

# AKCİĞER BÜLTEN

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

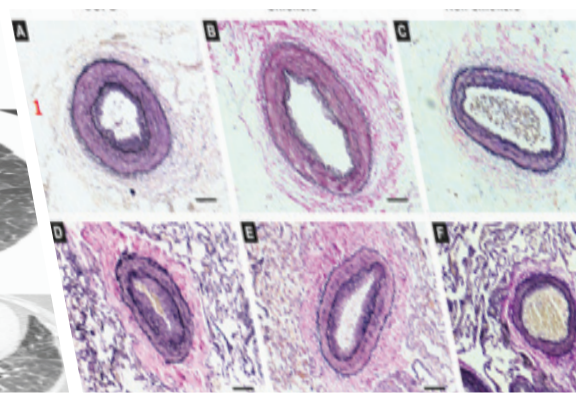
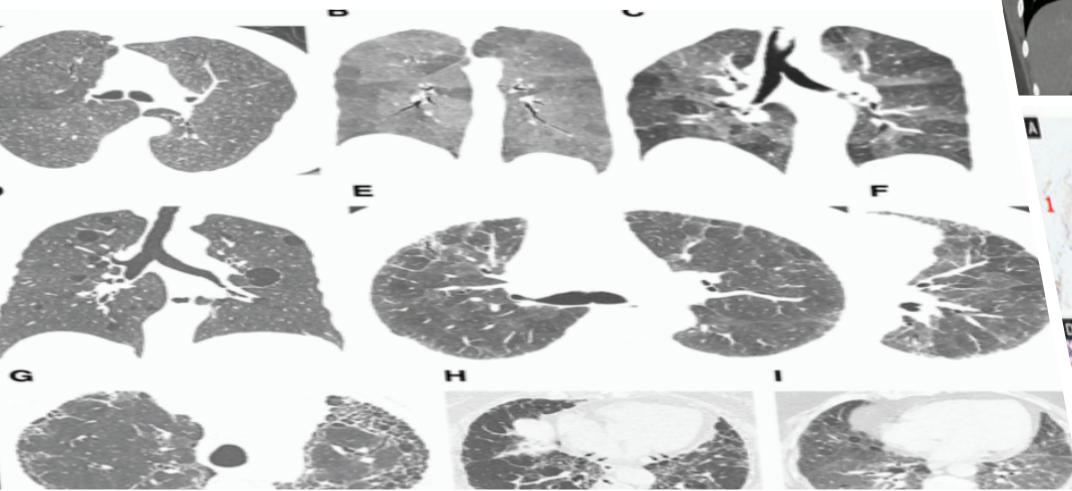
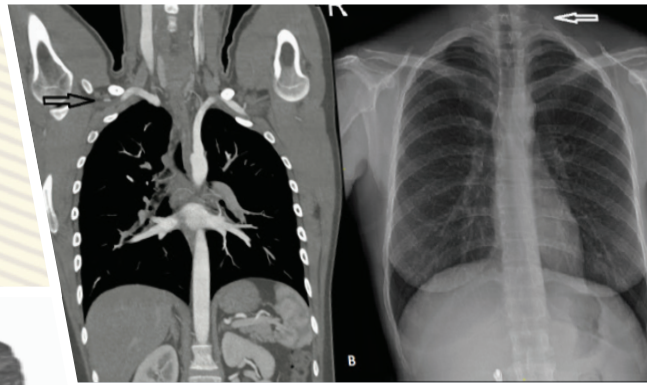
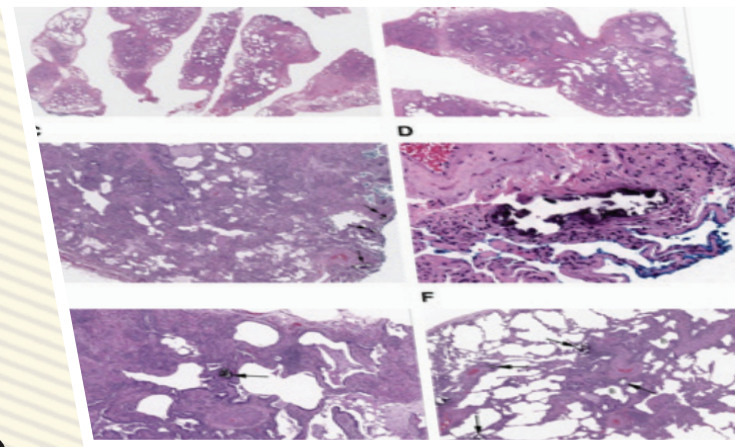
Cilt: 8 • Sayı: 3 • Yıl: 2020



Uluslararası Katılımlı

## ULUŞAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

26-30 Mayıs 2021 Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya  
Hibrit Kongre *Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...*



5 Amerikan Toraks Derneği Toplum Kaynaklı Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi

Uzm. Dr. Fatma ÖZDEMİR  
Doç. Dr. Nuri TUTAR

30 Malign Plevral Mezotelyoma Yönetimi Kılavuzu 2020

Prof. Dr. Ahmet Emin ERBAYCU

34 Gebe Hastada Pulmoner Emboli Yönetimi

Doç. Dr. Nagehan DURMUŞ



ISSN: 2667-8020

**Yayın Sahibi**

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına  
Akin Kaya

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü**

Akin Kaya

**Editörler**

Gamze Kırkıl  
Nuri Tutar

**Yayın Kurulu**

Ahmet Erbaycu	Muzaffer Metin
Aydın 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 Kiyık	

**Grafik-Tasarım**

Cihat Özönel

**Yayın Adı**

Akciğer Bülten

**Yayın Türü**

Yerel Süreli

**Yayın Sekli**

4 Aylık (Türkçe)

**Yayın Tarihi**

Aralık 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 Amerikan Toraks Derneği Toplum Kaynaklı Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi  
*Uzm. Dr. Fatma ÖZDEMİR, Doç. Dr. Nuri TUTAR*
- 11 Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri  
*Dr. Öğr. Üyesi Utku TAPAN*
- 16 Erişkinlerde Hipersensivite Pnömonisi Tanısı  
ATS/JRS/ALAT Kılavuzu  
*Uzm. Dr. Fatma DEMİRCİ ÜÇSULAR*
- 30 Malign Plevral Mezotelyoma Yönetimi Kılavuzu 2020  
*Prof. Dr. Ahmet Emin ERBAYCU*
- 34 Gebe Hastada Pulmoner Emboli Yönetimi  
*Doç. Dr. Nagehan DURMUŞ*
- 40 KOAH'da Pulmoner Hipertansiyona Yaklaşım  
*Doç. Dr. Sami DENİZ*
- 45 Torasik Outlet Sendromu  
*Prof. Dr. Muzaffer METİN, Op. Dr. Gamze 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 alıntılanacağı kaynağı mutlaka altında dipnot şeklinde belirtmeniz gerekmektedir. Bunun dışında bölümlerin sonunda az sayıda önerilen kaynak liste şeklinde sıralanacaktır.
7. Bülten bölümleri en fazla 3-5 A4 sayfası (Times New Roman 12 Punto, tek satır aralığı, sayfanın 4 kenarından 2,5 cm boşluk kalacak şekilde) hacminde olacaktır. Online bülten uygun şekilde temel bilgiler ve görsel materyaller, tablolar ve şekiller kullanılmalıdır.
8. Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekil kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Bir Makale Nasıl Yazılır ve Yayınlanır (<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/mak-nasyaz/>)" kaynağına başvurulabilir.
9. Olgular sunumlarında; Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, Giriş, Olgular Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgular 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](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)). Yıl;Cilt (Suppl. Ek sayısı);Silk sayfa numarası-Sson sayfa numarası.

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

## Kaynak bir kitap ise;

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

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

## Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

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

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

Değerli okurlarımız;

2020 yılının son sayısı ile yeniden sizlere ulaşmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Hem ülkemiz hem de tüm dünya ülkelerinin çok zor günler geçirdiği 2020 yılının sonuna geldik. 2021 yılının tüm dünyaya mutluluk ve sağlık getirmesini diliyoruz. Bu zor günleri yine hep birlikte dayanışma içerisinde atlatacağımızı umut ediyor ve en yakın zamanda yüz yüze yapılacak bilimsel toplantılarda bir araya gelmeyi umuyoruz.

Akciğer bülteninin bu sayısında mümkün olduğu kadar güncellenen rehberlere yer vermeye çalıştık. İnterstisyel akciğer hastalıkları içerisinde önemli yer tutan Sarkoidoz ve Kronik Hipersensitivite Pnömonisi ATS rehberleri ASYOD İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Bilim Kurulu üyesi hocalarımız tarafından hazırlandı. Güncelenen diğer iki rehber "Toplum Kaynaklı Pnömoni" ve "Mezoteliyoma Tedavi" rehberleri de bu sayıda yerini aldı. Ayrıca, klinik pratikte sıkça karşılaştığımız gebe hastalarda emboli ve KOAH hastalarında pulmoner hipertansiyon durumları da ayrıntılı bir şekilde tartışıldı. Göğüs Cerrahi Hocalarımız da "Torasik Outlet Sendromu" konusu ile bilgilerimizi güncelledi.

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



**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



**Uzm. Dr. Fatma ÖZDEMİR**  
Tokat Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,  
Tokat



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

# Amerikan Toraks Derneği Toplum Kaynaklı Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi

**Amerikan Toraks Derneği ve  
Amerika Bulaşıcı Hastalıklar  
Derneği'nin Resmi Klinik  
Uygulama Kılavuzu**

**T**oplum kökenli pnömoni (TKP), hem sorumlu patojenler hem de konakçı tepkisi aralığında olağanüstü derecede heterojen bir hastalıktır. Bu yüzden 10 yıldan fazla bir süredir, en son yayınlanan Amerikan Toraks Derneği (ATS)/Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) Toplum Kaynaklı Pnömoni (TKP) kılavuzundan sonra kılavuz geliştirme sürecinde ve ayrıca yeni klinik verilerin oluşturulmasında değişiklikler meydana gelmiştir. Hazırlanan bu son kılavuz, hastane ortamı dışında edinilen pnömoninin klinik durumunu ele almaktadır. TKP'nin, özellikle ambulatuvar ortamda, akciğer radyografisi kullanılmadan sıklıkla teşhis edildiğini kabul etmemize rağmen, TKP tanısı için tek başına klinik belirti ve semptomların yeterli olmayacağı göz önüne alındığında, TKP'yi tanımlamak için radyografik kriterleri kullanan çalışmalara odaklanıldı. Bu kılavuz, Amerika Birleşik Devletleri'nde, özellikle solunum patojenlerinin ortaya çıktığı bölgelere, yakın zamanda yurt dışına seyahate gitmemiş hastalara odaklanmaktadır. Bu kılavuz ayrıca, aktif olarak kanser kemoterapisi alan hastalar, baskılanmış CD4 sayıları ile HIV ile enfekte hastalar ve solid organ veya kemik iliği nakli alıcıları dahil olmak üzere, kalıtsal veya edinilmiş immün yetmezlik veya ilaca bağlı nötropeni gibi immün sistemi

zayıflatan bir duruma sahip olmayan yetişkinlere de odaklanmaktadır.

Aşağıda kılavuzdan derlenmiş öneriler bulunmaktadır:

### Öneriler

#### Soru 1: TKP'li yetişkinlerde tanı sırasında alt solunum salgılarının Gram boyaması ve kültürü yapılmalı mıdır?

**Öneri:** Ayakta tedavi uygulanan TKP'li yetişkinlerde rutin olarak balgam Gram boyama ve kültür alınmamasını öneriyoruz (güçlü öneri, çok düşük kanıt kalitesi).

Hastane ortamında yönetilen aşağıdaki TKP'li yetişkinlerde tedavi öncesi Gram boyama ve solunum salgıları kültürü alınmasını öneriyoruz:

1. Şiddetli TKP olarak sınıflandırılanlar (Tablo 1), özellikle entübe edilmişlerse (güçlü öneri, çok düşük kanıt kalitesi); veya

2. a. MRSA veya *P. aeruginosa* için ampirik olarak tedavi edilenler (güçlü öneri, çok düşük kanıt kalitesi); veya

b. Önceden MRSA veya *P. aeruginosa* ile enfekte olmuşlar, özellikle daha önce solunum yolu enfeksiyonu olanlar (şartlı öneri, çok düşük kanıt kalitesi); veya

c. Son 90 gün içinde hastaneye yatış öyküsü varsa ve hastanede kalış sırasında olsun veya olmasın parenteral antibiyotik verildiyse (şartlı öneri, çok düşük kalitede kanıt).

#### Soru 2: TKP'li yetişkinlerde tanı sırasında kan kültürü alınmalı mıdır?

**Öneri:** Ayakta tedavi edilecek TKP tanısı konan yetişkinlerde kan kültürlerinin alınmamasını öneririz (güçlü öneri, çok düşük kanıt kalitesi).

Hastane ortamında TKP tanısı konan erişkinlerde rutin olarak kan kültürü alınmamasını öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt kalitesi).

Hastane ortamında yönetilen TKP'li yetişkinlerde tedavi öncesi kan kültürlerinin alınmasını öneririz:

1. Şiddetli TKP olarak sınıflandırılanlar (Tablo 1) (güçlü öneri, çok düşük kanıt kalitesi); veya

**Tablo 1. 2007 Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği/Amerikan Toraks Derneği şiddetli toplum kaynaklı pnömoni tanımlama kriterleri.**

Doğrulanmış tanım, bir ana kriter veya üç ve daha fazla minör kriter içermektedir.

#### Minör kriterler

Solunum hızı > 30/dakika

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı < 250

Multilobar infiltratlar

Konfüzyon/yönelim bozukluğu

Üremi (kan üre nitrojen düzeyi > 20 mg/dL)

Lökopeni \* (< 4000 hücre/μL)

Trombositopeni (< 100.000/μL)

Hipotermi (< 36°C)

Agresif sıvı gerektiren hipotansiyon

#### Majör kriterler

Vazopresör ihtiyacı olan septik şok

Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği

\* Yalnızca enfeksiyon nedeniyle (yani kemoterapiye bağlı değil).

2. a. Ampirik olarak MRSA veya *P. aeruginosa* için tedavi edilenler (güçlü öneri, çok düşük kaliteli kanıt); veya

b. Daha önce MRSA veya *P. aeruginosa* ile enfekte olmuş, özellikle daha önce solunum yolu enfeksiyonu olanlar (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt); veya

c. Son 90 gün içinde hastaneye kaldırılanlar ve hastanede kalış sırasında olsun ya da olmasın parenteral antibiyotik verilenler (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt).

#### Soru 3: TKP'li yetişkinlerde *Legionella* ve pnömokokal ürünler antijen testi tanı sırasında yapılmalı mıdır?

**Öneri:** Şiddetli TKP'li (şartlı öneri, düşük kanıt kalitesi) yetişkinler dışında, TKP'li yetişkinlerde rutin olarak pnömokokal antijen için idrar test etmemenizi öneririz (şartlı öneri, düşük kanıt kalitesi).

Aşağıdakilerin dışında, TKP'li yetişkinlerde idrarı *Legionella* antijeni için rutin olarak test etmemenizi öneririz (şartlı öneri, düşük kalitekanıt)

1. *Legionella* salgını ile ilişki gibi epidemiyolojik faktörlerin gösterildiği durumlarda veya yakın zamanda yapılan seyahatlerde (şartlı öneri, düşük kaliteli kanıt); veya

2. Şiddetli TKP'li yetişkinlerde (bakınız Tablo 1) (şartlı öneri, düşük kanıt kalitesi). *Legionella* ürünler antijen için test yapılmasını ve seçici besi yerinde *Legionella* kültürü için alt solunum yolu salgılarının toplanmasını veya şiddetli TKP'li yetişkinlerde *Legionella* nükleik asit amplifikasyon testini önermekteyiz (şartlı öneri, düşük kanıt kalitesi).

**Tablo 2. 2019 ve 2007 Amerikan Toraks Derneği/Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği tarafından yayınlanan Pnömoni Kılavuzları arasındaki farklar.**

Öneri	2007 ATS/IDSA Kılavuzu	2019 ATS/IDSA Kılavuzu
Balgam kültürü	Öncelikle şiddetli hastalığı olan hastalarda önerilir.	Şimdi ağır hastalığı olan hastalarda ve MRSA veya <i>Pseudomonas aeruginosa</i> için ampirik olarak tedavi edilen tüm yatan hastalarda önerilmektedir.
Kan kültürü	Öncelikle şiddetli hastalığı olan hastalarda önerilir.	Şimdi şiddetli hastalığı olan hastalarda ve ayrıca MRSA veya <i>P. aeruginosa</i> için ampirik olarak tedavi edilen tüm yatan hastalarda önerilmektedir.
Makrolid monoterapisi	Ayakta tedavi gören hastalar için güçlü öneri	Direnç seviyelerine göre ayakta tedavi gören hastalar için şartlı öneri
Prokalsitonin kullanımı	Kapsanmamış	İlk antibakteriyel tedavi ihtiyacının belirlenmesinde tavsiye edilmez
Kortikosteroid kullanımı	Kapsanmamış	Kullanılmaması önerilir. Dirençli septik şoku olan hastalarda düşünülebilir.
Sağlıkla ilişkili pnömoni kategorisinin kullanımı	2005 ATS/IDSA'da tanımlandığı şekliyle hastaneden alınan ve ventilatörle ilişkili pnömoni kılavuzları	Bu kategorizasyonun bırakılması tavsiye edilir. MRSA veya <i>P. aeruginosa</i> kapsamına olan ihtiyacı belirlemek için yerel epidemiyolojiye ve doğrulanmış risk faktörlerine vurgu. Kültürler olumsuz ise tedavinin azalmasına daha fazla vurgu
Şiddetli TKP için standart ampirik tedavi	$\beta$ -Laktam/makrolid ve $\beta$ -laktam/florokinolon kombinasyonları eşit ağırlıkta verilmiştir.	Her ikisi de kabul edilmiş ancak $\beta$ laktam/makrolid kombinasyonu lehine daha güçlü kanıtlar.
Takip akciğer görüntülemesinin rutin kullanımı	Ele alınmadı	Edinilmemesi tavsiye edilir. Hastalar, klinik olarak belirtildiği gibi gerçekleştirilmesi gereken akciğer kanseri taraması için uygun olabilir.
<p>* Risk faktörleri arasında daha önce MRSA veya <i>P. aeruginosa</i>'nın solunum izolasyonu veya yakın zamanda hastaneye yatış ve parenteral antibiyotik kullanımı (son 90 günde) yer alır.</p> <p>† Amoksisilin 1 g günde üç kez, doksisisiklin 100 mg günde iki kez, azitromisin 500 mg ilk gün sonra 250 mg, klaritromisin günde iki kez 500 mg veya klaritromisin ER 1.000 mg günde.</p> <p>‡ Komorbiditeler arasında kronik kalp, akciğer, karaciğer veya böbrek hastalığı; şeker hastalığı; alkalizm; malignite; veya aspleni.</p> <p>X Amoksisilin/klavulanat 500 mg/125 mg günde üç kez, amoksisilin/klavulanat 875 mg/125 mg günde iki kez, 2.000 mg/125 mg günde iki kez sefopodoksim 200 mg veya sefuroksim 500 mg günde iki kez; ve azitromisin ilk gün 500 mg, ardından günlük 250 mg, klaritromisin 500 mg günde iki kez, klaritromisin ER 1.000 mg günlük veya doksisisiklin 100 mg günde iki kez.</p> <p>Jj Levofloksasin günlük 750 mg, günlük moksifloksasin 400 mg veya gemifloksasin 320 mg.</p>		
ATS: Amerikan Toraks Derneği; TKP: Toplum kökenli pnömoni; IDSA: Infectious Diseases Society of America; MRSA: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> .		

**Soru 4: TKP'li yetişkinlerde tanı sırasında İnfluenza (grip) virüsü için solunum örneği test edilmeli midir?**

**Öneri:** İnfluenza virüsleri toplumda dolaşımdayken, hızlı influenza tanı testi (yani antijen testi) yerine hızlı influenza moleküler testiyle (yani influenza nükleik asit amplifikasyon testi) test edilmesini öneririz. (güçlü öneri, orta derecede kanıt kalitesi).

**Soru 5: TKP'li yetişkinlerde, antibiyotik tedavisinin başlamasını kısıtlamak için Serum Prokalsitonin ile klinik değerlendirmeye karşı klinik değerlendirme tek başına kullanılmalı mıdır?**

**Öneri:** Klinik olarak şüpheli ve radyografik olarak doğrulanmış TKP'si olan yetişkinlerde, başlangıçtaki serum prokalsitonin düzeyine bakılmaksızın (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi) ampirik antibiyotik tedavisine başlanmasını öneriyoruz.

**Soru 6: TKP'li yetişkinlerde yatarak tedavi yerine ayakta tedaviyi (yerini) belirlemek için prognoz ile klinik değerlendirmeye karşı klinik değerlendirme için klinik öngörü kuralı tek başına kullanılmalı mıdır?**

**Öneri:** Klinik değerlendirmeye ek olarak, TKP tanısı konan yetişkinlerde hastaneye yatış ihtiyacını belirlemek için klinisyenlerin prognoz için doğrulanmış bir klinik öngörü kuralı, tercihen CURB-65'e göre Pnömoni Şiddet İndeksi (PSI) (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi) (konfüzyona dayalı araç, üre düzeyi, solunum hızı, kan basıncı, 65 ve üzeri yaş ) (şartlı öneri, düşük kanıt kalitesi) önermekteyiz.

