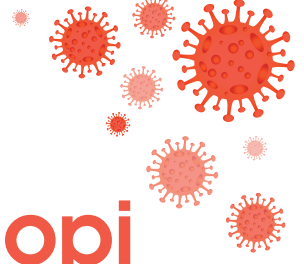
Sonuç

COVID-19 hastalarında solunum destek uygulamaları, hastanın kliniği, hipokseminin derecesi doğrultusunda planlanmalıdır. Destek tedavisinin seçiminde sağlık çalışanlarının enfeksiyon riski, nazokomiyal yayılım riski, ortam koşulları göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi 14 Nisan 2020.
2. Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, RosenbergMS. Respiratory support for adult patients with COVID-19. JACEP Open 2020;1:95–101.
3. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: COVID-19 critical items. On who.int [website]. Geneva: World Health Organization; 2020.
4. NHS, B.T.S. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with coronavirus (confirmed or suspected) 2020 26 March 2020 Version 2]; Publications approval reference: 001559.
5. David S. Hui, Benny K. Chow, Thomas Lo, Owen T.Y. Tsang, Fanny W. Ko, Susanna S. Ng, Tony Gin, Matthew T.V. Chan European Respiratory Journal 2019 53: 1802339.
6. Hui DS, Chan MT, Chow B. Aerosol dispersion during various respiratory therapies: a risk assessment model of nosocomial infection to health care workers. Hong Kong Med J. 2014;20(suppl 4): 9-13.

COVID 19 Pandemisi Döneminde Bronkoskopi



Uzm. Dr. Demet TURAN*, Uzm. Dr. Efsun Gonca UĞUR CHOUSEIN, Uzm. Dr. Ayşe ULUKOL,
Doç. Dr. Mehmet Akif ÖZGÜL, Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

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

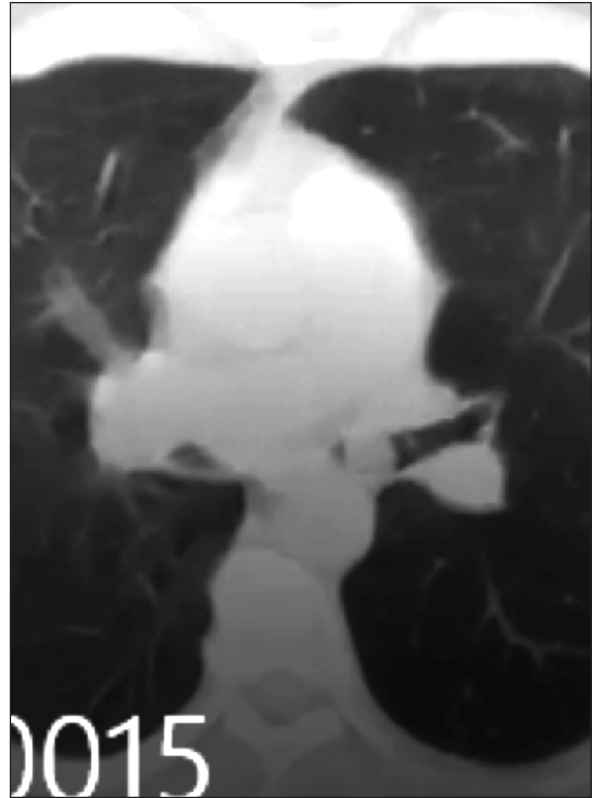
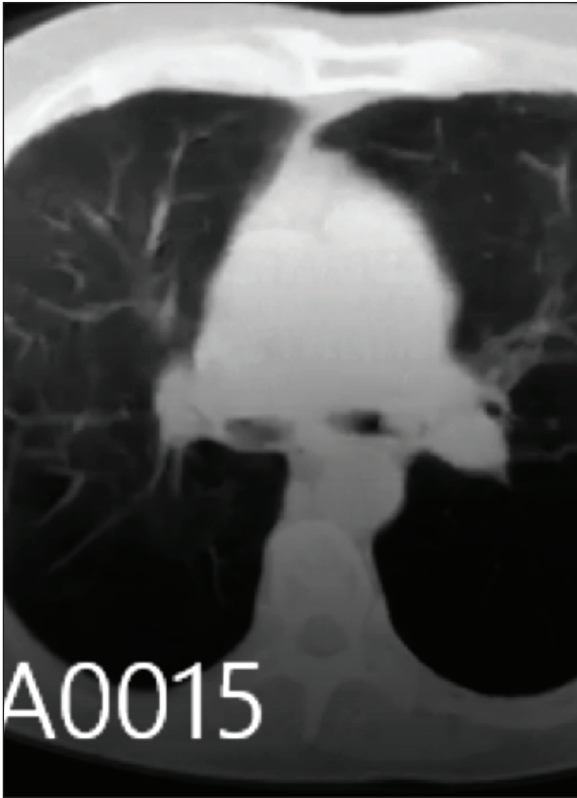
Başvuru tarihi: 30.4.2020

Elli altı yaşında erkek hasta.