**Soru 7: TKP'li yetişkinler için yatış düşünüldüğünde genel servise mi yoğun bakıma mı yatacağını belirlemek için prognoz artı klinik değerlendirme ile klinik değerlendirme için tek başına bir klinik öngörü kuralı kullanılmalı mıdır?**

**Öneri:** Vazopresör gerektiren hipotansiyonu olan veya mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği olan hastaların doğrudan yoğun bakıma yatırılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).

Vazopresör veya mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duymayan hastalar için, IDSA/ATS 2007 minör şiddet kriterlerini (Tablo 1), daha yüksek tedavi yoğunluğu seviyelerine (şartlı öneri, düşük kanıt kalitesi) olan ihtiyacı yönlendirmek için klinik değerlendirme ile birlikte kullanmanızı öneririz.

**Soru 8: Ayakta tedavi verilecek yetişkinlerde TKP'nin ampirik tedavisi için hangi antibiyotikler önerilmektedir?**

**Öneri:**

1. Aşağıda listelenen komorbiditeleri veya antibiyotiğe dirençli patojenler için risk faktörleri olmayan sağlıklı yetişkinlerde ayakta tedavi için şunları öneriyoruz (Tablo 3):

- Amoksisilin 1 g günde üç kez (güçlü öneri, ortak kanıt kalitesi) veya

- Doksisisiklin 100 mg günde iki kez (şartlı öneri, düşük kanıt kalitesi) veya

- Makrolid (azitromisin ilk gün 500 mg, ardından günlük 250 mg veya günde iki kez 500 mg klaritromisin veya klaritromisin uzatılmış salımlı günlük 1.000 mg) sadece makrolidlere pnömokok direnci olan bölgelerde < %25 (şartlı öneri, orta kanıt kalitesi).

2. Kronik kalp, akciğer, karaciğer veya böbrek hastalığı gibi komorbiditeleri olan ayakta tedavi gören yetişkinler için; şeker hastalığı, alkolizm, malignite veya aspleni (belirli bir tercih sırası olmadan) varlığında (Tablo 3):

- Kombinasyon tedavisi:

- o Amoksisilin/klavulanat 500 mg/125 mg günde üç kez veya amoksisilin/klavulanat günde iki kez 875 mg/125 mg veya günde iki kez 2.000 mg/125 mg veya bir sefalosporin (günde iki kez sefpodoksim 200 mg veya günde iki kez sefuroksim 500 mg);

VE

- o Makrolid (azitromisin ilk gün 500 mg, ardından günlük 250 mg, klaritromisin [günde iki kez 500 mg veya günde bir kez uzatılmış salım 1.000 mg]) (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt kombinasyon tedavisi) veya doksisisiklin 100 mg günde iki kez (şartlı öneri, kombinasyon tedavisi için düşük kalitede kanıt);

VEYA

- Monoterapi:

- o Solunum florokinolonu (günde 750 mg levofloksasin, günlük 400 mg moksifloksasin veya günde 320 mg gemifloksasin) (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

**Soru 9: Yatan hastalarda, MRSA ve *P. aeruginosa* için risk faktörleri olmayan yetişkinlerde TKP'nin ampirik tedavisi için hangi antibiyotik rejimleri önerilmektedir?**

**Tablo 3. Toplum kaynaklı pnömonili ayakta tedavi olan hastalar için ilk tedavi stratejileri.**

	Standart rejim
MRSA veya <i>Pseudomonas aeruginosa</i> için komorbidite veya risk faktörü yok*	Amoksisilin veya doksisisiklin veya makrolid (yerel pnömokok direnci < %25 ise)
	Amoksisilin/klavulanat veya sefalosporin ile kombinasyon tedavisi VE makrolid veya doksisisiklin VEYA solunum florokinolonu ile monoterapi



**Öneri 9.1:** MRSA veya *P. aeruginosa* için risk faktörleri olmayan ciddi olmayan TKP'li yatarak tedavi gören yetişkinlerde (bakınız 11. tavsiye), aşağıdaki ampirik tedavi rejimlerini öneriyoruz (tercih sırasına bağlı olmaksızın) (Tablo 4):

- $\beta$ -laktam (ampisilin/sulbaktam her altı saatte bir 1.5–3 g, her sekiz saatte bir sefotaksim 1-2 g, günde 1-2 g seftriakson veya her 12 saatte bir seftarolin 600 mg) ve bir makrolid (azitromisin 500 mg günlük veya klaritromisin 500 mg günde iki kez) (güçlü öneri, yüksek kalitede kanıt) veya
- Solunumsal florokinolon ile monoterapi (günde 750 mg levofloksasin, günde 400 mg moksifloksasin) (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi).

Hem makrolidler hem de florokinolonlar için kontrendikasyonları olan TKP'li yetişkinler için üçüncü bir seçenek:

- $\beta$ -laktam (ampisilin + sulbaktam, sefotaksim, seftarolin veya seftriakson, yukarıdaki dozlar) ve doksisisiklin ile günde iki kez 100 mg kombinasyon tedavisi (şartlı öneri, düşük kanıt kalitesi).

**Öneri 9.2:** MRSA veya *P. aeruginosa* için risk faktörleri olmayan ciddi TKP'li (bakınız Tablo 1) yatarak tedavi gören yetişkinlerde (Tablo 4) öneriler (not, spesifik maddeler ve dozlar 9.1 ile aynıdır):

- Bir  $\beta$ -laktam + bir makrolid (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt kalitesi); veya
- Bir  $\beta$ -laktam + solunum yolu florokinolonu (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).

**Soru 10: Yatarak tedavi edilecek, aspirasyon pnömonisinden şüphelenilen hastalarda, TKP için standart ampirik tedavinin ötesinde ek olarak anaerobik kapsama alınmalı mıdır?**

**Öneri:** Akciğer apsesi veya ampiyemden şüphelenilmediği sürece şüpheli aspirasyon pnömonisi için rutin olarak anaerobik kapsam eklememizi öneririz (şartlı öneri, çok düşük kanıt kalitesi).

**Soru 11: Yatan hastalar, MRSA veya *P. aeruginosa* için risk faktörleri olan yetişkinler, stan-**

Tablo 4. İlaç direncinin şiddet ve risk düzeyine göre toplum kaynaklı pnömonili hastalar için ilk tedavi stratejileri.					
	Standart rejim	MRSA'nın solunum yollarından izolasyonu	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın solunum yollarından izolasyonu	MRSA için yakın zamanda hastaneye yatış ve parenteral antibiyotikler ve lokal olarak onaylanmış risk faktörleri	<i>P. aeruginosa</i> için yakın zamanda hastaneye yatış ve parenteral antibiyotikler ve lokal olarak onaylanmış risk faktörleri
Ağır olmayan yatarak tedavi gören pnömoni *	$\beta$ -laktam + makrolid † veya solunum florokinolonu ‡	Azaltma (daraltma) veya devam eden tedavi ihtiyacının doğrulanmasına izin vermek için MRSA içeriği eklemek ve kültürler/nazal PCR elde etme	<i>P. aeruginosa</i> için içerik eklemek ve kireç çözme veya devam eden tedavi ihtiyacının doğrulanmasına izin vermek için kültürler alma	Kültürler alın, ancak kültür sonuçları pozitif olmadığı sürece MRSA içeriğini durdurun. Hızlı nazal PCR mevcutsa, hızlı test negatifse MRSA'ya karşı ek ampirik tedaviyi durdurun veya PCR pozitifse ve kültür elde ederse içerik ekleyin	Kültürleri alın, ancak <i>P. aeruginosa</i> için içeriği yalnızca kültür sonuçları pozitifse başlatın
Ağır yatarak tedavi gören pnömoni *	$\beta$ -laktam + makrolid † veya $\beta$ -laktam + florokinolon ‡	Azaltma (daraltma) veya devam eden tedavi ihtiyacının doğrulanmasına izin vermek için MRSA içeriği eklemek ve kültürler / nazal PCR alma	<i>P. aeruginosa</i> için içerik eklemek ve kireç çözme veya devam eden tedavi ihtiyacının doğrulanmasına izin vermek için kültürler alma	MRSA içeriği ekleyin ve azaltma(daraltma) veya devam eden tedavi ihtiyacının doğrulanmasına izin vermek için nazal PCR ve kültürler alın	<i>P. aeruginosa</i> için içerik ekleyin ve azaltma(daraltma) veya devam eden tedavi ihtiyacının doğrulanmasına izin vermek için kültürler alın

ER: Geniş spektrumlu; MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

### **dart TKP rejimleri yerine genişletilmiş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile tedavi edilmeli midir?**

**Öneri:** TKP'li yetişkinlerde genişletilmiş antibiyotik kapsamının seçimine rehberlik etmesi için sağlık bakımı ile ilişkili pnömoninin (HCAP) önceki sınıflandırmasının kullanımından vazgeçilmesini öneriyoruz (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

Patojenlerden herhangi biri için yerel olarak doğrulanmış risk faktörleri mevcutsa, klinisyenlere TKP'li erişkinlerde sadece ampirik olarak MRSA veya *P. aeruginosa*'yı kapsamasını öneririz (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi). MRSA için ampirik tedavi seçenekleri arasında vankomisin (her 12 saatte bir 15 mg/kg, seviyelere göre ayarlama) veya linezolid (her 12 saatte bir 600 mg) bulunur. *P. aeruginosa* için ampirik tedavi seçenekleri arasında piperasilin/tazobaktam (her 6 saatte bir 4,5 g), sefepim (her 8 saatte bir 2 g), seftazidim (her 8 saatte bir 2 g), aztreonam (her 8 saatte bir 2 g), meropenem (1 g her 8 saatte bir) veya imipenem (her 6 saatte bir 500 mg) önerilir.

Klinisyenler şu anda TKP'li erişkinlerde yayınlanmış risk faktörleri temelinde MRSA veya *P. aeruginosa*'yı deneysel olarak ele alıyorsa ancak yerel etiyolojik verilere sahip değilse, bu patojenlerin mevcut olup olmadığını belirlemek için kültür verileri elde edilene kadar ampirik tedavinin sürdürülmesini öneririz (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).

### **Soru 12: Yatan hastalar Kortikosteroidler ile tedavi edilmeli midir?**

**Öneri:** Şiddetli olmayan TKP'si olan yetişkinlerde rutin olarak kortikosteroid kullanılmamasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi).

Şiddetli TKP'si olan erişkinlerde rutin olarak kortikosteroid kullanılmamasını öneriyoruz (şartlı öneri, orta kanıt kalitesi).

Şiddetli influenza pnömonisi olan yetişkinlerde rutin olarak kortikosteroid kullanılmamasını önermekteyiz (şartlı öneri, düşük kanıt kalitesi).

#### **KAYNAK**

1. Metlay PJ, Waterer GW, Long et al. *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 45-67.

TKP ve refrakter septik şoku olan hastalarda kortikosteroid kullanımına ilişkin Surviving Sepsis Campaign'ın tavsiyelerini destekliyoruz.

### **Soru 13: İnfluenza testi pozitif olan TKP'li yetişkinlerde tedavi rejimi antiviral tedavi içermeli midir?**

**Öneri:** Oseltamivir gibi antiinfluenza tedavisinin, tanıdan önceki hastalık süresinden bağımsız olarak yatarak tedavi ortamında influenza testi pozitif olan TKP'li yetişkinlere reçete edilmesini öneriyoruz (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

Tanıdan önceki hastalık süresinden bağımsız olarak (koşullu öneri, düşük kanıt kalitesi) ayakta tedavi ortamında influenza testi pozitif olan TKP'li yetişkinlere antiinfluenza tedavisinin reçete edilmesini öneriyoruz.

### **Soru 14: İnfluenza testi pozitif olan TKP'li yetişkinlerde tedavi rejimi antibakteriyel tedavi içermeli midir?**

**Öneri:** Standart antibakteriyel tedavinin başlangıçta klinik ve radyografik TKP kanıtı olan ve yatarak ve ayakta tedavi ortamlarında influenza testi pozitif olan yetişkinler için reçete edilmesini öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).

### **Soru 15: Ayakta ve yatarak tedavi gören TKP'li erişkinlerde iyileşme görülen uygun antibiyotik tedavisi süresi ne kadardır?**

**Öneri:** Antibiyotik tedavisinin süresinin doğrulanmış bir klinik stabilite ölçüsü (yaşamsal belirti anormalliklerinin çözülmesi [kalp hızı, solunum hızı, kan basıncı, oksijen satürasyonu ve sıcaklık], yemek yeme yeteneği ve normal mental aktivite) tarafından yönlendirilmesini tavsiye ederiz, ve antibiyotik tedavisi hasta stabiliteye ulaşana kadar ve toplam 5 günden az olmamak üzere sürdürülmelidir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

### **Soru 16: İyileşmekte olan TKP'li yetişkinlerde izleme göğüs görüntülemesi yapılmalı mıdır?**

**Öneri:** Semptomları 5 ila 7 gün içinde düzelen TKP'li yetişkinlerde, rutin olarak takip akciğer görüntülemesi yapılmamasını öneriyoruz (şartlı öneri, düşük kanıt kalitesi).



**Dr. Öğr. Üyesi Utku TAPAN**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

# Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

## GİRİŞ

Sarkoidoz, çoğunlukla akciğerleri ve intratorasik lenf nodlarını tutan, etyolojisi bilinmeyen kronik multisistemik granümatöz bir hastalıktır. Hastalığın tanı ve yönetimine yönelik önceki rehber en son 1999'da yayınlanmıştı (1). Bu yıl nisan ayında sarkoidoz tanısına yönelik klinik pratik rehber ATS tarafından güncellendi (2).

Bu rehberin amacı, sarkoidozun tanı ve teşhisi ile ilgili olarak klinisyenlerin sıklıkla karşılaştığı belirsizlikleri ele alan önerilerde bulunmaktır.

## METOD

Sarkoidoz tanı testi ile ilgili klinik olarak önemli sorular oluşturmak için sarkoidoz konusunda uzman multidisipliner kurul oluşturuldu.

## TANI

Sarkoidozun teşhisi üç ana kritere dayanmaktadır; uyumlu bir klinik görünüm, bir veya daha fazla doku örneğinde nonnekrotizan granümatöz inflamasyon varlığı ve diğer granümatöz hastalıkların dışlanması.

## Klinik Görünüm

Sarkoidozun klinik tablosu, asemptomatik durumdan progresif seyir ve nükse kadar değişkenlik gösterir. Hastalığın ilerlemesi sıklıkla pul-

Tablo 1. Sarkoidoz tanısını destekleyen klinik özellikler.

	Yüksek Olası	Olası
Öykü	Löfgren's sendromu	7. kranial sinir paralizisi Tedaviye cevap veren böbrek yetmezliği Tedaviye cevap veren CM veya AVNB Spontan/indüklenebilen risk faktörsüz VT
Muayene	Lupus pernio Üveit Optik nörit Eritema nodozum	Makülopapüler, eritamatoz, veya morumsu cilt lezyonu Subkutan nodül Sklerit Retinit Lakrimal bezde şişlik Direkt laringoskopi ile granümatöz lezyon saptanması Simetrik parotis büyümesi Hepatosplenomegali
Görüntüleme	Bilateral hiler LAP (XR, CT, PET) Perilenfatik nodüller (CT) MR'da gadolinyum tutulumu (SSS) Osteoliz, kistik/zimba deliği lezyon, trabeküler kemik paterni (direkt grafi, CT, MR) Parotis tutulumu (galyum ve PET)	Üst lob veya diffüz infiltratlar (XR, CT, PET) Peribronşial kalınlaşma (CT) İki veya daha fazla ekstra torasik LAP (CT, MR, PET) Kalpte inflamatuvar aktivite artışı (MR/PET, galyum) Karaciğer veya dalakta büyüme, nodüller (CT, PET, MR) Kemikte inflamatuvar lezyonlar (PET/MR, galyum)
Diğer testler	Anormal D vit metabolizması ile hiperkalsemi veya hiperkalsiüri	Risk faktörü olmadan LVEF düşmesi ACE yüksekliği D vitamin testi yapılmadan, kalsiyum taşlı nefrolitiazis BAL'da lenfositöz veya yüksek CD4/CD8 Normalin üst limitinin 3 katından fazla ALP artışı Genç veya orta yaşlı erişkinde yeni başlayan 3. derece AV blok

moner bozukluğa, progresif pulmoner fibrozis komplikasyonlarına veya kardiyak tutulumun neticesinde aritmi ve miyokardite bağlı ölüme yol açar. Sarkoidozun küresel sağlık etkileri bilinmemektedir, ancak yeni kanıtlar hastalığın tahmin edilenden daha yaygın olduğu ve mortalite oranının bildirilenlerden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sarkoidoza bağlı tutulan organların sayısında büyük değişkenlik vardır, bu da oldukça değişken klinik sunumlara dayanan tanısız belirsizliğe katkıda bulunur. Pek çok sarkoidoz vakası tanısız bir ikilem iken, Löfgren's sendromu, Lupus Pernio ve Heerfordt's sendromu sarkoidoz için yüksek derecede spesifik olup, tanısız olarak kabul edilir. Hastalarda B semptom (ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı)

yokluğu ile bilateral hiler lenfadenopati birlikteliği, sarkoidoz ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.

Tablo 1'de sarkoidozun anamnez, fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar testlerine dayalı teşhisini destekleyen klinik özelliklerin ve ilgili olasılıkların özeti sunulmuştur.

### Histopatoloji

Sarkoidoz tanısını koymak için dokuda granülomların gösterilmesi sıklıkla gereklidir. Tipik sarkoidoz granülomlarının histolojik özellikleri, iyi yapıda, homojen dağılmış immün hücre tabakaları, merkezde makrofaj kümeleri ve multinükleer dev hücrelerden oluşmasıdır. Dış tabakada T lenfositler ve dentritik hücreler gözlenir. Bazı vakalarda granülomlar izole B lenfositlerle çevrili-

dir. Sarkoidozun varyantı, nodüler pulmoner sarkoidoz fenotipi, nekrotik ve nonnekrotik granülomların bir karışımı olarak ortaya çıkar.

**Alternatif nedenlerin dışlanması:** Doku histopatolojisi alternatif bir tanı ortaya koysa da, sarkoidozlu hastalarda bulunan granülomların, onları diğer tüm granümatöz hastalıklardan ayıracak benzersiz histolojik özellikleri yoktur. Bu nedenle sarkoidoz teşhisi, tam bir öykü, fizik muayene ve diğer granümatöz hastalıkları dışlamak için ek testler gerektirir.

## TANI TESTLERİ

### Soru 1: Asemptomatik bilateral hiler lenfadenopati ile başvuran bir hastada lenf nodu örnekleme yapılmalı mı?

Bilateral hiler lenfadenopati olan hastaların çoğunun sarkoidozlu olduğu, örnekleme önemli sayıda hastada tanısız olmadığı ancak birkaç vakanın malignite, enfeksiyon gibi tanılar nedeniyle tedavi gerekliliğini doğurabileceği düşünülmüştür. Hastalığa özgü biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıran bazı klinik durumlar olabileceği gibi hasta asemptomatik ise biyopsi kararını etkilemede tüberküloz gibi bölgesel prevalansın yüksek olduğu durumlar ya da kanser öyküsü gibi bazı faktörler ve komorbid hastalık nedeniyle risk artışı, hasta tercihi ile ilgili dengelere bağlanmıştır.

1. Löfgren's sendromu, lupus pernio veya Heerfordt's sendromu gibi klinik şüphesi yüksek hastalar için örnekleme önerilmemekte (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt) ve yakın takip edilmesi gerekmektedir.
2. Asemptomatik bilateral hiler lenfadenopatili hastalar için biyopsi alınsın ya da alınmasın önerisinde bulunulmamıştır. Eğer örnekleme yapılmaz ise yakın klinik takip önerilmektedir.

### Soru 2: Mediastinal ve/veya hiler lenfadenopatisi olan şüpheli sarkoidoz hastalarında doku örnekleme gerekli ise ilk tercih EBUS mu, mediastinoskopi mi olmalı?

Mediastinoskopinin EBUS ile örneklemeden daha yüksek bir tanısal verimliliğe sahip olduğu, ancak EBUS'un daha az invaziv olduğu, komplikasyon riskinin daha düşük olduğu ve daha düşük maliyetli olduğu, bu nedenlerle daha pratik olduğu sonucuna varılmıştır. Son olarak parankimal tutulumun radyolojik bulguları olduğunda transbronşial biyopsi almak veya bronkoskopi sırasında mukozal tutulum varsa mukoza biyopsisi almak tanıya ulaşmada kolaylık sağlayabilmektedir.

1. Sarkoidoz şüphesi olan ve doku örneklemesinin gerekli olduğu belirlenen mediastinal ve/veya hiler

lenfadenopatili hastalar için mediastinoskopi yerine EBUS önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).

### Soru 3: Oküler semptomu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin göz muayenesi ile tarama yapılmalı mı?

Oküler tutulumun tespiti için daha az zararlı ve daha az maliyetli olması nedeni ile göz muayenesi gereklidir. Görme hastalar için çok değerlidir. Tedavi görmenin azalması ya da kaybolması durumlarında faydalı olabilir.

1. Oküler semptomu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara temel göz muayenesi önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt)

### Soru 4: Renal semptomu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin serum kreatinin ile tarama yapılmalı mı?

Sarkoidoz tanılı hastalarda saptanan renal disfonksiyon prevalansı ılımlı düzeydedir. Renal sarkoidoz genellikle asemptomatiktir. İlerleyici ve kalıcı renal disfonksiyon kötü prognozu gösterir. Böbrek fonksiyon testi zararlı değildir. Çoğu renal sarkoidoz hastası tedaviye iyi yanıt verir. Böbrek sarkoidozu olanlarda nüks yaygındır. Serum kreatinin ile taramanın renal sarkoidozu saptamada en iyi test olup olmadığı net değildir çünkü bir çok çalışmada 24 saatlik idrar kullanılmıştır. Ancak serum kreatinin ile taramanın daha kolay ve daha az maliyetli olduğu sonucuna varılmıştır.

1. Renal semptomu ya da renal sarkoidoz tanısı olmayan sarkoidoz tanılı hastalar için serum kreatinin bakılması önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).

### Soru 5: Hepatik semptomu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin transaminaz ve alkalın fosfotaz (ALP) ile tarama yapılmalı mı?

Kanıtlar sarkoidoz tanılı hastaların %12'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptandığını ve çoğunda hepatik granülomların varlığını göstermektedir. Bazı çalışmalar karaciğer granülomlarının daha çok ALP artışı ve daha az sıklıkla transaminaz artışlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

1. Hepatik semptomu ya da karaciğer sarkoidozu olmayan sarkoidoz tanılı hastalar için, serum ALP bakılması önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt)

2. Hepatik semptomu ya da karaciğer sarkoidozu olmayan sarkoidoz tanılı hastalar için, serum transaminaz düzeyine bakılıp bakılmaması ile ilgili bir öneride bulunulmamaktadır.

### **Soru 6: Hiperkalsemi semptom ve bulgusu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin serum kalsiyum ve vitamin D ile tarama yapılmalı mı?**

Yapılan çalışmaların derlemesi sonucu sarkoidoz tanılı hastaların %6'sında hiperkalsemi saptanmıştır. Hiperkalsemi saptanan hastaların %90'ından fazlası düzelir, ancak böbrek yetmezliği geliştirse sadece yarısı geri dönüşlü olur.

1. Hiperkalsemi semptom ve bulgusu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara serum kalsiyum düzeyi bakılması önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).
2. Sarkoidoz tanılı hastaya D vitamini replasmanı planlanıyorsa, replasman öncesi 25-OH ve 1.25-OH vitamin D seviyelerinin ölçülmesi önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).

### **Soru 7: Sarkoidoz tanılı hastalara rutin tam kan sayımı yapılmalı mı?**

Sarkoidoz tanılı hastalarda hematolojik anormallikler genellikle periferik tam kan sayımı ile tespit edilir. Ancak hematolojik anormallikler geçicidir ve sağlıklı kişiler arasında yaygın olabilmektedir. Anemi yaygın ve önemli bir bulgudur, çünkü hasta bakımını etkileyecek önemli semptom ve bulguya katkıda bulunabilir. Aynı zamanda diğer tıbbi sorunların bir göstergesi olabilir ve sitotoksik immünsüpresif tedavi başlanması düşünülen hastalara genellikle tam kan sayımı yapılması gerekir.

1. Sarkoidoz tanılı hastalara hematolojik anormallikleri tespit etmek için tam kan sayımı yapılması önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).

**Soru 8: Kardiyak semptom ve bulgusu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin EKG, TTE veya holter ile tarama yapılmalı mı?**

1. Kardiyak semptom ve bulgusu olmayan kardiyak dışı sarkoidoz tanılı hastalara EKG ile tarama yapılması önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).
2. Kardiyak semptom ve bulgusu olmayan kardiyak dışı sarkoidoz tanılı hastalara ola-

sı kardiyak tutulumu taramak için TTE veya holter yapılması önerilmemektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt)

### **Soru 9: Kardiyak sarkoidoz (CS) olduğundan şüphelenen hastalara kardiyak MR (CMR), TTE veya kardiyak PET'den hangisi ilk olarak uygulanmalı?**

CMR anormalliklerinin klinik önemi birçok gözlemlerle desteklenmektedir:

1. CMR geç gadolinum tutulumu "Late Gadolinium Enhancement (LGE)" CS ile direkt histopatolojik ilişkilidir.
2. Sarkoidozlu hastalar arasında CMR-LGE prevalansı, otopsi serilerinde bildirilen CS prevalansına yaklaşımaktadır.
3. CMR-LGE bulgusunun olmaması en az üç yıl boyunca hiçbir ciddi kardiyak olayı öngörmez.
4. CMR-LGE'nin derecesi gelecek advers olaylarla ilişkilidir. Aynı şekilde, cPET tutulumu gelecek advers olayları tahmin eder. CMR daha az maliyetli, daha yaygın ve cPET'te olan yanlış pozitif sonuçlara yol açmaz.

1. Kardiyak dışı sarkoidoz tanılı, kardiyak tutulumdan şüphelenilen hastada hem tanısal hem de prognostik bilgi elde etmek için cPET veya TTE yerine CMR önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).
2. Kardiyak dışı sarkoidoz tanılı, kardiyak tutulumdan şüphelenilen hastada hem tanısal hem de prognostik bilgi elde etmek için CMR bulunmadığında veya CMR sonuç vermediğinde TTE yerine cPET önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).

### **Soru 10: Pulmoner hipertansiyon (PH) varlığından şüphelenilen sarkoidoz tanılı hastalara TTE yapılmalı mı?**

Sarkoidoz ilişkili PH (SPH) şüphesinde TTE değerli bir tanı yöntemidir, ancak tanıyı doğrulamak için sağ kalp kateterizasyonu yapılması gerekmektedir.

1. PH'den şüphelenilen hastalara TTE yapılmalıdır (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt). PH şüphesinde eforla artan göğüs ağrısı ve/veya senkop, muayenede P2 sertleşmesi, S2 duyulması, 6DYT'de düşme, egzersiz ile olan desatürasyon, azalmış DLCO, BT ile saptanan pulmoner arter çapında çıkan aorta göre artış, BNP artışı ve fibrotik akciğer hastalığı birlikteliğini içermektedir.
2. PH'den şüphelenilen ve TTE ile PH düşünülen sarkoidoz tanılı hastalara tanıyı doğrulamak için sağ kalp kateterizasyonu önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).

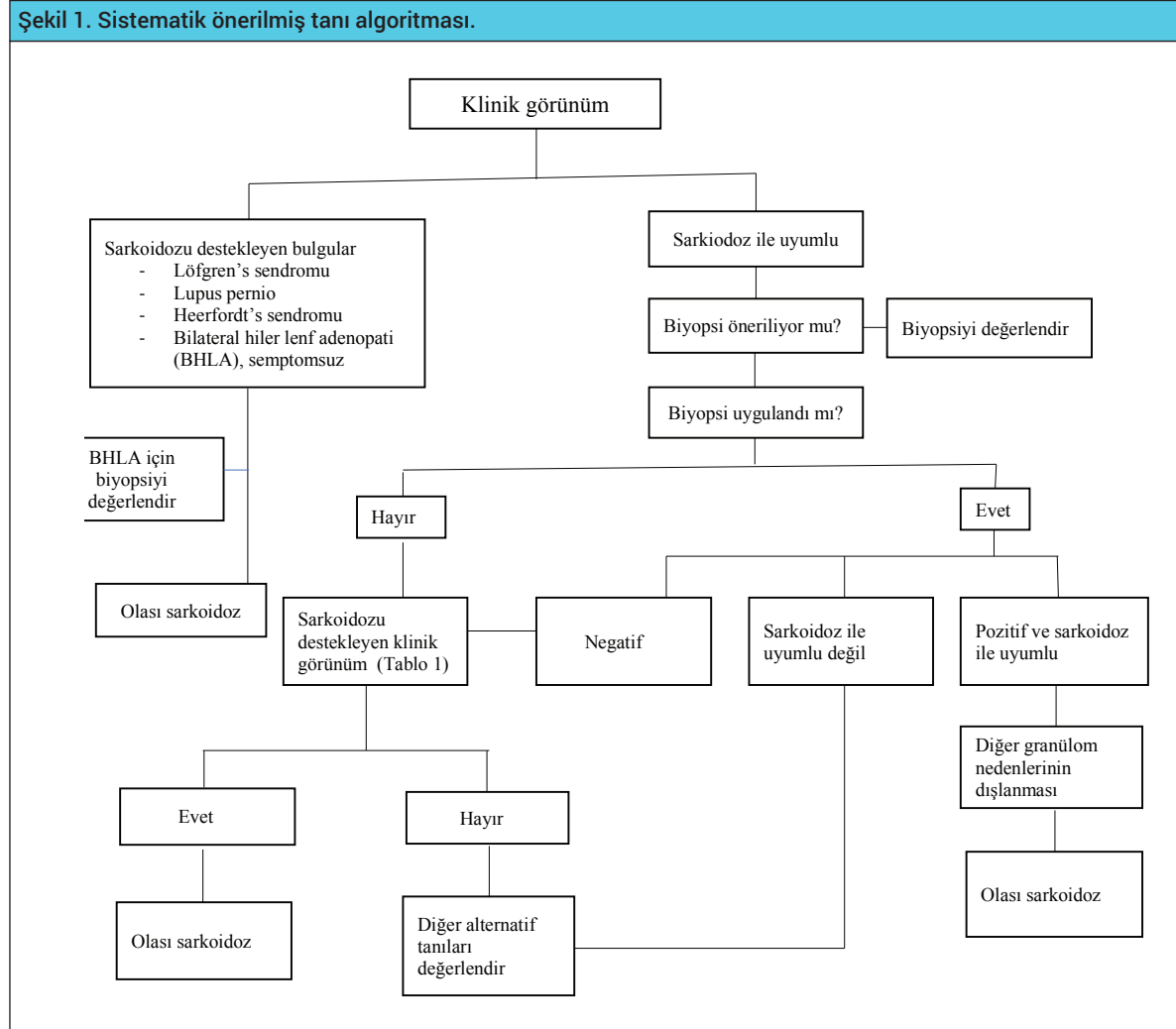
- PH'den şüphelenilen fakat TTE ile PH saptanamayan hastalara, sağ kalp kateterizasyonu ihtiyacı, duruma göre belirlenir (örnek uygulama ifadesi)
- Son olarak, SPH için rutin tarama asemptomatik olanlarda gereksiz.

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %23'ü, başlangıç değerlendirilmesinden sonraki üç yıl içinde yeni bir klinik tablo geliştirmektedir. Serum kalsiyum, kreatinin ve ALP yılda bir kez bakılması önerilmekte, çünkü bu değerlere bağlı klinik tablolar asemptomatik olarak izlenmektedir. Buna karşılık göz ve kalp için temel muayeneler sonrası semptom gelişmez ise rutin testler önerilmemektedir.

## SONUÇ

Rehber, sarkoidozun teşhisi ve tespiti ile ilgili klinik uygulamaya rehberlik edecek daha yüksek kaliteli kanıtlara ihtiyaç duymaktadır. Büyük miktarda veri yayınlanmış, ancak bu çalışmaların çok azı klinik uygulamaya rehberlik etmiştir. Bu rehber, mevcut verilerin titiz ve tarafsız bir analizine dayanarak mevcut standartları belirler, sarkoidozun tanı ve tespitini sağlamak, klinik pratiği daha da iyileştirmek için gelecekteki araştırmalara yön verir. Şekil 1'de sarkoidozun tanı ve tespiti için rehberin önerilerini içeren bir algoritma sağlar.

Şekil 1. Sistematik önerilmiş tanı algoritması.



## KAYNAKLAR

- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 736-55.
- Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: e26-e51.



**Uzm. Dr. Fatma DEMİRCİ ÜÇSULAR**

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

# Erişkinlerde Hipersensivite Pnömonisi Tanısı

## ATS/JRS/ALAT Kılavuzu

16

### Özet

Amerikan Toraks Derneği, Japon Solunum Derneği ve ALAT tarafından hipersensivite pnömonisi (HP) tanısını koymak için geliştirilmiş ortak bir kılavuzdur.

### Metod

Gözlem için 6 soru hazırlandı. Öneriler GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) kullanılarak multidisipliner komitenin uzmanları tarafından formüle edildi.

### Bulgular

HP'nin tanımı, klinik, radyografik ve patolojik özellikleri tanımlandı. Hastalar nonfibrotik ve fibrotik HP şeklinde 2 sınıfta gruplandırıldı. Potansiyel maruziyetin tanımlanması için kapsamlı bir anamnez ve standardize edilmiş anketlere ihtiyaç olduğu vurgulandı. Maruziyetin belirlenmesinde serum IgG testi önerildi. Nonfibrotik ve fibrotik HP için bronkoalveoler lavaj (BAL)'da lenfosit hücre analizi, transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBBx) ve cerrahi akciğer biyopsisi önerildi. Tanı kriterleri ve algoritması oluşturuldu. Eksiklikler ileride yapılacak araştırmalarda ele alınmak üzere belirlendi.

### Sonuç

Bu kılavuz komitesi HP tanısı için sistematik bir yaklaşım geliştirdi.

**Anahtar kelimeler.** Hipersensivite pnömonisi; fibrotik hipersensivite pnömonisi; nonfibrotik hipersensivite pnömonisi; interstisyel akciğer hastalığı; pulmoner fibrozis.



## Giriş

Hipersensivite pnömonisi, tanımlanmış veya tanımlanamamış bir faktöre maruz kaldıktan sonra duyarlı kişilerde interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olarak ortaya çıkan, immün aracılı bir hastalıktır. HP için çeşitli alternatif tanımlar önerilmiştir, hastalık tanımı, tanı kriterleri ve tanı yaklaşımı konusunda uzmanlar arasında fikir birliği yoktur. Konsensus tanımı olmadan, HP tanısı koymak zordur. Son makaleler, HP'nin epidemiyolojisi, patogenezi, optimal tanı yaklaşımı, sınıflandırması, tedavisi ve takibi ile ilgili bilinmeyenlere ışık tutmuştur. Fibrotik/kronik HP, idyopatik pulmoner fibrozis (IPF) veya diğer idyopatik interstisyel pnömoniler (IIP) ile karışabilir. Birçok tetikleyici faktör (yaklaşık 1700) HP ile ilişkili bulunmuştur. Ancak antijen maruziyeti hastaların %60'ında tespit edilememektedir. HP (özellikle fibrotik/kronik HP) tanısını koymada radyolog ve patoloğların da yer aldığı multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğine vurgu yapılmaktadır. Tetikleyici ajanın idantifikasyonu, miktarı, maruziyetin süresi, sıklığı, maruziyet yoğunluğu ve HP'yi indükleyen kaynak ve kişiyi HP'ye yatkınlaştıran kişisel faktörler hakkında birçok soru vardır. HP'nin teşhisi ve yönetimi için klinik uygulama kılavuzları yetersizdir. Sonuç olarak, klinik yaklaşımlar bölgeden bölgeye ve ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir ve bazı klinisyenler, yaklaşık 30 yıl öncesindeki kılavuzları kullanmaya devam etmektedir. Avrupalı ve Avustralyalı uzmanlar yanısıra Amerikan Toraks Derneği (ATS), Japon Solunum Derneği (JRS) ve Asociación Latino Americana del Tórax (ALAT) tarafından atanan uzmanlar tarafından kılavuzlar geliştirildi. Temel amaç, yeni idantifiye edilen İAH'li hastaları değerlendirerek non-fibrotik HP ve fibrotik HP'nin erken tanısı için klinisyenlere yol göstermek, çevresel maruziyetin erken sonlandırılması ile hastalığın seyrini potansiyel olarak değiştirecek önlemleri almalarına yardımcı olmaktır. Ayrıca, kılavuzun genetik olarak duyarlı kişilerde HP'yi indüklediği bilinen faktörlere maruz kalmayı önlemek için çevresel faktörler ve önlemlerle ilgili araştırmaları teşvik edeceği beklenmektedir. Bu kılavuzun hedef kitlesi, pulmonolog, radyolog ve patoloğlardır.

## Kılavuzlar Nasıl Kullanılır?

Fibrotik İAH olan hastaların ilk başvurularında birçok benzerlik vardır. Bu benzerlikler şu soruları akla getirmektedir: "Klinisyenler HP kılavuzunu ne zaman, IPF tanısında kullanılan 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunu ne zaman kullanmalıdır?" Çünkü her iki kılavuz da yeni tanımlanan fibrotik İAH olan hastalara hitap etmektedir. Fibrotik İAH olan çoğu hasta, alt loblarda radyolojik fibrozis ile birlikte sinsi başlangıçlı öksürük, efor dispnesi ve bibaziler velcro ralleri ile başvurur. Her iki kılavuz bu tür hastalarda kullanılabilir. Hastanın potan-

siyel bir çevresel maruziyeti varsa, HP kılavuzu, yoksa ve daha önce sigara içen 60 yaş üzeri bir erkek hasta ise, IPF kılavuzu takip edilmelidir. Yeni tanımlanan fibrotik İAH olan diğer tüm hastalar için, başlangıçta hangi kılavuzun takip edileceğine vaka bazında karar verilmelidir.

## Metod

Yeni tanı almış İAH'li hastalar arasında HP için tanısal testlerle ilgili klinik olarak önemli soruları belirlemek için ATS, JRS ve ALAT'tan multidisipliner (pulmonolog, radyolog, metodolog, patolog ve hasta) panel oluşturuldu. Kılavuz iki bölümden oluşmaktaydı: İlk bölüm tanım, tanı kriterleri ve bir tanı algoritmasını içerirken, ikinci bölüm tanısal girişimin yapıp yapılmayacağına yönelik sorular içermektedir. GRADE (Önerilerin Derecelendirilmesi, Ölçme, Geliştirme ve Değerlendirme) yaklaşımı kullanıldı.

## Tanım

HP, duyarlı kişilerde inhale edilen antijenler tarafından tetiklenen immün aracılı bir reaksiyondan kaynaklanan, akciğer parankimini ve küçük hava yollarını etkileyen enflamatuar ve/veya fibrotik bir akciğer hastalığıdır. HP tarihsel olarak "ekstresek allerjik alveolit" olarak adlandırılmış ve akut, subakut veya kronik olarak kategorize edilmiştir. Radyolojik ve histopatolojik fibrozis varlığı prognozun başlıca belirleyicisi olduğu için, kılavuz komitesi HP'yi fibrotik olarak sınıflandırma kararı almıştır. Hem enflamasyon hem de fibrozisin birlikte görüldüğü durumda sınıflandırma baskın olan özelliğe göre yapılır. HP karakteristik olarak solunan bir antijen ile ilişkilendirilse de, HP'nin tipik özelliklerine sahip hastalarda kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen maruziyetler tespit edilemeyebilir (kriptojenik HP veya belirlenmemiş HP).

## Klinik Bulgular

**Subtipler:** HP, heterojen klinik prezentasyon ve sonuçlara sahip bir hastalıktır ve alt tipleri hastalık süresine göre kategorize edilmiştir (akut, subakut veya kronik). Bu kategoriler mevcut literatürde belirsiz bir resimde tanımlanmıştır ve hastalığın seyri ile ilişkilendirilmemiştir. Bazı hastalar, maruziyet ortadan kalktığında tamamen iyileşirken, bazıları akut, subakut veya kronik HP olarak sınıflandırılmalarına bakılmaksızın progresse olmaktadır. Kılavuz komitesi, radyolojik ve/veya histopatolojik fibrozisin baskınlığına veya yokluğuna göre hastaların fibrotik HP veya

nonfibrotik HP olarak sınıflandırılması gerektiği sonucuna varmıştır. Bu resimde sınıflandırmanın daha objektif olduğu, hastalık prezentasyonunu daha iyi yansıtabileceği, klinik seyir ve diğer sonuçlarla daha tutarlı bir resimde ilişkilendirileceği konusunda uzlaşmıştır.

### Semptom ve Bulgular

Hem fibrotik hem de nonfibrotik HP'nin yaygın semptom ve bulguları dispne, öksürük ve oskültasyonda martı sesidir (squak). Daha seyrek olarak kilo kaybı, grip benzeri semptomlar (titreme, düşük dereceli ateş ve halsizlik), göğüste sıkışma ve hırıltı, raller ve siyanoz da görülebilir. Başlangıç akut (günler ile haftalar içinde) veya sinsi (aylar ile yıllar içinde) olabilir. Epizodlar rekürren olabilir. Akut prezentasyon nonfibrotik HP ile sinsi prezentasyon fibrotik HP ile daha tutarlı görünmesine rağmen, semptomların süresi kesinlikle fibrozis durumu ile ilişkili bulunmamıştır. HP prevalansı yaşlı bireyler arasında en yüksektir (65 yaş ve üstü). Fibrotik HP, nonfibrotik HP'ye göre daha yaşlı hastalarda görülür. Bu grup hastalarda tetikleyici ajan idantifiye edilemez, vital kapasite (VC), diffüzyon kapasitesi ve bronkoalveoler lavaj (BAL)'da lenfosit oranı daha düşüktür.