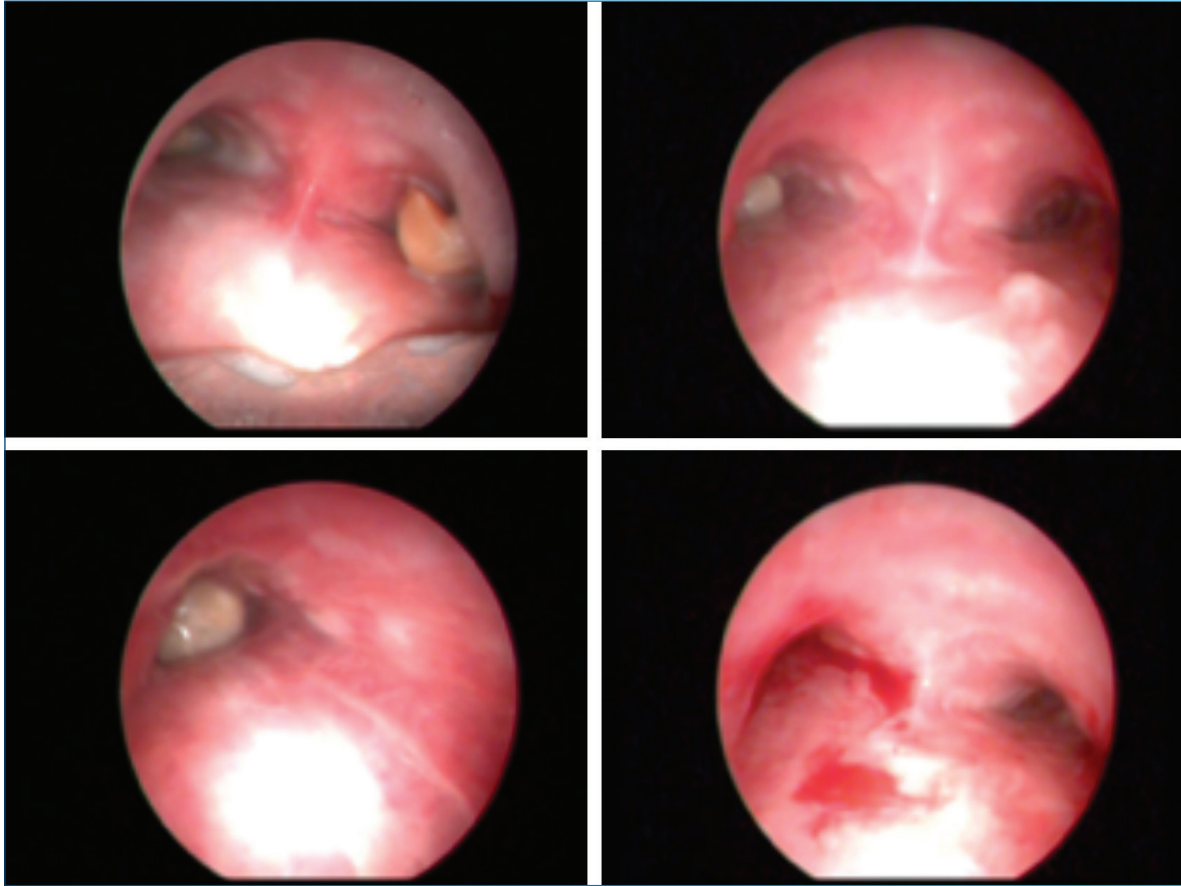
Şikayeti ve Hikayesi: Bir gün önce fıstık yerken aspire etmiş ve solunum sıkıntısı ile acile başvurdu. Üç ay önce SVO nedeni ile sol hemiplejik.

Alışkanlıkları: Sigara kullanmıyor.

Fizik muayene: Dispneik, takipneik. Solunum sayısı: 30/dakika Oksijen sat: %60 (oda havası), O₂'li Sat: %96.



Toraks BT (30.4.2020) (Parenkim Penceresi): Özellikle sol ana bronş lümenini ileri derecede oblitere eden lezyon.



Bronkoskopi (30.4.2020): Sağ ve sol ana bronş lümenlerinde yabancı cisimler (fıstık parçacıkları).



Rijid bronkoskopi ile çıkarılan fıstık parçacıkları.



Bronkoskopi ekibi.

Uluslararası Katılımlı

ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ 2020



Yoğun Bir Katılımla Tamamlandı