### Doğal Seyir ve Prognoz

HP'nin doğal seyri değişkendir. Nonfibrotik HP'li hastalarda maruziyetin sonlandırılması ile stabilizasyon veya tam iyileşme görülürken, fibrotik HP'li hastalarda, özellikle olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni olanlarda sağkalım oldukça kısadır. Kötü prognozla ilişkili diğer özellikler arasında sigara içimi, başlangıç VC düşüklüğü, BAL'da lenfositozun olmaması, tetikleyici ajana sürekli maruz kalma ve/veya bu ajanın tanımlanamamasıdır. Özellikle, referans merkezlerde İAH vakalarının %30-50'sinde tetikleyici bir ajanın tanımlanamadığı bildirilmiştir.

### Epidemiyoloji

HP'nin prevalansı, iklim, mesleki maruziyetler ve çevresel maruziyetlerdeki bölgesel farklılıklara göre değişir. İnsidansının, 100.000 kişide 0.3-0.9 arasında olduğu bildirilmiştir. ABD'de 1 yıllık prevalansın 100.000'de 1.67-2.71 olduğu tahmin edilmektedir. Tüm İAH vakaları arasında HP'nin oranı %2-47 arasında değişmektedir. Çocukluk çağı HP nadirdir, ancak tüm çocukluk çağı İAH'nin %50'sini oluşturur.

### Patogenez

**Tetikleyici ajanlar:** HP, duyarlı kişilerde maruziyet sonrası gelişir. Birkaç potansiyel tetikleyici ajan ve bu tür ajanların yüzlerce kaynağı bildirilmiştir (Tablo 1). Maruziyet mesleki, ev içi veya hobilere bağlı olabilir. Çoğu durumda, maruziyet idantifiye edilemez. Maruziyete özgü faktörler (konsantrasyon, süre, maruz kalma sıklığı, partikül boyutu ve partikül çözünürlüğü) ve klinik seyir arasındaki ilişki iyi tanımlanamamıştır. Tetikleyici antijenlerin mikroorganizmalar, proteinler veya diğer maddelerden (toz vb.) oluşan karışımın bir parçası olabileceği varsayılmıştır. Bir antijene duyarlılık, birden fazla tetikleyici ajana karşı aşırı duyarlılığa neden olabilir. Bazı bireylerin neden başka tipte akciğer patolojisi geliştirdiği bilinmemektedir (örneğin; sigara içmeden bağımsız HP'li hastalar arasında beklenenden daha yüksek amfizem prevalansı).

**İmmünoloji:** Duyarlı bireylerde, antijen maruziyeti sonrası immün reaksiyon, hem humoral (antijene spesifik IgG antikorları) hem de T helper tip 1 (Th1) hücressel immün yanıtın oluşmaktadır. Bu immün reaksiyonlar, ağırlıklı olarak lenfositik inflamatuvar patern ve granüloamatöz inflamasyona yol açar. Nötrofilik inflamasyon, hastalığın erken safhasında ve daha sonra gelişen fibrozis döneminde görülebilir. T düzenleyici hücrelerin bozulmuş fonksiyonu, aşırı immün yanıtta rol oynayabilir. Bazı kanıtlar, pulmoner fibrozise neden olan artmış epitelyal apoptozis ve anormal fibroblast aktivitesi yanısıra Th1'den Th2 aktivitesine göreceli bir geçiş olduğunu göstermektedir. Altta yatan mekanizmalar hala bilinmemekle birlikte, HP'li bir grup hastanın aynı zamanda otoimmün özelliklere sahip olduğu görülmüştür.

**Genetik/konak duyarlılığı:** HP gelişimine yatkınlık oluşturan en iyi bilinen konakçı faktör genetik varyasyondur. Doğuştan ve adaptif immuniteye ilişkin genlerdeki varyantlar, tetikleyici ajanlara karşı duyarlılığı artırabilir. Majör histokompatibilite kompleks klas II, proteozomlar, taşıyıcı proteinlerin polimorfizmi, matrix metalloproteinazların doku inhibitörleri HP gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Fibrotik HP'li hastalar arasında, MUC5B (müsin 5B) promotör polimorfizmi genel popülasyona göre daha yaygındır ve kısalmış sağkalım ile ilişkilidir. HP ayrıca, telomerle ilişkili gen mutasyonlarını içeren ailesel pulmoner fibrozisin probandlarında da tanımlanmıştır. Kronik HP'li hastalarla yapılan iki kohort çalışmasında, hastaların yaklaşık %10'unda nadiren telomerle ilişkili genlerde protein değiştiren varyantların olduğu ve transplant olmayan hastalarda sağkalımın azaldığı saptanmıştır. Mikrokimerizm, İPF'li hastalar ve sağlıklı kadınlara kıyasla HP'li hastaların büyük bir bölümünde tanımlanmıştır. HP'li kadınlar arasında mik-

Tablo 1. HP'ye neden olduğu bilinen antijen kaynakları.

Madde	Tipik Kaynaklar	HP hastalığı
<b>Organik partiküller</b> I. Mikrobik nedenler: Mantarlar/Küfler Aspergillus türleri Alternaria alternata, Aureobasidium spp. Botrytis cinerea Cephalosporium türleri Cladosporium türleri Cryptococcus türleri  Fusarium türleri Graphium türleri Mucor türleri Penicillium türleri Rhizopus türleri Trichoderma türleri Fitaz (Aspergillus veya Trichoderma kaynaklı enzim)  Mayalar Candida türleri Geotrichum candidum Saccharomyces cerevisiae Saccharomonospora viridis Saccharopolyspora rectivirgula Torulopsis glabrata Trichosporon cutaneum  Yenilebilir Mantarlar Kültür mantarları (shiitake, bunashimeji, Pleurotus, Pholiota, Lyophyllum, Agaricus)  Bakteriler Acinetobacter türleri Bacillus türleri Klebsiella türleri Nontüberküloz mikobakteriler Phoma türleri Stenotrophomonas türleri Stafilokok türleri Streptomiçes türleri Termoaktinomiçes türleri Endotoksinler Bacillus subtilis enzimleri (subtilisin)	Kontamine bitkisel materyal Kontamine sular  Kontamine evler (su baskını) Döşemeli mobilyalar Kirlenmiş sıva Gıda işleme endüstrisinde kullanılan kontamine materyaller Organik atıklar Kontamine talaş Küflü ahşap Aspergillus enzimleri Enfekte evsel havalandırma sistemleri Saksı çiçekleri, seralar Küflü üzüm Enfekte nefesli çalgılar Kirli toprak Turba  Enfekte çeşmeler ve rutubetli ortamlar Küflü saman, kültür mantarları Kontamine yüzme havuzları Enfekte nefesli çalgılar İnsan bağırsağı, tırnaklar ve deri Küflü süt Ekmek, şarap ve bira mayası Kontamine evler Kurutulmuş otlar, yapraklar Organik gübre Kültür mantarları  Kapalı ortamda büyüyen mantarlar  Kirlenmiş sular Kirlenmiş makine yağı Kanalizasyon arıtma tesisleri Talaş Nemli ahşap Biyolojik temizlik malzemeleri Çamaşır deterjanı Enfekte evler Küflü bitkiler Enfekte üfleli çalgılar Küflü duş perdeleri Organik gübre Kültür mantarı gübresi Kirli toprak	Çiftçi akciğeri Nemlendirici akciğer (Humifider lung) Malt işçisi akciğeri Oduncu akciğeri İç mekan hava alveoliti (yerli HP) Kompost akciğeri Mantar üreticisi akciğeri Malt işçisi akciğeri Sıva işçisi akciğeri Suberosis Fırıncı akciğeri Atık ayırıcı akciğeri Sauna akciğeri Şarap üreticisi akciğeri Rüzgar enstrüman alveolit Sequoiosis Turba işçisi akciğeri Peynir yıkayıcı akciğeri Salam üreticisi akciğeri Fitaz alveolit  Rutubet (nem) akciğeri Çiftçi akciğeri Footcare alveolit Candida alveoliti Kapalı ortam alveoliti Maya tozu alveoliti Saman çatı akciğeri Mantar işçisi akciğeri Yaz tipi HP Üfleli çalgı akciğeri  Mantar yetiştiricisi akciğeri  Makine operatörü akciğeri Rutubet akciğeri Oduncu akciğeri Deterjan işçisi alveoliti Yaz tipi HP Hot-tub lung (sauna akciğeri?) Girdap alveoliti Üfleli çalgı alveoliti Kapalı ortam alveoliti Buharlı ütü alveoliti Mantar yetiştiricisi akciğeri Saman çatı akciğeri Bagassozis Kompost akciğeri

Tablo 1. HP'ye neden olduğu bilinen antijen kaynakları (devamı).

Madde	Tipik Kaynaklar	HP hastalığı
Protozoalar Amip Nematodlar Akar (Acarus siro)	Kirli nemlendiriciler ve klima sistemleri Kirli nemlendiriciler ve klima sistemleri Enfekte peynir	Rutubet akciğeri Rutubet akciğeri -
II. Proteinler ve enzimler, Hayvansal proteinler Kürk tozu	Hayvan postları	Kürkçü akciğeri
Kuş dışkısı, serumu ve tüyleri	Muhabbet kuşları, kanaryalar,, güvercinler, papağanlar, tavuk, hindiler, kazlar, ördekler, yabani kuşlar, sülünler	Kuş meraklısı hastalığı, kuş yetiştiricisi hastalığı, güvercin yetiştiricisinin akciğeri, tavuk yetiştiricisinin akciğeri Tüy-yorgan akciğeri
Kuş tüyleri Yarasalar	Kuş tüyü yatak, yastık, yorgan Yarasalarla temas	- Carmine alveolit, boyacı akciğeri
Carmine (Coccus cacti) İnek sütü Balık yemi Balık unu Kabuk proteinleri (istiridyе, deniz salyangozu, midye)	Gıda ve kozmetik İnek sütü Su piresi, et, sinek larvası Hayvan yemi İstiridyе kabuğu tozu	Heiner sendromu Balık yetiştiricisi alveoliti Balık unu alveoliti Kabuklu deniz ürünleri alveolit, istiridyе kabuğu HP, yumuşakça kabuğu HP -
Domuz pankreası Hipofiz proteinleri Siçan ve çöl faresi idrarı, serumu ve postu İpek böceği proteinleri	Hayvansal ürünler Hipofiz tozu Siçan ve çöl faresi İpek böceği larvası ve kozasının tozu	Hipofiz soluyan akciğeri Siçan ve fare proteinlerine bağlı alveolit İpekböceği yetiştiricisi akciğeri Mısır-buğday biti akciğeri - - -
Bitkiler (mısır, buğday) Bitkisel proteinler Aljinat Argan	Kontamine tahıl veya un Deniz yosunu Kozmetik ürünler, doymamış yağ asitleri, fitosterol Yeşil çay tozu Halfa otu Un tozu	Esparto akciğeri, sıvacı akciğeri Un tozu alveoliti - Soya tozu alveoliti Kırmızı biber yetiştiricisi akciğeri -
Kateşin Esparto tozu Tahıl unu (buğday, çavdar, yulaf, mısır)	Gıda işleme endüstrisi Baklagil (soya) unu Kırmızı biber tozu Bitki bazlı böcek ilacı Ispanak tozu Horchata (içecek) Ahşap parçacıkları	- -Yer bademi akciğeri Odun lifi alveoliti

rokimerizm daha düşük difüzyon kapasitesi ile ilişkili bulunmuştur. Önceden geçirilmiş viral solunum yolu enfeksiyonlarının başka bir konakçı duyarılılaştırıcı faktör olduğu öngörülmektedir. Pestisitlerin de çiftçilerde HP riskini artırdığı ileri sürülmektedir.

### Radyolojik Özellikler

**YRBT tarama protokolü:** HP'nin değerlendirilmesi için uygulanan tarama protokolü, ATS/ERS/JRS/ALAT'ın İPF tanısı kılavuzlarında açıklanan protokolle aynıdır. Toraks YRBT imajları supin pozisyonunda, hem inspiryum hem de ekspiryumda alınır. Akciğer infiltr-

Tablo 1. HP'ye neden olduğu bilinen antijen kaynakları (devamı).

Madde	Tipik Kaynaklar	HP hastalığı
İnorganik partiküller I. Kimyasallar Asit anhidritler (piromellitik ve trimellitik anhidritler)	Poliüretan köpükler, sprey boyalar, elastomerler, yapıştırıcılar, şilteler, araba parçaları, ayakkabılar, suni deri, kauçuk ürünler, suntalar, elastik sentetik elyaflar, elektrik izolasyonları	Asit anhidrit alveolit
Akrilat bileşikler (metil metakrilat)	Diş malzemeleri, cila, reçine, yapıştırıcılar	Metakrilat alveolit
Bakır sülfat Kloroetilen (trikloroetilen)	Bakır sülfat bordo karışımı Yağ çözücü maddeler, temizlik maddeleri, ekstraksiyon maddeleri	Bağ pülverizatörünün akciğeri Kimyasal alveolit
Dimetil ftalat ve stiren HFC-134a	Endüstriyel çözücüler, plastikleştiriciler	-
İzosiyanatlar (toluen diizosiyanat, metilen difenil diizosiyanat, heksametilen diizosiyanat, MIC, NDI, poliizosiyanat) Tetrakloroetalik ve heksahidroetalik asit Sodyum diazobenzen sülfat Triglisidil izosiyaniürat	Lazer epilasyon cihazlarındaki soğutma sıvısı Asit anhidritlerde olduğu gibi	Tüy dökücü akciğeri İzosiyanat alveolit
II. İlaçlar Penisilinler, sefalosporinler Metotreksat α-IFN Lenalidomid Pravastatin Venlafaksin ve temozolomid	Epoksi reçine için sertleştirici Laboratuvar reaktifi, kromatografi Polyester tozu (toz boyalar)	Asit anhidrit alveolit Kimyasal alveolit Ressam(boyacı) akciğeri
III. Metaller Kobalt Çinko (tungsten ve alaşımları) Zirkonyum Berilyum TMI	Antibiyotikler İmmünesupresif ajanlar İmmünomodülatör ajanlar Hipolipidemikler Antidepresanlar Alkilleyici ajanlar	İlaca bağlı HP
	Sert metaller, alaşımlar Çinko dumanı Zirkon Piller, bilgisayarlar, neonlar Endüstride kullanılan yarı iletkenler için organometalik bileşik	Dev hücreli pnömoni Çinko dumanı alveoliti Zirkonyum alveoliti Berilyum HP

rasyonlarının özellikleri inspiratuvar imajlara göre tanımlanabilir. Hava hapsi varlığı ekspiratuvar YRBT ile değerlendirilebilir. HP ön tanısı için YRBT taraması eğer pulmoner emboli ayırıcı tanıda düşünülüyorsa kontrastsız olmalıdır.

#### Heterojen akciğer atenüasyonunda kullanılan radyolojik terimler:

**Mozaik atenüasyon:** Inspiratuvar BT'de farklı atenüasyon alanlarını anlatan bir terimdir. Düşük ve yüksek atenüasyon alanları bir arada görülür (GGO + normal akciğer veya normal akciğer + düşük atenüasyon. GGO infiltratif akciğer hastalıklarında görülür.

**Air trapping (hava hapsi):** Ekspiratuvar BT'de havayolu obstrüksiyonu sonucu distaldeki havanın anormal

retansiyonunu tanımlar. Yüksek atenü normal akciğerin arkasında düşük atenü fokal zonların görülmesinde kullanılan terimdir.

**Mozaik perfüzyon:** Inspiratuvar BT'de normal akciğer alanları ile karşılaştırıldığında, düşük atenüasyon alanlar içinde vasküler yapıların kalibrasyonunda azalmanın görülmesidir. Vasküler (perfüzyon anormalliği) veya havayolu hastalığına (bölgesel anormal ventilasyona bağlı perfüzyon bozukluğu) bağlı gelişir. Havayolu hastalığında hava hapsinin belirginleşmesi ile atenüasyon farklılığı artar.

**Üç-dansite paterni (headcheese sign):** Inspiratuvar BT'de üç atenüasyon alanının bir arada

görülmesini tanımlar: Normal akciğer-yüksek atenüasyon (GGO)-berrak akciğer (düşük atenüasyon). Üç farklı alan da belirgin sınırlar ile birbirinden ayrılmıştır. Obstrüktif ve infiltratif süreçler birliktedir. Fibrotik HP'de üç-dansite paterninin spesifitesi oldukça yüksektir (non-fibrotik HP için spesifik bulgu değildir).

### HP'nin Görüntüleme Özellikleri

HP'nin radyolojik özellikleri tanı anındaki histopatolojik evreyi yansıtır. Daha önceden akut, subakut ve kronik form şeklinde sınıflandırılan HP'yi komite fibrotik ve nonfibrotik form olarak tanımlamayı önermektedir. Nonfibrotik HP enfamatuvar ve genellikle reverzibl değişikliklerin tanımında kullanılmaktadır. Fibrotik HP'de YRBT'de daha önce kronik HP olarak tanımlanan radyolojik bulgulara rastlanır. Fibrotik HP'nin değişken bir radyolojik görünüme sahip olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. YRBT bulgularına göre üç gruba ayrılarak incelenmiştir:

1. Kesin klinik tanıyı düşündüren tipik HP,
2. HP ile uyumlu,
3. İndeterminate (belirsiz) HP.

### Nonfibrotik HP

Tipik HP paterninde (Tablo 2) (Resim 1), buzlu cam opasitesi (GGO), mozaik atenüasyon ve küçük hava yolu hastalığını düşündüren silik,

sınırlı sentrilobuler nodüllerden en az bir YRBT bulgusu vardır. Lezyonların dağılımı genellikle iki taraflı, simetrik ve diffüzdür. Nonfibrotik HP'de uniform ve ince GGO, hava hapsi, konsolidasyon ve kistik lezyonlar da görülebilir. Bu özelliklerin hiçbiri spesifik değildir ve klinik ile korele edilince nonfibrotik HP ile uyumlu olabilir.

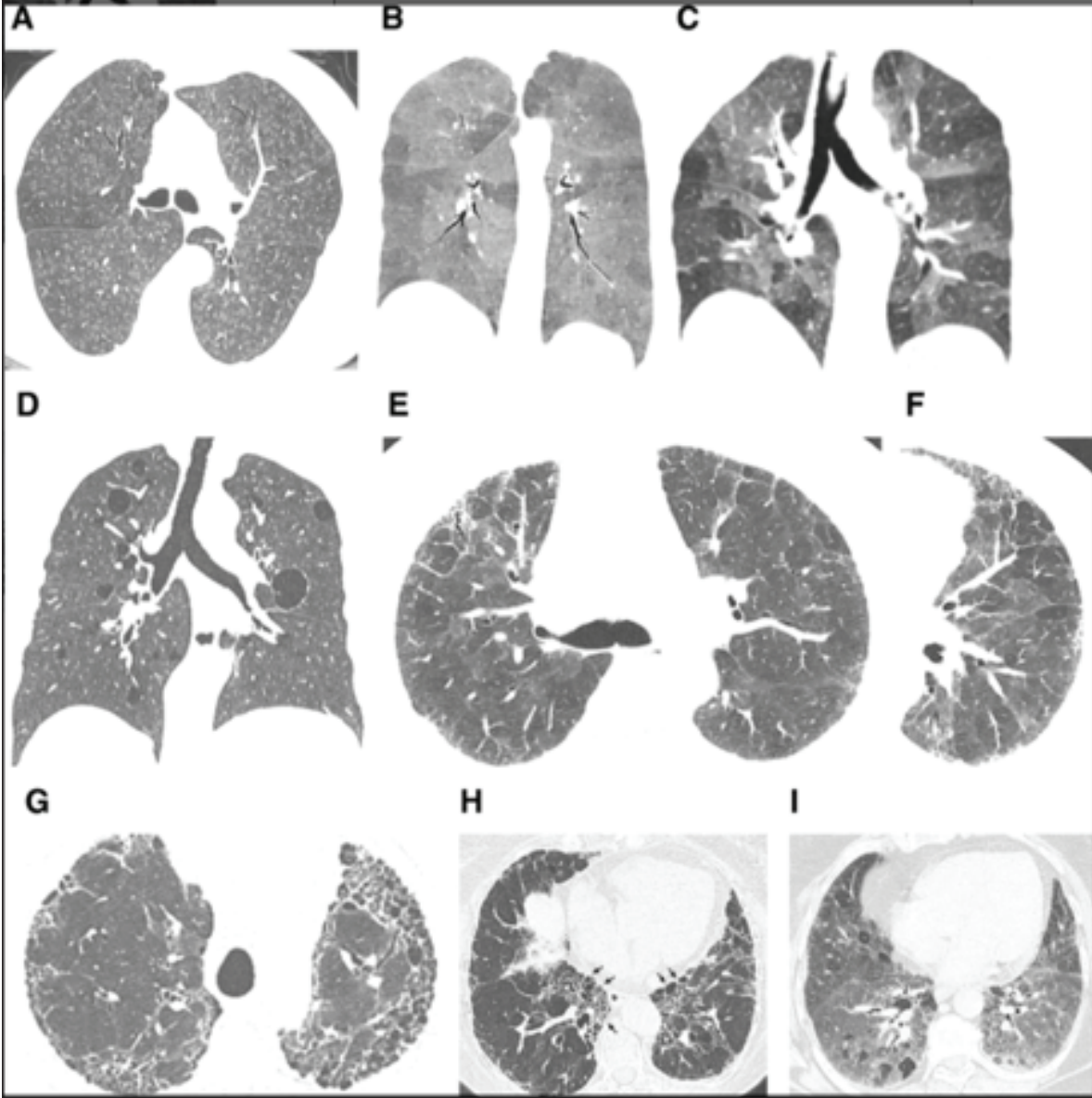
### Fibrotik HP

Pulmoner fibrozis ve bronşiyoler obstrüksiyon bulgularının birlikte bulunması, yüksek oranda fibrotik HP'yi düşündürür (Tablo 3) (Resim 1). HP'de görülen pulmoner fibroziste ince veya kaba retikülasyon, septal kalınlaşma, buzlu cam alanlarında (GGO) traksiyon bronşektazisi, minimal balpeteği saptanır. Fibrotik HP'nin ağır formunda balpeteği yaygın olabilir. Fibrozis, orta, orta-alt zon veya bazallerin göreceli korunduğu tüm zonları tutabilir. YRBT'de nadiren bronşiyoler obstrüksiyon, sentrilobuler nodül ve mozaik atenüasyon da görülebilir. Fibrotik HP'de oldukça spesifik olan üç farklı akciğer dansitesi (GGO, azalmış atenüasyon ve vaskülariteye sahip lobüller ve normal akciğer alanı)'nın bir arada bulunduğu YRBT bulgusu 'üç dansite paterni (headcheese sign)' olarak adlandırılmıştır. Fibrotik HP'de mozaik atenüasyon genellikle yaygındır ancak spesifik değildir. Yapılan bir çalışmada, fibrotik HP'de, bilateral üç veya daha fazla lobda, toplamda beş veya daha fazla lobülde mozaik atenüasyon görülmesinin fibrotik HP için spesifitesi yüksek bulunmuş ve bu radyolojik görünümün İPF ayırımında kullanılabileceği belirtilmiştir. Hava hapsi de fibrotik HP'de görülebilir. Üst zon ağırlıklı fibrozis, fibrotik HP'yi İPF'den ayırabilen bir özellik olarak tanımlanmış olsa da, bu dağılım şekli

Tablo 2. Nonfibrotik HP'nin YRBT özellikleri.			
YRBT paterni	Tipik HP	HP ile uyumlu	Belirsiz HP
Tanım	1. Parankimal infiltrasyon bulgularından en az biri 2. Küçük hava yolu hastalığı bulgularından en az biri, (Her ikisi de diffüz dağılımlı)	Nonspesifik patern	N/A
Radyolojik bulgular	Parankimal infiltrasyon: • GGO • Mozaik atenüasyon Küçük hava yolu hastalığı: • Sentrilobuler nodül • Air trapping Lezyonların dağılımı: • Kraniokaudal: Diffüz • Aksiyal: Diffüz	Parankimal anormallikler: • Uniform ve ince GGO • Airspace konsolidasyon • Kistik lezyonlar Lezyonların dağılımı: • Kraniokaudal: Diffüz (varyant: alt lob ağırlıklı tutulum) • Aksiyal: Diffüz (varyant: peribronkovasküler)	N/A

GGO: Ground-glass opacity; HP: Hipersensivite pnömonisi; HRCT: High-resolution computed tomography; N/A: Not applicable.

Resim 1. Tipik HP ve uyumlu HP'nin YRBT paterni. Nonfibrotik tipik HP paterni: (A) Sentrilobular noduller, (B) mozaik atenüasyon (C) air trapping (D). Nonfibrotic uyumlu HP paterni (uniform, ince GGO ve kistler. Fibrotik tipik HP paterni: (E) random kaba retikülasyon ve minimal balpeteği (F) küçük hava yolu hastalığı. Fibrotik uyumlu HP paternleri ve/veya fibrozisin dağılımı: [G] üst zon dominansı [H] santral veya peribronkovasküler dominansı veya [I] fibrozis ile birlikte GGO.



fibrotik HP'li hastaların sadece küçük bir kısmında (< %10) görülür. İndeterminate HP UIP, fibrotik NSİP, OP (organize pnömoni) paternlerinin özelliklerini içerir.

**UIP paterni:** Subplevral ve bazal ağırlıklı periferik bronşiyolektazi ile birlikte veya olmaksızın balpeteği içerir.

**Fibrotik NSİP paterni:** İnce retikülasyon ve traksiyon bronşiyolektazisi ile birlikte bilateral, peribronkovasküler, bazal ağırlıklı GGO'yu içerir.

**OP paterni:** Sıklıkla GGO ile birlikte peribronkovasküler ve/veya periferik konsolidasyon ve bazen ters halo işaretini içerir.

Parankimal konsolidasyona süperpoze olmuş retiküler patern, fibrotik HP'nin OP-like paterni olarak değerlendirilir. HP'de nadiren kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA), amfizemli plöroparenkimal fibroelastozis veya sadece amfizem formları da görülebilir.

#### Histopatolojik Özellikler

Akciğer biyopsisi HP'nin kesin tanısında önemlidir. Nonfibrotik HP ve fibrotik HP'nin histopatolojik sınıflandırması Tablo 4'te gösterilmiştir (Resim 2,3). HP'deki granülomlar gevşek, sı-

Tablo 3. Fibrotik HP'nin YRBT özellikleri.

YRBT paterni	Tipik HP	HP ile uyumlu	Belirsiz HP
Tanım	a. Fibrozis b. Küçük hava yolu hastalığı bulgularından en az birinin varlığı	Değişken fibrozise küçük hava yolu hastalığı bulguları eşlik eder	"Tipik" ve "HP ile uyumlu" bulgularının olmaması
Radyolojik bulgular	1. Fibroziste bulgular: İrregüler lineer opasiteler, retikülasyon, traksiyon bronşektazisi, balpeteği (minmal) 2. Fibrozis dağılımı: - Rastgele - Orta zon predominant veya - Alt zon rölatif korunmuş 3. Küçük hava yolu hastalığı: - Sentrilobuler nodül ve/veya GGO'lar - Mozaik atenüasyon, headcheese sign ve/veya air-tapping (sıklıkla lobüller)	1. Değişken fibrozis paterni: -UIP: Bazal,subplevral balpeteği ± traksiyon bronşektazisi [2018 IPF guideline (20)] -Fibrozis ile birlikte geniş GGO'lar 2. Fibrozisin değişken dağılımı: Peribronkovasküler, subplevral, üst zon 3. Küçük hava yolu hastalığı: - Sentrilobuler nodül veya - Headcheese sign ve/veya air-tapping	Sadece paternlerin olması (HP'yi düşündüren diğer bulguların olmaması) - UIP - Olası UIP - İndeterminate UIP - Fibrotik NSIP - OP-like patern - Belirsiz HRCT paterni
GGO= Ground-glass opacity; HP= Hipersensivite pnömonisi; HRCT= High-resolution computed tomography; IPF= İdyopatik pulmoner fibrozis; NSIP= Nonspesifik interstisyel pnömoni; UIP= Usual interstisyel pnömoni.			

nırları belirsiz ve küçüktür. Peribronşiyoler interstisyumda bulunur. İzole multinukleer dev hücrelerde nonspesifik sitoplazmik inklüzyonlar görülür. Fibrotik HP, kronik interstisyel pnömoni ve/veya fibrozis ile komplike olmuş bronşiyolitisi görülmesi ile nonfibrotik HP'den ayrılır. Olası (probabl) HP ve indeterminate (belirsiz) HP'de, kesin HP'de görülen granulomatöz enflamasyon görülmez. Fibrotik HP'nin tipik histopatolojik özellikleri; subplevral, sentrasiner fibrozis, bazen köprüleşmiş (bridging) fibrozis varlığıdır. Fibrotik interstisyel pnömonide UIP paterni (fibroblastik fokus, subplevral ağırlıklı balpeteği) görülebilir.

#### Tanı Kriterleri

HP tanısını koymada multidisipliner yaklaşım gereklidir. Fibrotik İAH olan tüm hastalar için ayırıcı tanıda fibrotik HP akla gelmelidir. Fibrotik HP'li hastaların %50'ye varan kısmında maruziyetler idantifiye edilemediği için bu grup hastaları ayırt etmek özellikle zor olmaktadır. Nonfibrotik HP'de maruziyet genellikle kolaylıkla tespit edilebilir olduğu için tanı koymak daha

kolaydır. Ancak yine de özellikle fibrotik HP'de olmak üzere HP tanısını multidisipliner yaklaşımla koymak önemlidir. Ekipler arasında bile standardize tanı kriterleri olmadığı için tanıda görüş ayrılıkları sürmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, birçok grup tarafından önerilen tanı algoritmaları veya kriterleri ile HP olasılığını artıran özellikler belirlenmiştir. Bu çalışmaların metodolojik kısıtlılıkları vardır: Dahil etme yanlılığı (serum IgG ve BAL vb. ), yetersiz anamnez, uygun kontrol grubunun olmaması ve yetersiz validasyonlar ( anket vb.). Bu kısıtlılıklara rağmen, bazı temel özellikler HP tanı olasılığını artırır; bilinen bir tetikleyici ajana maruz kalınması, tipik radyolojik ve patolojik bulgular. BAL'da lenfositoz, sigara içiciliğinin olmaması, obstrüktif veya restriktif/obstrüktif paternin olması HP tanısını öngörmede kullanılmıştır.

Nonfibrotik HP sıklıkla akut seyirli, maruziyetin tespit edilebildiği, semptomların hızlı başladığı, radyolojide sentrilobuler nodüllerin ve BAL'da lenfositozun görüldüğü formdur.

Fibrotik HP ise tanımlanmış bir maruziyeti saptama olasılığının daha düşük olduğu, daha sinsi ve kronik seyirli, BT'de spesifik ve/veya nonspesifik fibrotik de-



Tablo 4. HP Tanısı için histopatolojik kriterler.

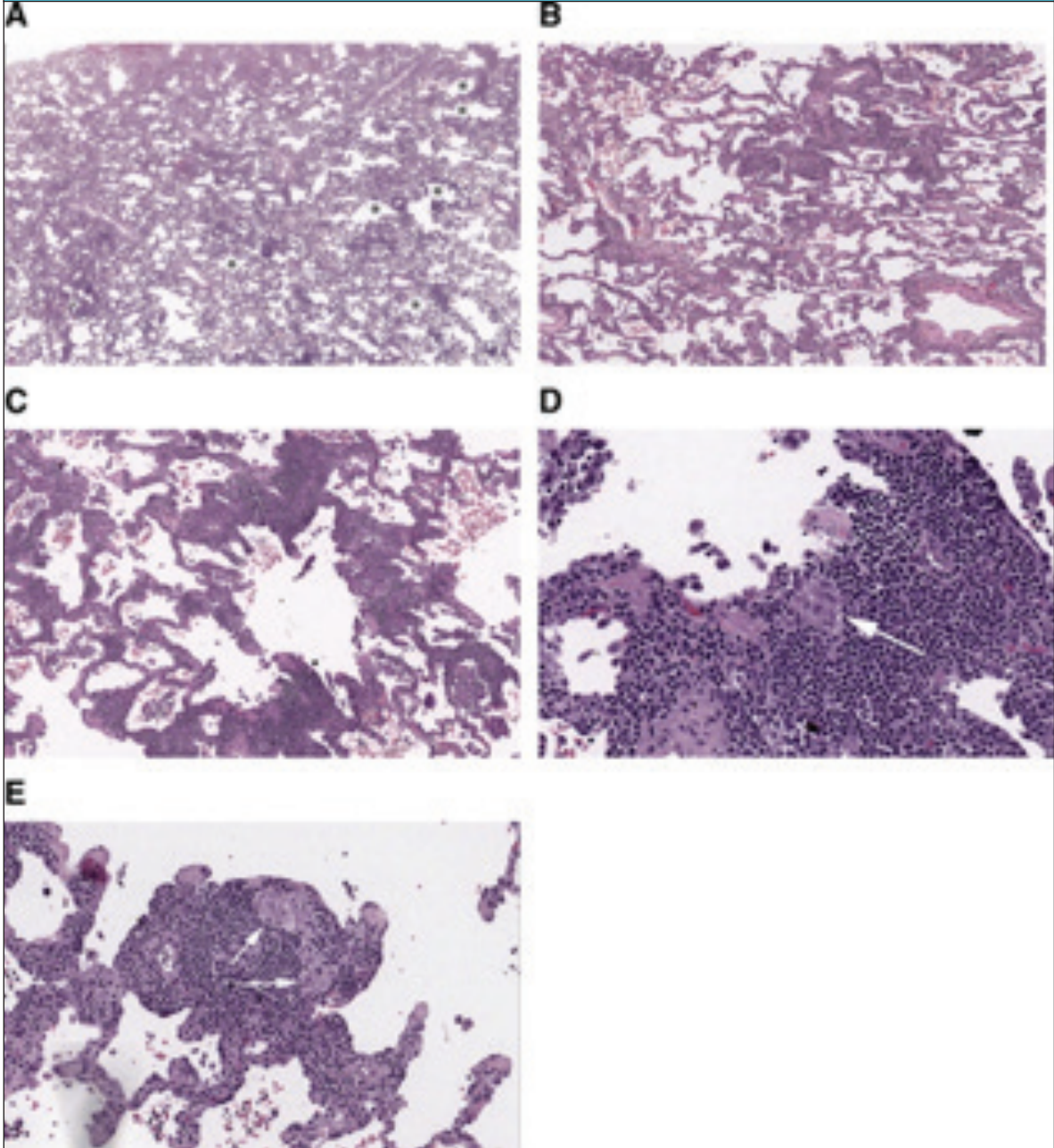
Kesin HP	Olası HP (probabl)	İndeterminate (belirsiz) HP
<p><b>Nonfibrotik (selluler) HP</b></p> <p>(Aşağıdaki üç grup patolojik özelliklerinden en az birinin olması)</p> <p>1. Sellüler İP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronşiyolosentrik</li> <li>- Sellüler NSİP-like pattern</li> <li>- Lenfosit ağırlıklı</li> </ul> <p>2. Sellüler bronşiyolitıs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenfosit ağırlıklı</li> <li>- ± Organize pnömoni (masson cisimciği)</li> <li>- ± terminal bronşiyollerde makrofaj</li> </ul> <p>3. Nonnekrotizan granülom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gevşek epitelooid hücre kümeleri ve/veya multinükleer dev hücreler ± intrasitoplazmik inklüzyonlar</li> <li>- Peribronşiyoler interstisyum, terminal bronşiyoller ve/veya masson cisimcikleri</li> </ul> <p>Ve</p> <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasma hc &gt; lenfosit</li> <li>- Ekstensiv lenfoid hiperplazi</li> <li>- Ekstensiv sarkoid granülomu ve/veya nekrotizan granülom</li> <li>- Aspire edilmiş partikül varlığı</li> </ul>	<p>Birinci sütundan 1 ve 2. özelliklerden her ikisinin olması</p> <p>1. Sellüler İP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronşiyolosentrik</li> <li>- Sellüler NSİP-like pattern</li> <li>- Lenfosit ağırlıklı</li> </ul> <p>2. Sellüler bronşiyolitıs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenfosit ağırlıklı</li> <li>- ± Organize pnömoni (masson cisimciği)</li> <li>- ± terminal bronşiyollerde makrofaj</li> </ul> <p>Ve</p> <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>	<p>Aşağıdaki özelliklerden en az birinin olması</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Birinci sütundan 1 veya 2</li> <li>• Seçilmiş İIP paterni</li> <li>- Sellüler NSİP patern</li> <li>- OP paterni</li> <li>- Peribronşiyoler metaplazi</li> </ul> <p>Ve</p> <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>
<p><b>Fibrotik HP</b></p> <p>Tipik özellikler; 1 veya 2 ve 3'ün varlığı</p> <p>1. Kronik fibrotik İP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yapısal distorsiyon, fibroblastik fokus ± subplevral balpeteği</li> <li>• Fibrotik NSİP-like pattern</li> </ul> <p>2. Peribronşial fibrozis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ± Peribronşiyoler metaplazi</li> <li>• ± Bidge fibrozis</li> </ul> <p>3. Non-nekrotizan granülom</p> <p>± Selluler İP</p> <p>± OP pattern</p> <p>± Selluler bronşiyolitıs</p> <p>Ve</p> <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>	<p>Aşağıdaki özelliklerden ikisinin olması:</p> <p>1. Kronik fibrotik İP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yapısal distorsiyon, fibroblastik fokus ± subplevral balpeteği</li> <li>• Fibrotik NSİP-like pattern</li> </ul> <p>2. Peribronşial fibrozis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ± Peribronşiyoler metaplazi</li> <li>• ± Bidge fibrozis</li> </ul> <p>± Selluler İP</p> <p>± OP pattern</p> <p>± Selluler bronşiyolitıs</p> <p>Ve</p> <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>	<p>Aşağıdaki özelliklerden birinin olması:</p> <p>1. Kronik fibrotik İP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yapısal distorsiyon, fibroblastik fokus ± subplevral balpeteği</li> <li>• Fibrotik NSİP-like pattern</li> </ul> <p>± Selluler İP</p> <p>± OP pattern</p> <p>± Selluler bronşiyolitıs</p> <p>Ve</p> <p>Alternatif tanıları düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması</p>
<p>HP= Hipersensitivite pnömonisi; İIP= İdyopatik interstisyel pnömoni; NSİP= Nonspesifik interstisyel pnömoni; UIP= Usual interstisyel pnömoni.</p>		

ğişikliklerin ve BAL'da nonspesifik bulguların olduğu formdur.

HP'nin tanısını koymak genellikle zordur. Sıklıkla fibrotik HP ile İPF ayırımında bu zorluk daha da artmaktadır.

Çünkü her iki tanı için tek, kesin bir altın standart test bulunmamaktadır. Bu kılavuzda yer verilen HP tanı kriterleri, başlıca üç alanın önemini vurgulamaktadır:

Şekil 2. Nonfibrotik HP'li hastanın cerrahi akciğer biyopsi örneği. (A) Akciğer yapısının korunduğu ve peribronşiyoler selluler kronik interstisiyel pnömoni. Büyütme, 20x. (B) Distal asiner ve Peribronşiyoler interstisiyumda mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu, Büyütme, 88x. (C) Lenfosit ağırlıklı (lenfoid agregat olmaksızın) peribronşiyoler iinterstisiyumda sellüler bronşiyolitıs. Büyütme,108x. (D) C'nin büyük büyütmedeki görünümü, HP'nin gevşek epitelooid hücre kümeleri (makrofajlar) içeren nonnekrotizan granülom (ok işareti). Büyütme, 400 x. (E) Başka bir nonnekrotizan granülom (oklar). Büyütme, 264 x. Hematoksilen ve eozin boyama.

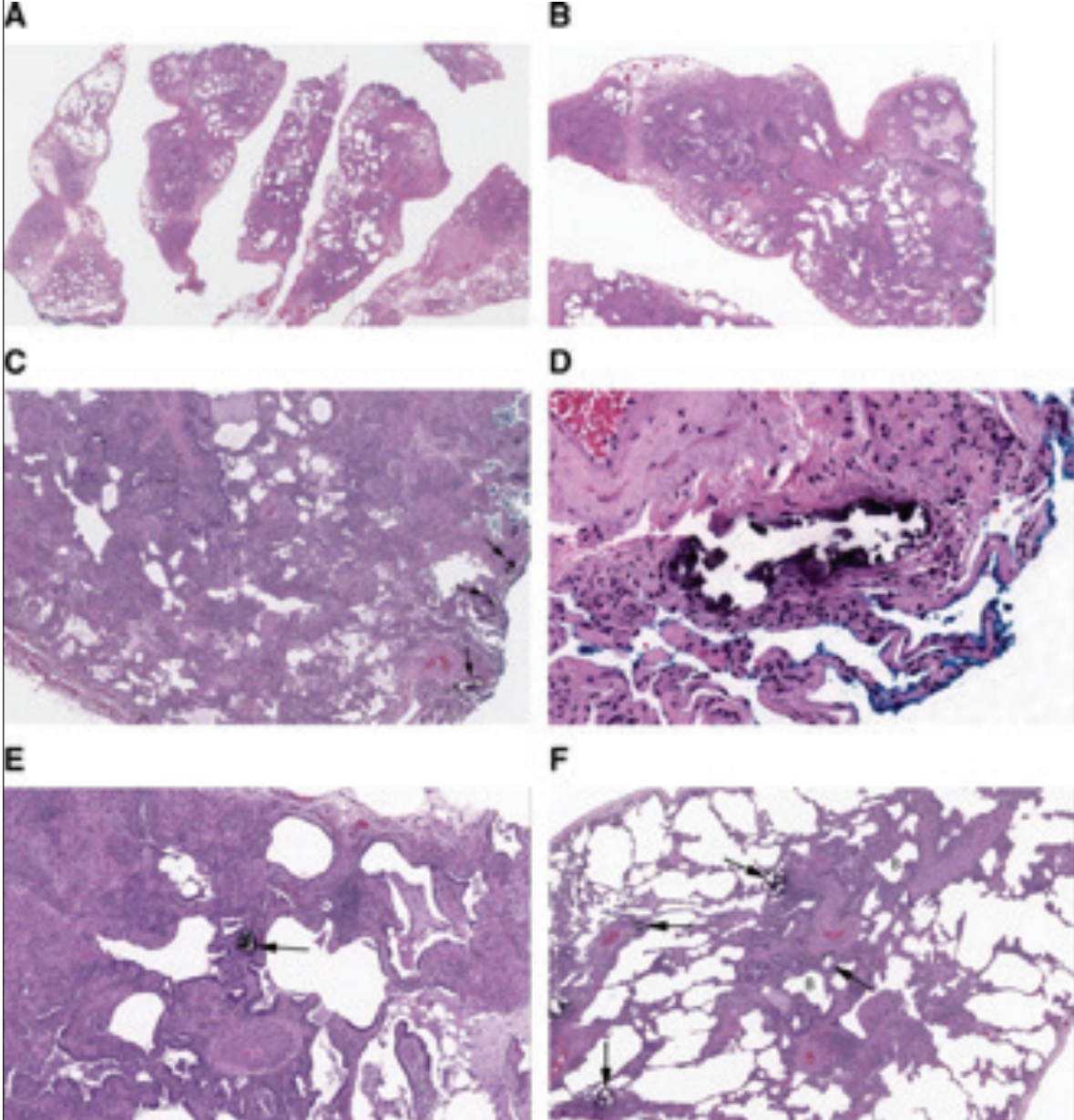


1. Maruziyet tanımlama (örneğin, anketli veya anketsiz klinik geçmiş, HP ile ilişkili potansiyel antijenlere karşı serum IgG testi),
2. Görüntüleme paterni,
3. BAL lenfositoz/histopatolojik bulgular (her biri ilgili bölümlerinde ayrıntılı olarak açıklanmıştır). Her bir alanı karşılayan spesifik özellik-

ler fibrotik ve nonfibrotik HP için farklı olsa da, HP ile tutarlı bir klinik sunuma sahip tüm hastalar için tek bir yaklaşım kullanılır.

Tanı kriterleri, belirli özelliklerin ortak kombinasyonlarıyla ilişkili tanısal güvenilirliği açıkça ifade eden bir Resimde sunulmuştur. Burada İAH tanısını kategorize eden uluslararası bir çalışma grubu tarafından önerilen yaklaşıma benzer bir yaklaşım kullanılmıştır. Tanılar,

Resim 3. Fibrotik HP'li hastanın farklı iki alandan alınmış cerrahi akciğer biyopsi örnekleri. (A) Yapısal distorsiyon ile birlikte yamalı fibrozis (UIP-like). Büyütme, 6x. (B) A'daki örneğin düşük büyütme görünümü (subpleval balpeteği ve yamalı fibrozis. Büyütme,17x. (C) Peribronşiyoler interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve izole schaumann cisimcikleri (sol üst lob). Büyütme, 46x. (D) C'deki izole schaumann cisimcikleri.büyütme,400x. (E) A'daki örneğin başka kesiti. Fibrotik peribronşiyoler interstisyumda izole schaumann cisimciği. Büyütme, 63x. (F) Sağ orta lob biyopsi örneğinde (aynı hasta) nonfibrotik HP'ye daha çok benzeyen, schaumann cisimcikli multinükleer dev hücre içeren peribronşiyoler sellüler kronik İP. Büyütme, 43x. Hematoksilien -eosin boyama.



kesin tanı ( $\geq$  %90 güvenilirlik), yüksek güvenilirlik (%80-89), orta güvenilirlik (%70-79) ve düşük güvenilirlik (%51-69) olarak kategorize edilmiştir.

Hem fibrotik HP hem de nonfibrotik HP tanısı için Şekil 1 ve 2'deki algoritma oluşturulmuştur.

Öncelikli hedef invaziv girişimleri en az oranda kullanarak İAH tanısını koymaktır. Örneğin high confidence HP tanısı koyulan bir hastaya ilave test gereksinimi kalmaz.

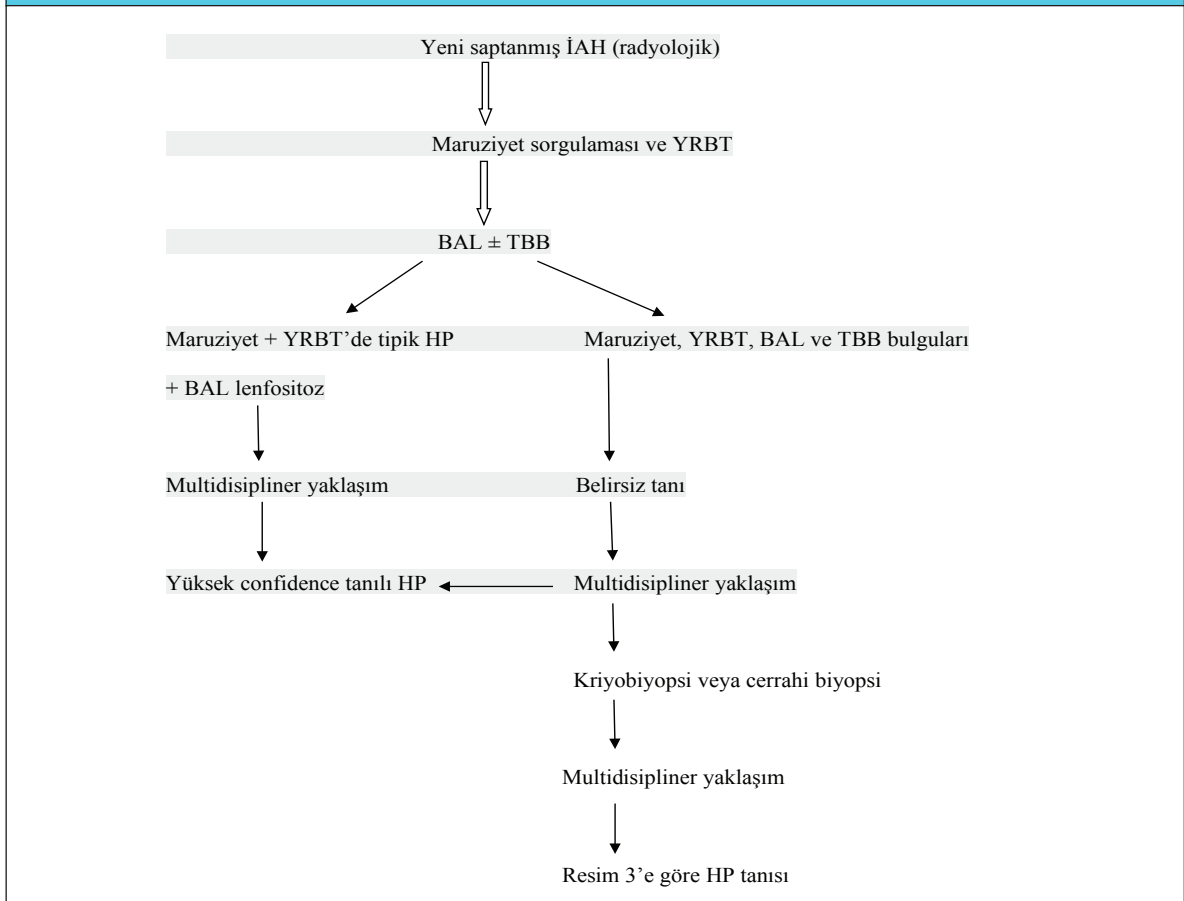
#### Kılavuz Komitesi Önerileri

**Öneri 1:** Ayırıcı tanıda nonfibrotik HP ve fibrotik HP'nin bulunduğu İAH'li hastalarda maruziyetin belirlenmesinde anket kullanıp kullanmama için öneride bulunmamaktadır; kılavuz komitesi bir anketin geliştirilmesini ve validasyonunu önermektedir.

Şekil 4. Görüntüleme, maruziyet değerlendirmesi, BAL lenfositozu ve histopatolojik bulguların birleştirilmesine dayanan hipersensivite pnömonisi. Tüm güven seviyeleri multidisipliner tartışmaya göre belirlenmiştir.

YRBT						
Tipik HP		Olası (compatibl) HP			İndeterminate HP	
Maruziyet öyküsü ve/veya serum IgG testi	Maruziyet +	Maruziyet -	Maruziyet +	Maruziyet-	Maruziyet +	Maruziyet -
BAL yok veya BAL'da lenfositoz yok, biyopsi yok veya İndeterminate patoloji	Orta confidence	Düşük confidence	Düşük confidence	Not excluded	Not excluded	Not excluded
BAL'da lenfositoz, Patoloji yok	Yüksek confidence	Orta confidence	Orta confidence	Düşük confidence	Düşük confidence	Not excluded
BAL'da lenfositoz, indeterminate histopatoloji	Kesin	Yüksek confidence	Orta confidence	Orta confidence	Düşük confidence	Not excluded
Olası HP histopatoloji	Kesin	Yüksek confidence	Yüksek confidence	Orta confidence	Orta confidence	Düşük confidence
Tipik HP histopatoloji	Kesin	Kesin	Kesin	Kesin	Kesin	Yüksek confidence

Şekil 5. Olası HP'nin tanısal algoritması. YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; TBB: Transbronşiyal biyopsi.



**Öneri 2:** Ayırıcı tanıda nonfibrotik ve fibrotik HP'nin bulunduğu İAH'li hastalarda spesifik IgG antikor testi önerilmektedir (çok düşük güven).

**Öneri 3:** Ayırıcı tanıda nonfibrotik ve fibrotik HP'nin bulunduğu İAH'li hastalarda BAL önerilmektedir (çok düşük güven).

**Öneri 4a:** Ayırıcı tanıda nonfibrotik HP'nin bulunduğu İAH'li hastalarda transbronşiyal biyopsi (TBBx) önerilmektedir (çok düşük güven).

**Öneri 4b:** Ayırıcı tanıda fibrotik HP'nin bulunduğu İAH'li hastalarda TBBx önerilmemektedir.

**Öneri 5a:** Ayırıcı tanıda nonfibrotik HP'nin bulunduğu İAH'li hastalarda transbronşiyal kriyobiopsi önerilmektedir.

**Öneri 5b:** Ayırıcı tanıda fibrotik HP'nin bulunduğu İAH'li hastalarda transbronşiyal kriyobiopsi önerilmektedir (çok düşük güven).

**Öneri 6:** Ayırıcı tanıda nonfibrotik ve fibrotik HP'nin bulunduğu İAH'li hastalarda cerrahi akciğer biyopsisi önerilmektedir (alternatif tanı yöntemlerinden sonra) (çok düşük güven).

Komite birkaç konunun araştırılmasının acil olduğunu belirtmiştir:

1. HP'nin patofizyolojisi (genetik yatkınlık, konakçı ve çevresel faktörler)
2. Tanısal yaklaşım (anket validasyonu ve standardizasyonu, BAL lenfosit cut-off değeri, spesifik antikor ve biyobelirteçler, genomik sınıflandırıcılar, yapay zeka)
3. Hastalığın seyri
4. Tedavi yaklaşımı

### Sonuç

Radyolojik olarak İAH saptanan hastalardan klinisyen tarafından ayrıntılı anamnez alınması, maruziyetin ayrıntılı sorgulandığı standardize edilmiş anketlerin yapılması, semptomların başlangıç süresinin sorgulanması istenmelidir. Serum IgG antikor, HP'ye neden olan tetikleyici ajanı belirlemede yardımcı olabilir. BAL'da lenfosit hücre analizi ( $\pm$ TBBx) ile YRBT bulguları birleştirildiğinde kesin tanı konulamaz ise TBBx, kriyobiopsi veya cerrahi akciğer biyopsisi kararı multidisipliner yaklaşımla alınmalıdır.

### KAYNAK

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:36–69.



**Prof. Dr. Ahmet Emin ERBAYCU**

İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

# Malign Plevral Mezotelyoma Yönetimi Kılavuzu 2020

30

## GİRİŞ

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM); insidansı giderek artan nadir ve kötü prognozlu bir tümördür. Multimodel tedavi veya hedefe yönelik tedavi/immünoterapi gibi inovatif ilaçlar üzerindeki son dönem araştırmalar hastalıkla ilgili yeni umutları yeşertmiştir. Optimal tedavi halen iyi tanımlanmamıştır.

The European Respiratory Society (ERS)/European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)/European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) çalışma grupları 2009 ERS/ESTS Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) Kılavuzunu 2009-2018 literatürünü gözden geçirerek güncellemiştir (1,2).

## EPİDEMİYOLOJİ

Dünya nüfusunun büyük bölümünde, özellikle hala asbest kullanan Doğu Avrupa, Asya, Güney Amerika ve çoğu Afrika ülkeleri gibi yerlerde MPM insidansı ve/veya mortalitesiyle ilgili veri eksikliği belirlenmiştir. Ülkeler arasında ciddi farklılıklar söz konusudur. Batı Avrupa'da 2020 yılında insidansın zirve yapacağı tahmin edilmiştir.

## ETYOLOJİ

Eski kılavuz bilgileri geçerli olup; asbest maruziyeti ve mezotelyoma oluşumu arasında doz-cevap ilişkisi vardır, risk oluşturmayan bir kümülatif maruziyet eşik değeri halen tanımlanmamıştır, asbeste maruziyet sonrası ortalama latent süre 40 (15-67) yıldır.

Erionit, floro-edenit gibi diğer uzun-ince mineraller de Türkiye, ABD ve Meksika'da etyolojide rol oynayabilir. Refrakter seramik lifler MPM oluşumu ile ilişkili görünmemiştir.

Genetik yatkınlık olası bulunmuştur. BRCA1-ilişkili protein (BAP)-1 gen hattında mutasyon tespit edilmiştir. İyonize radyasyon da bir risk faktörüdür.

## TEŞHİS

Klinik değerlendirme için eski kılavuz önerileri geçerlidir. İntravenöz kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi MPM şüpheli hastalarda ilk değerlendirme aracıdır. PET-CT de teşhise katkıda bulunur.

Teşhisi olmayan plevral sıvıda, MPM şüphesi de varsa torakoskopik biyopsiler altın standarttır. Görüntüleme eşliğinde iğne biyopsisi özellikle sıvı olmadan plevral kalınlaşma söz konusuysa yüksek tanı değerine sahiptir. Torasik ultrasonografi plevral biyopsiler için yol göstericidir.

Kapalı-kör iğne biyopsisinin (Abrams) malignitelerde duyarlılığı %27-60 iken, MPM'de daha düşüktür.

Video yardımcı torasik cerrahi ve medikal torakoskopi hem patolojik teşhisi sağlamakta hem de semptomatik plevral sıvının tahliyesi ve plöredez imkanı sunmaktadır. Ayrıca, hastalığın evrelemesi için de yardımcıdır (Şekil 1).

## PATOLOJİ

Teşhis uygun doku örneğinde histolojik incelemeye dayanır. Dünya Sağlık Örgütü histolojik sınıflaması en son 2015 yılında güncellenmiştir. İmmünohistokimyasal inceleme çeşitli antikor setlerini kullanarak farklı MPM alt tiplerini plevral metastazlardan veya diğer malignitelerden yüksek tanılabilirlikle ayırt etmeyi mümkün kılmaktadır (1).

## EVRELEME

Evreleme, IASLC mezotelyoma evreleme proje uzmanları tarafından cerrahi ve cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edilmiş 3.500'ün üzerinde hastanın prospektif verisi ile güncellenmiştir (3).

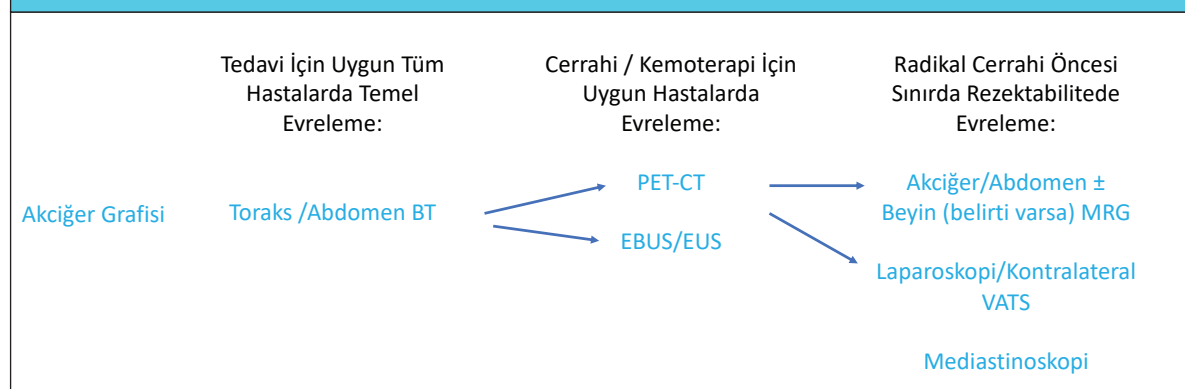
T1a (paryetal plevra) ve T1b (viseral plevra) T1 grubunda birleştirilmiştir. Plevral tümör kalınlığının mutlak ölçümü sağkalım ile ilişkilidir. Plevral kalınlaşma T durumu ve nodal pozitiflik ile ilişkilidir. N0, N1 ve N2 klinik evreleri arasında sağkalım farklılığı bulunmamıştır. EBUS veya mediastinoskopi ile invaziv mediastinal nodal evreleme hastalığın evrelemesinde yardımcı olabilse de klinisyenler tüm lenf nodlarına, mediasten dışı, peridyafragmatik veya interkostal alanlara ulaşımın mümkün olmayabileceğini unutmamalıdır. Okült uzak metastaz varlığının dışlanması radikal tedavi düşünülen durumlarda önemlidir (1,4).

Nodal hastalıkta EBUS'un duyarlılık ve negatif prediktif değer açısından mediastinoskopiye üstün olduğu belirlenmiştir. Mediastinoskopi ile ulaşılamayan istasyonlar için EBUS'un ek katkısı %26 oranındadır (1,5).

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Hücre tipi bir prognostik belirteçtir. Nitekim epiteloid tümörler diğerlerine göre daha iyi sağkalıma sahiptir. Kötü performans durumu, anemi, lökositoz ve trombositoz da tedavi seçimini etkileyen faktörlerdir. EORTC, CALGB, Promise ve Brims skoru gibi prognostik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ancak geçerlilikleri konusunda araştırmalara ihtiyaç vardır (1).

Şekil 1. Malign plevral mezotelyomada evreleme algoritması.



**TEDAVİ**

**Semptomatik MPM’de parsiyel plörektomi talk plöredez ile karşılaştırıldığında palyatif prosedür olarak uygulanmalı mıdır?**

Bir randomize kontrollü çalışmada (MesoVATS) bu iki uygulama arasında bir yıllık sağkalım açısından fark bulunmamıştır. VATS parsiyel plörektomide cerrahi komplikasyonlar daha sık ve hastanede yatış süresi daha uzundur (6). Nüks eden bir MPM efüzyonunu kontrol altında tutmaya yönelik torakoskopi ile talk pudraj uygulaması, akciğeri ekspansen olan hastalarda plöredezi elde etmek için ilk seçenektir. Kimyasal plöredez veya indwelling kataterden yararlanmayan ve cerrahi için uygun olan semptomatik hastalarda palyatif VATS parsiyel plörektomi önerilir.

**MPM’de radikal cerrahi uygulanmalı mıdır?**

MPM’de radikal cerrahi plevra, akciğer, perikard ve diyafragmanın en blok rezeksiyonunu kapsayacak şekilde ekstraplevral pnömonektomi (EPP) ve sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu yoluyla başarılabilir. Ya da genişletilmiş plörektomi/dekortikasyon (P/D) ve sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanır. Cerrahi, dikkatli seçilmiş hastalarda tercih edilebilir. Genellikle tercih EPP’den ziyade genişletilmiş plörektomi/dekortikasyon olabilir (Şekil 2).

**MPM’de ağrı palyasyonu için radyoterapi kullanılmalı mıdır?**

Randomize kontrollü çalışmalarda palyatif radyoterapi için kanıt bulunmamaktadır. Normal

yapıların lokal infiltrasyonu nedeniyle ağrılı hastalık bölgelerine sahip hastalarda ağrı kontrolü için önerilmiştir.

**MPM’de girişim yapılan bölgeye metastaz önleyici radyoterapi yapılmalı mıdır?**

Koruyucu dren yeri radyoterapisi uygulamasıyla ilgili bilgiler çelişkilidir. Rutin klinik bakımda önerilmemektedir.

**MPM’de adjuvan post-operatif radyoterapi uygulanmalı mıdır?**

Plörektomi ± dekortikasyon veya EPP sonrası radyoterapi sadece klinik araştırmalarda kullanılmalıdır.

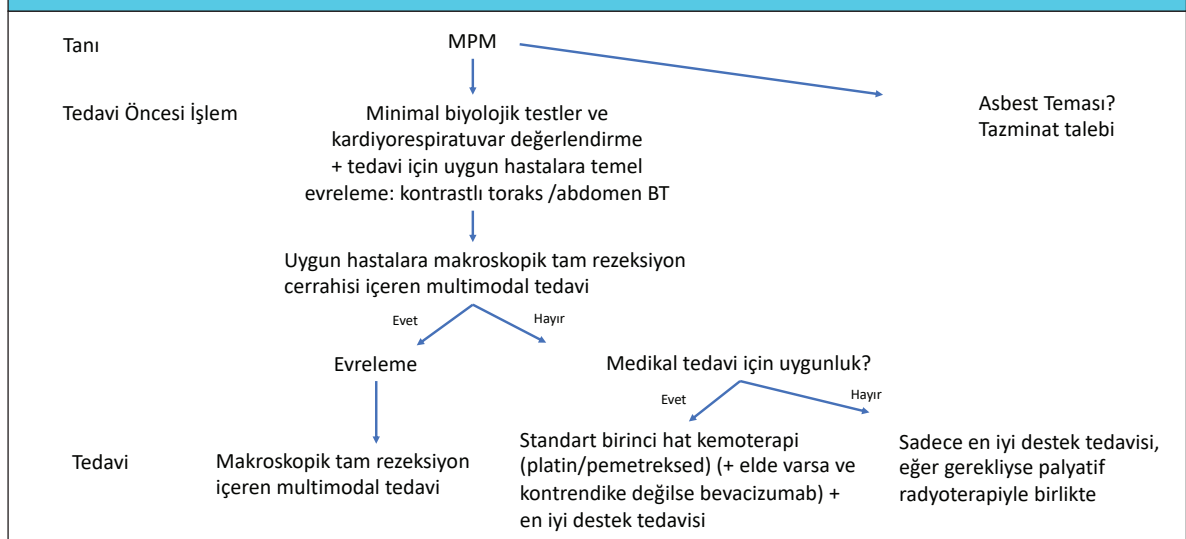
**MPM’de birinci hat platin ve pemetreksed kombinasyon kemoterapisi kullanılmalı mıdır?**

2009’dan bu yana yeni bir ilaç doğrulanmamıştır. İyi performans durumuna sahip (ECOG: 0-2) hastalarda platin ve pemetreksed (folik asit ve vitamin B12 desteğiyle) kombinasyonu birinci hat kemoterapide önerilmiştir. Kemoterapi geciktirilmemeli ve fonksiyonel klinik bulgular (klinik kötüleşme) öncesi başlatılmalıdır.

**MPM’li hastalarda bevacizumab veya diğer hedefe yönelik tedaviler birinci hat kemoterapiye eklenmeli midir?**

Bir önceki kılavuzdan bu yana esas olarak anti-anjiyogenik ilaçlar ve diğer büyüme faktör inhibitörleri olmak üzere bir çok ajan değerlendirilmiştir. Uygun hastalarda birinci hat cisplatin/pemetreksed kombinasyonuna bevacizumab eklenmesi önerilmiştir.

**Şekil 1. Malign plevral mezotelyomada evreleme algoritması.**





**Birinci hat kemoterapinin başarısız olduğu MPM'li hastalarda immünoterapi uygulanmalı mıdır?**

Yeni immünoterapiler test edilmiş ve halen birkaç çalışma devam etmektedir. Birinci hat kemoterapi ve anti-PD-1 veya anti-PD-L1 kombinasyonu ümit vermektedir.

**MPM'de sistemik tedavinin etkinliği hangi kriterlerle belirlenmelidir?**

Klinik kriterler (semptom kontrolü, yaşam kalitesi), görüntüleme bulguları (tomografi ve PET-BT) ve sağkalım kriterleri (progresyona kadar geçen süre, genel sağkalım) kullanılmaktadır.

**MPM'de bir multimodal (birden fazla tedavi içeren) tedavi yaklaşımı uygulanmalı mıdır?**

Yan etki riskindeki muhtemel artış ve etkinlikleri hakkındaki yetersiz kanıt durumu nedeniyle rutin klinik pratikte önerilmemektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900953.
2. Theresa A. Gelzins. The 2019 ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines on the management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Cardiothor Vasc Anesthesia* 2020; 1-11. Doi. 10.1053/j.jvca.2020.07.017
3. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1631-9.
4. Pass H, Giroux D, Kennedy C, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: improving staging of a rare disease through international participation. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2082-8.
5. Chamberlain MH, Fareed K, Nakas A, Ucar AEM, Waller DA. Video-assisted cervical thoracoscopy: a novel approach for diagnosis, staging and pleurodesis of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 200-3.
6. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1118-27.



**Doç. Dr. Nagehan DURMUŞ**

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

# Gebe Hastada Pulmoner Emboli Yönetimi

**G**ebeliğe bağlı hiperkoagülopati nedeniyle, venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski gebe olmayan popülasyona göre 5-10 kat artmaktadır. Pulmoner emboli (PE) gebelikte önde gelen ölüm nedenlerinden biri olup, tahmini mortalite oranı %20'ye varabilmektedir. Antikoagülan tedavi verildiğinde ise bu oran %2'ye kadar düşebilmektedir. VTE riski gebelik boyunca artmakta ve post-partum dönemde pik yapmaktadır. Dolayısıyla erken ve doğru tanı, gebelikte PE nedenli morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemlidir.

Taşikardi, takipne, desatürasyon, dispne ve plöretik ağrı gibi PE semptomları, gebeliğin normal fizyolojik değişikliklerini taklit eder. Bu durum gebe olmayan popülasyona göre, gebelerde tanı koyma güçlüğüne artırır. Wells ve Geneva skorlaması gibi klinik tahmin araçları, gebe olmayan hastalarda PE şüphesi varlığında tanıda kullanılmaktadır. Ancak her iki skorlama sistemi oluşturulurken gebeler dışlanmıştır. Gebe popülasyonda Wells skorlamasının kullanımına yönelik veri sınırlıdır. Bu hastalarda skorlama için hesaplanan duyarlılık %40.7, özgüllük %81.5, pozitif öngörücü değer %44.0, negatif öngörücü değer ise %79.4'dür. Wells skorlaması duyarlılığı gebe olmayanlara göre, gebelerde belirgin oranda düşük iken (%63.8'e karşın %79.3), özgüllük üst sınıra yakındır (%48.8'e karşın %90.0). Modifiye Wells skorlaması için-

se, tek başına kullanıldığında duyarlılık %23.5, özgüllük %100 olarak bildirilmiştir. Buna karşın D-dimer ile kombine edildiğinde sensitivitenin %100'e ulaştığı, spesifitenin ise %73.8'e düştüğü saptanmıştır. Revize Geneva skorlaması için gebe ve gebe olmayanlarda duyarlılık %62.9'a karşın %74.0, özgüllük %59.2'e karşın %35.0, pozitif öngörücü değer %35.4'e karşın %6.0 ve negatif öngörücü değer %81.8'e karşın %96.0 bulunmuştur. Yapılan bir prospektif çalışmada gebe hastalar revize Geneva skorlaması ile değerlendirilmiş ve bir tanısal yolak oluşturulmuştur. Eğer klinik pretest olasılık düşük/orta ve D-dimer testi negatifse görüntüleme yapılmamıştır. Üç aylık izlem döneminde bu şekilde PE dışlanan hastaların hiçbirinde VTE gelişmediği görülmüştür. Bir diğer prospektif çalışmada da, üç klinik öngörü kriterini içeren gebeliğe uyarlanmış YEARS algoritması (derin ven trombozu klinik bulguları, hemoptizi ve PE en olası tanı), D-dimer testi ve alt ekstremitte ultrasonografisi (US) ile birlikte kullanılmıştır. VTE olan hastaların %94'ünde en az bir veya daha fazla YEARS kriteri olduğu ve başlangıçta görüntüleme yapılmadan PE tanısı dışlanan hastaların bir tanesinde, üç aylık izlemde popliteal derin ven trombozu (DVT) geliştiği, PE'nin ise hiçbir hastada gelişmediği saptanmıştır.

Farklı alanlar tarafından oluşturulmuş yedi uluslar arası rehberde gebelikte PE yönetimine yer verilmekte ve tanı için bir klinik yolak önerilmektedir (Tablo 1). European Society of Cardiology (ESC) 2019 akut pulmoner embolinin tanısı ve yönetimi rehberinde yer alan yaklaşım ise Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu rehberlerden sadece ESC kılavuzunda klinik tahmin araçlarının kullanılması önerilmektedir. Diğer rehberlerde pretest skorlamaların tavsiye edilmeme nedeni olarak; bu skorlamalar oluşturulurken gebe hastaların dışlanmış olmasının yanında, Wells ve revize Geneva kriterlerinin gebelikte geçerliliği için yeterli prospektif veri olmayışı gerekçe gösterilmektedir. Birçok kılavuzda gebelikte PE gelişimi için risk faktörleri: Önceki VTE, 35 yaş üstü olmak, vücut kitle indeksinin > 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması, multiparite, komorbiditeler, in-vitro fertilizasyon, pre-eklampsi, post-partum hemoraji ve immobilité olarak sıralanmaktadır. ESC dışındaki rehberlerde bu risklerin varlığına göre bir risk düzeyi belirlenmesi genelde önerilmekle birlikte, yöntem ve nasıl derecelendirileceği açık değildir.

### D-Dimer Testi

Genel popülasyonda normal D-dimer konsantrasyonu, düşük risk pretest olasılıkla birlikte PE tanısını güvenle dışlamada kullanılabilir. Gebelikte ise hiperkoagülopati nedeniyle D-dimer düzeyleri gebelik boyunca sürekli artmakta ve üçüncü trimesterde gebe kadınların yaklaşık ¼'ünde yüksek hale gelmektedir. Buna karşın birinci trimesterde kadınların %85'inde D-dimer kon-

santrasyonları normaldir. Trimestere göre farklı cut-off değerlerin alınmasını öneren çalışmalar olmakla birlikte; bu konuda bir standardizasyon yoktur. D-dimer testinin kullanılması ESC ve Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH) rehberlerinde önerilmektedir. Gerekçe olarak birçok gebe hastada zaten D-dimer düzeyinin yüksek olduğu ve normal sonucun PE tanısını güvenle dışlayabileceği ifade edilmektedir. Bu öneri ESC kılavuzuna göre, yüksek pretest olasılığı olmayan hastalar için geçerlidir.

### Görüntüleme Yöntemleri

Modern görüntüleme yöntemleri ile maternal ve fetal radyasyon maruziyeti düşüktür ve tahmini radyasyon dozları Tablo 2'de gösterilmiştir. Fetüste komplikasyon gelişimi için eşik değer 50-100 mSv olup, sintigrafi ve Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA) için bu değerler altında radyasyon dozu söz konusudur. Geçmişte BTPA'nın meme dokusuna yüksek radyasyon maruziyetine neden olduğu bildirilmiştir. Gelişen teknoloji ile görüntü kalitesi bozulmadan radyasyon dozunu 3-4 mGy'e kadar düşürmek mümkün hale gelmiştir. Dolayısıyla, modern yöntemlerle maternal kanser riskinin ihmal edilebilecek düzeyde olduğu ve bu sebeple BTPA ile görüntülemeyen kaçınmanın kanıtla dayalı olmadığı ifade edilmektedir. Retrospektif serilerde gebelerde PE tanısını dışlamada, normal perfüzyon sintigrafisi ve negatif BTPA eşit düzeyde güvenilir görülmektedir. Özellikle gebeliğin geç dönemleri için sorun olan yetersiz sonuçlar her iki görüntülemeye de benzer oranlarda bulunmuştur.

Ventilasyon/perfüzyon SPECT düşük maternal ve fetal radyasyon maruziyeti ile ilişkilidir ve gebelikte PE tanısı için ümit vericidir. Ancak geniş ölçekte kullanımı ve tanısal algoritmalara dahil edilebilmesi için daha ileri incelemelere gereksinim vardır. Magnetik rezonans anjiyografide kullanılan kontrast madde olan gadolinium'un fetüs üzerine uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Gebe olmayan hastalarda da teknik olarak yetersiz görüntüleme ve sonuç oranı yüksek olduğundan, şu anda gebelerde PE tanısında ve dışlanmasında kullanımı önerilmemektedir.

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi ile fetüs için yüksek radyasyon maruziyeti (2.2-3.7 mSv) söz konusu olduğundan kullanılmamalıdır.

Tablo 1. Farklı Rehberlere göre gebelikte pulmoner emboli tanısına yönelik algoritmalar.

	<b>Yüksek riskli hasta</b>	<b>Yüksek riskli değil</b>
<b>Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis and the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (ASTH-SOMANZ)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Akciğer grafisi ile başla.</li> <li>2. Grafi normalse sintigrafi, anormalse BTPA* iste.</li> <li>3. BTPA veya sintigrafi pozitifse tedavi ver. Negatifse incelemeyi sonlandır, PE<sup>+</sup> yi dışla.</li> <li>4. İlk test olarak sintigrafi tanı koydurucu değilse, BTPA yap. Eğer BTPA pozitifse tedavi ver. Negatifse PE<sup>+</sup>yi dışla ve incelemeyi sonlandır. Eğer bu BTPA tanı koydurucu değilse, alt ekstremité US<sup>†</sup> iste.</li> <li>5. Eğer akciğer grafisinden sonraki ilk test BTPA ve tanı koydurucu değilse, alt ekstremité US iste.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Değerlendirmeye yüksek riskli hasta adım 1-2 ile başla.</li> <li>2. BTPA veya sintigrafi pozitifse tedavi ver. Negatifse incelemeyi sonlandır, PE<sup>+</sup>yi dışla.</li> </ol> <p>Sintigrafi tanı koydurucu değilse, BTPA ile PE değerlendirmesine devam et.</p>
<b>American Thoracic Society and Society of Thoracic Radiology (ATS-STR)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Görüntümeden önce ampirik tedavi ile değerlendirmeye başla.</li> <li>2. Bacak semptomları olan hastaya alt ekstremité US'u yap.</li> <li>3. Alt ekstremité US'u pozitifse hastayı tedavi et ve incelemeyi sonlandır. Negatifse veya bacak semptomları yoksa, akciğer grafisi iste.</li> <li>4. Akciğer grafisi normalse sintigrafi, anormalse BTPA ile devam et.</li> <li>5. BTPA veya sintigrafi pozitifse tedavi ver. Negatifse incelemeyi sonlandır, PE<sup>+</sup> yi dışla.</li> <li>6. İlk test olarak sintigrafi tanı koydurucu değilse, BTPA yap. Eğer BTPA pozitifse tedavi ver. Negatifse PE<sup>+</sup>yi dışla ve incelemeyi sonlandır. Eğer bu BTPA tanı koydurucu değilse, tekrar BTPA veya alt ekstremité US iste.</li> <li>7. Eğer akciğer grafisinden sonraki ilk test BTPA ve tanı koydurucu değilse, tekrar BTPA veya alt ekstremité US iste.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Yüksek riskli hasta adım 2'den itibaren uygula.</li> </ol>
<b>European Association of Nuclear Medicine (EANM)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Değerlendirmeye akciğer sintigrafisi ile başla.</li> <li>2. Sintigrafi pozitifse tedavi ver, incelemeyi sonlandır. Negatifse, değerlendirmeyi sonlandır ve PE<sup>+</sup>yi dışla.</li> </ol> <p>Belirsiz sonuçlu sintigrafi için, incelemeye BTPA ile devam et.</p>	
<b>Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ampirik tedavi ile değerlendirmeye başla.</li> <li>2. D-dimer ölçümü yap.</li> <li>3. D-dimer negatifse değerlendirmeyi sonlandır ve PE<sup>+</sup>yi dışla. D-dimer pozitifse bacak semptomları varlığından bağımsız olarak tüm hastalarda alt ekstremité US ile devam et.</li> <li>4. Alt ekstremité US pozitifse tedavi ver, değerlendirmeyi sonlandır. Negatifse akciğer grafisi iste.</li> <li>5. Akciğer grafisi normalse sintigrafi, anormalse BTPA ile devam et.</li> <li>6. BTPA veya sintigrafi pozitifse değerlendirmeyi sonlandır, tedavi ver. Negatifse incelemeyi sonlandır, PE<sup>+</sup>yi dışla.</li> <li>7. İlk test olarak sintigrafi tanı koydurucu değilse, BTPA yap.</li> <li>8. Eğer ilk test BTPA ve tanı koydurucu değilse, sintigrafi yap.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Yüksek riskli hasta adım 2'den itibaren uygula.</li> </ol>

Tablo 1. Farklı Rehberlere göre gebelikte pulmoner emboli tanısına yönelik algoritmalar (devamı).

	<b>Yüksek riskli hasta</b>	<b>Yüksek riskli değil</b>
<b>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Görüntülemeye önce ampirik tedavi ile değerlendirmeye başla.</li> <li>2. Bacak semptomları olan hastaya alt ekstremitte US yap.</li> <li>3. Alt ekstremitte US'Si pozitifse hastayı tedavi et ve incelemeyi sonlandır. Negatifse veya bacak semptomları yoksa, akciğer grafisi iste.</li> <li>4. Akciğer grafisi normalse sintigrafi, anormalse BTPA ile devam et.</li> <li>5. BTPA veya sintigrafi pozitifse tedavi ver. Negatifse incelemeyi sonlandır, PE'yi dışla.</li> <li>6. BTPA veya sintigrafi tanı koydurucu değilse, daha ileri incelemeler ile devam et.</li> </ol>	Yüksek riskli hasta adım 1-5 uygula.
<b>Society of Obstetricians and Gynaecologists (SOGC)</b>	<p><b>Düşük risk olmayan hasta</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bacak semptomları varlığından bağımsız olarak tüm hastalara alt ekstremitte US uygulayarak, değerlendirmeye başla.</li> <li>2. Alt ekstremitte US pozitifse tedavi et ve incelemeyi sonlandır. Negatifse, akciğer sintigrafisi yap.</li> <li>3. Sintigrafi pozitifse tedavi ver, değerlendirmeyi sonlandır. Negatifse incelemeyi sonlandır ve PE'yi dışla.</li> <li>4. Sintigrafi sonucu belirsiz ise BTPA ile devam et.</li> <li>5. BTPA pozitifse tedavi ver, değerlendirmeyi sonlandır. Negatifse incelemeyi sonlandır ve PE'yi dışla.</li> </ol> <p>BTPA sonucu belirsiz ise, seri alt ekstremitte US veya sintigrafi ile incelemeye devam et.</p>	<p><b>Düşük riskli hasta</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Düşük risk olmayan hasta adım 1-3 uygula.</li> <li>2. Sintigrafi sonucu belirsiz ise, seri alt ekstremitte US ile incelemeye devam et.</li> </ol>

\*: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, †: Pulmoner emboli, ‡: Ultrason (1 no.lu kaynaktan alıntı yapılmıştır.)

## Tedavi

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), varfarin ve yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçların aksine plasentadan geçmez. Dolayısıyla, fetal hemoraji ve teratojenite riski oluşturmaz. Unfraksiyone heparin (UFH) de gebelikte güvenli olmakla birlikte, DMAH'lerin farmakokinetik özellikleri daha tahmin edilebilir ve risk profili daha olumludur. Gebelikte PE tedavisi için DMAH'lerin optimal dozunu değerlendiren randomize kontrollü çalışma yoktur. Veriler, erken gebelik ağırlığına göre günde bir veya iki doz olacak şekilde gebe olmayan hastalarla benzer şekilde doz ayarlamasının uygun olduğu yönündedir.

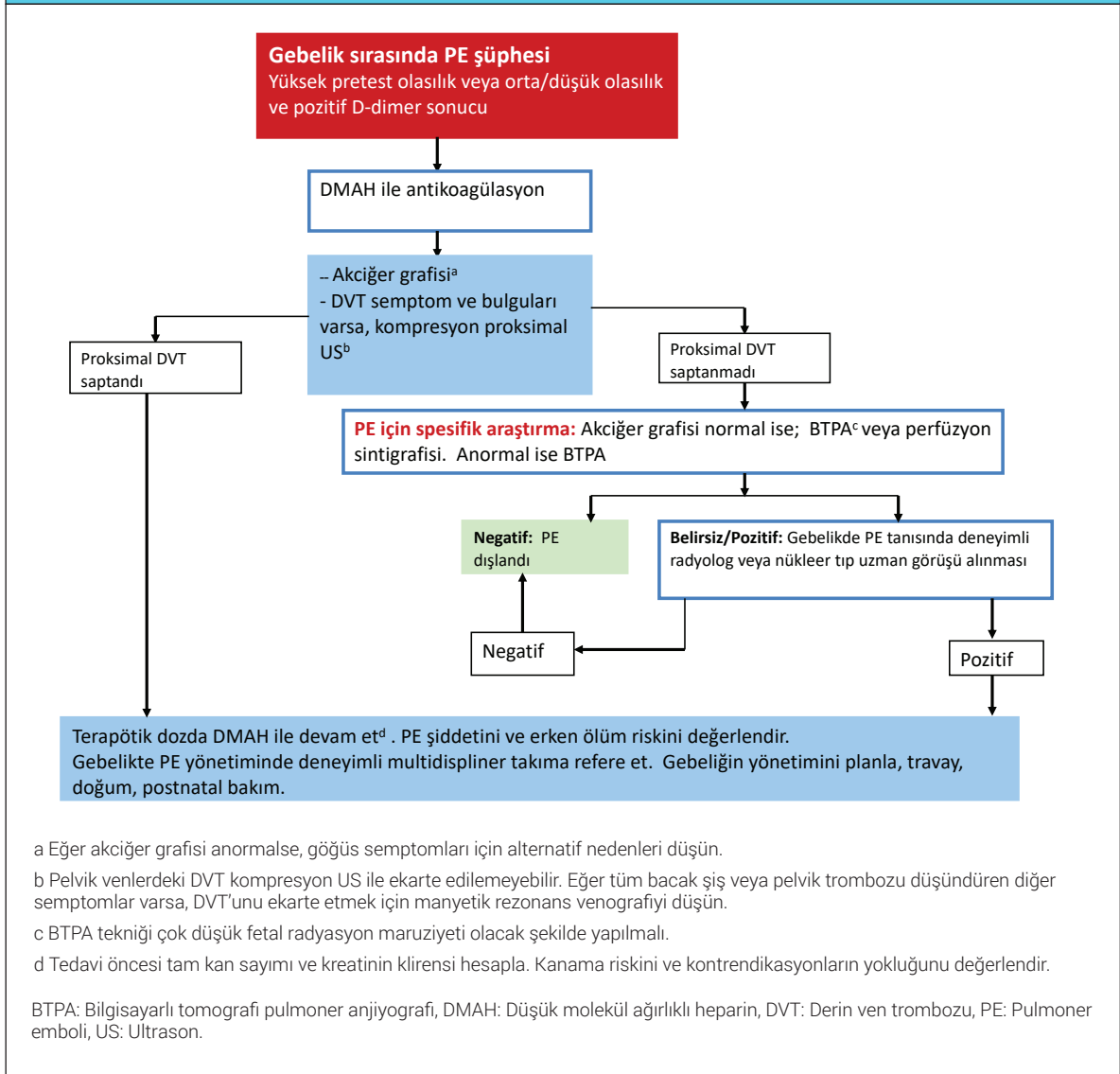
UFH kullanımı, heparinin indüklediği trombositopeni ve osteoporoz ile ilişkilidir. Kemik kaybında artış ve DMAH arasındaki ilişki ise halen belirsizdir. Yakın zamanda yapılan bir gözlemsel kohort çalışmada, doğumdan dört-yedi yıl sonrasına kadar yapılan takipte, gebelikte uzun süre DMAH tedavisi alan kadınlarla kontrol grubunun kemik mineral dansitesi benzer bulunmuş ve osteoporoz veya osteoporotik fraktür gelişimi saptanmamıştır.

Fondaparinux ile tedavide minor plasental geçiş gösterilmiştir. DMAH'ye alerji veya kullanımı ile yan etki gelişimi söz konusuysa tedavide düşünülebilir. Vitamin K antagonistleri bilindiği üzere plasentadan geçer ve gebelikte kontrendikedir. İlk trimesterde embriyopati, üçüncü trimesterde fetal ve neonatal hemoraji, ablasyo plasenta ve fetüste santral sinir sistemi gelişim anomalilerine neden olabilirler. YOAK'ların da gebe hastada kullanımı kontrendikedir.

## Anti-Faktör X Aktivitesi İzlemi Yapılmalı mıdır?

DMAH tedavisi alan gebe hastaların çoğunda, doz ayarlaması için seri plazma anti-Faktör X aktivitesi ölçümü yapılmasının klinik faydası olup olmadığı belirsizdir. DMAH'nın öngörülebilir farmakokinetik profili olduğu, optimal faktör düzeyleri konusunda veri olmadığı ve ölçümün kendisinin de kısıtlılıklar içerdiği akıld tutulmalıdır. Ancak rekürren VTE, renal yetmezlik ve anormal vücut ağırlığı gibi spesifik yüksek riskli durumlar için monitörizasyon düşünülmesi önerilmektedir.

Şekil 1. Gebelik sırasında ve post-partum altı haftaya kadar, pulmoner emboli şüphesinde tanısal yaklaşım ve yönetim (2019 ESC Akut Pulmoner Embolinin Tanısı ve Yönetimi Rehberinden alınmıştır.)



Tablo 2. Pulmoner emboli tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin tahmini radyasyon dozları.

Test	Tahmini fetal radyasyon maruziyeti (mGy)	Meme dokusuna tahmini maternal radyasyon maruziyeti (mGy)
Akciğer grafisi	< 0.01	< 0.01
Teknesyum-99m etiketli albumin akciğer perfüzyon sintigrafisi		
Düşük doz: 40MBq	0.02-0.20	0.16-0.50
Yüksek doz: 200MBq	0.20-0.60	1.20
Akciğer ventilasyon sintigrafisi	0.10-0.30	< 0.01
Bilgisayarlı tomografi anjiyografi	0.05-0.50	3-10

mGy: milligray, MBq: megabecquerel. 2019 ESC Akut Pulmoner Embolinin Tanısı ve Yönetimi Rehberinden alınmıştır.

## Travay ve Doğumun Yönetimi

Travay ve doğumun yönetimi multidisipliner ekip çalışması gerektirir. Antikoagülan tedavi altındaki gebe kadında bölgesel anestezi sonrası spinal hematoma gelişme insidansı bilinmemektedir. Eğer terapötik dozda DMAH alan hastada bölgesel analjezi uygulanacaksa, spinal veya epidural kateter yerleştirilmesinden önce, son DMAH dozu uygulanmasından itibaren en az 24 saat geçmelidir. Yüksek riskli durumlarda (örneğin; yakın zamanda geçirilmiş PE varlığı) doğumdan en az 36 saat önce DMAH'nin UFH ile değiştirilmesi önerilir. UFH infüzyonu doğumdan dört-altı saat önce sonlandırılmalı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal olmalıdır. Post-partum tekrar DMAH başlamak için optimal zaman konusunda veriler sınırlıdır. Doğumun şekli, trombotik risk ve kanama risklerinin, multidisipliner ekip tarafından değerlendirilerek karar verilmesi önerilmektedir.

Epidural kateter çıkarıldıktan en az dört saat sonrasına kadar DMAH uygulanmamalıdır. DMAH dozu ve zamanlaması için, epidural kateter yerleştirme işleminin ne kadar travmatik olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Antikoagülan tedavi doğumdan en az altı hafta sonrasına kadar ve minimum tedavi süresi en az üç ay olacak şekilde verilmelidir. Varfarin ve DMAH emziren anneye verilebilir, YOAK'ların kullanımı ise önerilmektedir.

## Gebelikte Yüksek-Risk PE

Yüksek risk, hayatı tehdit edici PE gebelikte nadir ancak potansiyel yıkıcı bir olaydır. Yakın zamanda yayınlanan bir sistematik derlemede gebelik süresinde veya post-partum dönemde ciddi PE geçiren, trombolizis, trombektomi ve/veya ECMO ile tedavi edilen 127 olgu incelenmiştir. Yüksek ve orta-yüksek riskli olguların %23'ünde kardiyak arrest gelişmiş olup, trombolizis ve cerrahi trombektomi sonrası hayatta kalma oranları

sırasıyla %94 ve %86 olarak saptanmıştır. Trombolizis sonrası major kanama gebelik sırasında %18, post-partum dönemde ise %58 oranında görülmüştür. Fetal ölüm ise, trombolizisten sonra %12, trombektomiden sonra ise %20'sinde izlenmiştir.

Hayatı tehdit edici PE olmadıkça peri-partum dönemde trombolitik tedavi verilmemelidir. Yüksek-risk PE'nin akut tedavisinde tipik olarak UFH kullanılır.

Vena kava filtreleri için kullanım endikasyonları gebe olmayan hastalar ile benzerdir. Ancak bu prosedürün gebelikte kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır ve işleme bağlı risk düzeyinde gebelik döneminde artış söz konusu olabilir.

## Gebelikte PE Yönetimine İlişkin Kanıt Yetersizliği Olan Durumlar

Tanısal algoritmada yer alan radyolojik görüntüleme yöntemleri ve düşük radyasyon dozlarının güçlü prospektif kohort çalışmaları ile test edilmesi gereklidir. Tedavide optimal DMAH dozu ve rejimine yönelik tartışmalar devam etmektedir. YOAK'ların gebelikte kullanımı uygun değildir. Bununla birlikte, uyarılara rağmen bu ilaçlara bir maruziyet söz konusu olduysa, risk ve komplikasyonları daha iyi değerlendirebilmek için fetüs üzerindeki herhangi bir olası etki kayıt altına alınmalıdır.

Azaltılmış doz trombolizis ve kateter-aracılı reperfüzyon yöntemlerinin klinik yararlarının, orta-yüksek risk PE hastalarında prospektif randomize çalışmalarla değerlendirilmesi gereklidir. Akut yüksek-risk PE hastalarının yönetiminde ECMO uygulaması, prospektif kohort çalışmalardan gelecek ek kanıtlarla destek beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Cohen SL, Feizullayeva C, McCandlish JA, et al. Comparison of international societal guidelines for the diagnosis of suspected pulmonary embolism during pregnancy. *Lancet Haematol* 2020; 7: 247-58.
2. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: A multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018; 169: 766-73.
3. Van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019; 380: 1139-49.
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2019; 54: 1901647 [https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019].
5. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, Laitinen L, Tiitinen A, Kaaja R. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res* 2016; 143: 122-6.
6. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: A systematic review. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1942-50.



Doç. Dr. Sami DENİZ

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

## KOAH'da Pulmoner Hipertansiyona Yaklaşım

40

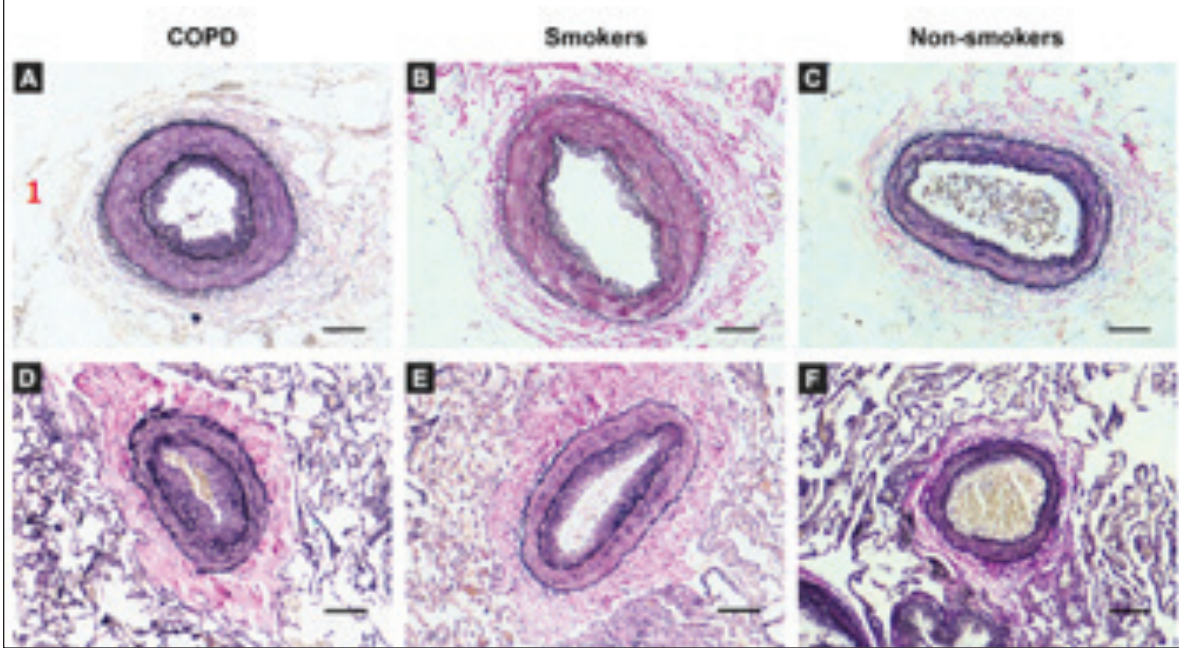
Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'ın, günümüzde üçüncü ölüm nedeni olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyada mortalite ve kronik morbiditenin majör nedenidir ve çoğu hasta KOAH'dan veya onun komplikasyonlarından dolayı erkenden ölmektedir. Önemli yandaş hastalıklar da KOAH'da mortalite ve morbiditede etkili olmaktadır (1). Komorbid hastalıklardan birisi de pulmoner hipertansiyon (PH) dur. İleri KOAH'lı hastaların yaklaşık %50'sinde pulmoner hipertansiyon gözlenebilir (2). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda PH prevalansı genel olarak hastalığın ciddiyetine değil, aynı zamanda PH tanımına ve tanısal değerlendirme yöntemine de bağlıdır. Spirometrik ölçüme göre FEV1 < %30 olan hastalarda yapılan birkaç çalışmada, yaklaşık %90 hastada ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) > 20 mmHg olduğu gösterilmiştir. Çoğu KOAH'lı hastada oPAP, 20 ile 35 mmHg arasında değişir. Yaklaşık % 1-5'inde ise istirahatte oPAB 35-40 mmHg'nin üzerindedir (3).

KOAH'da musküler değişiklikler erken dönemde başlamaktadır. Sigara içen, hiç sigara içmemiş ve KOAH tanılı katılımcılara histomorfometrik incelemelerin yapıldığı çalışmada; KOAH grubunda, sigara içen gruba kıyasla sistemik ve pulmoner arterlerde daha fazla intimal kalınlaşma olduğu saptanmıştır (Resim 1) (4).

Pulmoner hipertansiyon, birden fazla klinik durumu içerebilen, kardiyovasküler ve solunum hastalıklarının çoğunu komplike edebilen patofizyolojik bir bozukluktur. Pulmoner hipertansiyon, sağ kalp kateterizasyonu



**Resim 1. İnterkostal ve musküler pulmoner arterlerin kesitlerinde elastin lifinin fotomikrografları, histolojik ve morfometrik analiz.**



(SKK) ile değerlendirildiğinde, istirahatte  $\text{oPAB} \geq 25$  mmHg olarak tanımlanır. Mevcut veriler, istirahat halindeki normal  $\text{oPAB}'i 14 \pm 3$  mmHg, normal üst sınır ise 20 mmHg olarak kabul etmektedir. Ortalama pulmoner arter basıncı 21 ile 24 mmHg arasında olan değerlerin klinik önemi net değildir (5).

KOAH PH'daki endotel disfonksiyonu, endotel kaynaklı vazodilatör ajanların (nitrik oksit, prostasiklin) salınımının bozulması ve büyüme faktörlerinin artmış ekspresyonu ile ilişkilidir. Sigara dumanında bulunan ürünler, pulmoner endotel hücre değişikliklerinin başlamasında kritik bir rol oynamaktadır. Hipoksemi de bir PH tetikleyicisidir ve endotel hücre hasarına neden olarak, komşu düz kaslarda vazospazma ve proliferasyona yol açan endotelin gibi moleküllerin salınmasına neden olur. Bu durum pulmoner damarların yeniden şekillenmesi ile sonuçlanır. Bunun yansıması kaslardaki arterlerin intimal tabakasındaki genişlemedir. İntimal hiperplazi, ileri aşamalarda normal çevresel yapısından farklı olarak uzunlamasına kas demetlerine uyan düz kas hücrelerinin proliferasyonu, elastik ve kollajen liflerin birikmesi ile ortaya çıkar. Arteriyollerde, yeni bir elastik laminayla sınırlanan medial bir dairesel düz kas tabakası gelişimi vardır. Tunika medyadaki değişiklikler daha az belirgindir. Hastalığı ağırlığı ile doğru orantılı olarak seyretmiyor olsa da pulmoner musküler arterlerin intimal hiperplazisi tüm hastalık evrelerinde belirgindir (6).

Öykü, belirgin olarak yol gösterici olmamaktadır. Yorgunluk, halsizlik ve nefes darlığı gibi belirtiler KOAH ile örtüşmesinden dolayı ayırt etmek güç olacaktır. Ancak son zamanlarda artan orantısız dipne, yorgunluk, bacaklarda ödem uyarıcı olabilir. Fizik muayenede; hiperinflasyon nedeni ile bazı bulgular maskelenebilir. Kardiyak bakıda S2'de pulmoner komponent nedeni ile sertleşme ve triküspit yetersizliği nedeni ile pansistolik üfürüm duyulabilir.

Akciğer grafisinde; PH varlığı ile sağ inen pulmoner arter (PA)  $> 16$  mm, sol inen PA  $> 18$  mm arasında istatistiksel olarak anlamlık mevcuttur ve hem sağ inen PA hem de sol inen PA akciğer grafisinde genişlemişse, PH tanısı için pozitif prediktif değer %93'tür. Pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin bulgusu olarak vasküler budanma da akciğer grafisinde tespit edilebilir (7).

Elektrokardiyogram (EKG)'de sağ kalp yüklenme bulguları tespit edilebilir. Ancak hem akciğer grafisi hem de EKG, PH'yi saptamada düşük duyarlılığa sahiptir. Solunum fonksiyon testi (SFT), KOAH tanısı koymak için zaten gerekli olmaktadır. Ancak PH'nin şiddeti SFT ile uyumlu değildir. Bu noktada DLCO daha tutarlıdır. DLCO'nun diğer akciğer fonksiyon değerlerine göre orantısız olarak düşük olduğu kronik akciğer hastalığında PH'den şüphelenilmelidir.

Arter kan gazında hipoksemi, normo/hiperkapni saptanabilir. Periferik kanda rutin bakılar PH için özellik göstermez, ancak BNP veya NT-pro-BNP seviyeleri şiddetli KOAH-PH'de yükselir ancak orta derecede PH için duyarlılığı ve özgüllüğü daha azdır ve sol kalp anormallikleriyle karıştırılabilir.

Ekokardiyografi, non-invaziv ve kolay erişilebilir bir araçtır ve PH şüphesi olan hastaların tanısında kritik öneme sahiptir. Sağ ventrikül hipertrofi veya dilatasyonunun değerlendirilmesine ve sistolik PAB tahminine izin verir. Bununla birlikte, hiperinflasyon nedeniyle KOAH hastalarında ekokardiyografide teknik zorluklar ortaya çıkmaktadır. Pulmoner hipertansiyon tanısalla yaklaşımında ekokardiyografi mutlaka yapılmalıdır (8).

Göğüs tomografisinde PA çapı erkeklerde  $\geq 29$  mm, kadınlarda  $\geq 27$  mm olması anormal dilatasyon olarak düşünülür. Ana PA'nın çıkan aort çapına (PA/Ao) oranının 1'in üzerinde olması, KOAH'da PH'yi tahmin edebilir (eşik değer: 0.9-1.1). Sağ ventrikül (RV) boyutu, RV serbest duvar kalınlığı, RV/LV lümen oranı, interventriküler septum açısı ve yer değiştirmesi gibi dinamik ölçümlerde yapılabilir (7).

Kardiyak manyetik rezonans (KMR) ile yapılan son çalışmalar, nabız dalga hızı gibi pulmoner arter sertliği parametrelerinin, PH'yi belirlemek için yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. KOAH'da PH'nin erken invazif olmayan değerlendirmesinde KMR, umut verici bir role sahip gibi görünmektedir (9).

Tanıda altın standart SKK'dır (Tablo 1). Ancak invaziv olması nedeniyle uzman ellerde güvenli bir işlem olmasına rağmen KOAH'lı hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte, sık sık sağ ventrikül yetmezliği atakları geçiren hastalar, akciğer transplantasyonu veya akciğer hacim küçültülme adayları gibi belirli durumlarda, noninvaziv araçlar kullanılarak kapsamlı bir değerlendirmeden sonra SKK endike olabilir. Prosedür, hasta stabil durumdayken ve sıfır referans seviyesinin uygun ayarı ve solunum dalgalanmalarının basınç okumaları üzerindeki etkileri dikkate alınarak yapılmalıdır (10).

KOAH hastalarının küçük bir kümesinin (%3-5) şiddetli hemodinamik bozuklukla başvurusunun nedeni aydınlatılamamıştır. Teorik olarak, PH'nin özellikle agresif bir formuna

Tablo 1. Sağ kalp kateterizasyonuna göre PH tanısı.	
KOAH var	Basınçlar
PH yok	oPAB < 21 mmHg
	oPAB < 21-24 mmHg ek olarak PVD < 3WU
PH var	oPAB < 21-24 mmHg ek olarak PVD $\geq$ 3WU
	oPAB 25-34 mmHg
Ağır PH	oPAB $\geq$ 35 mmHg veya
	oPAB $\geq$ 25 ek olarak kardiyak index < 2.0 L/min/m <sup>2</sup>

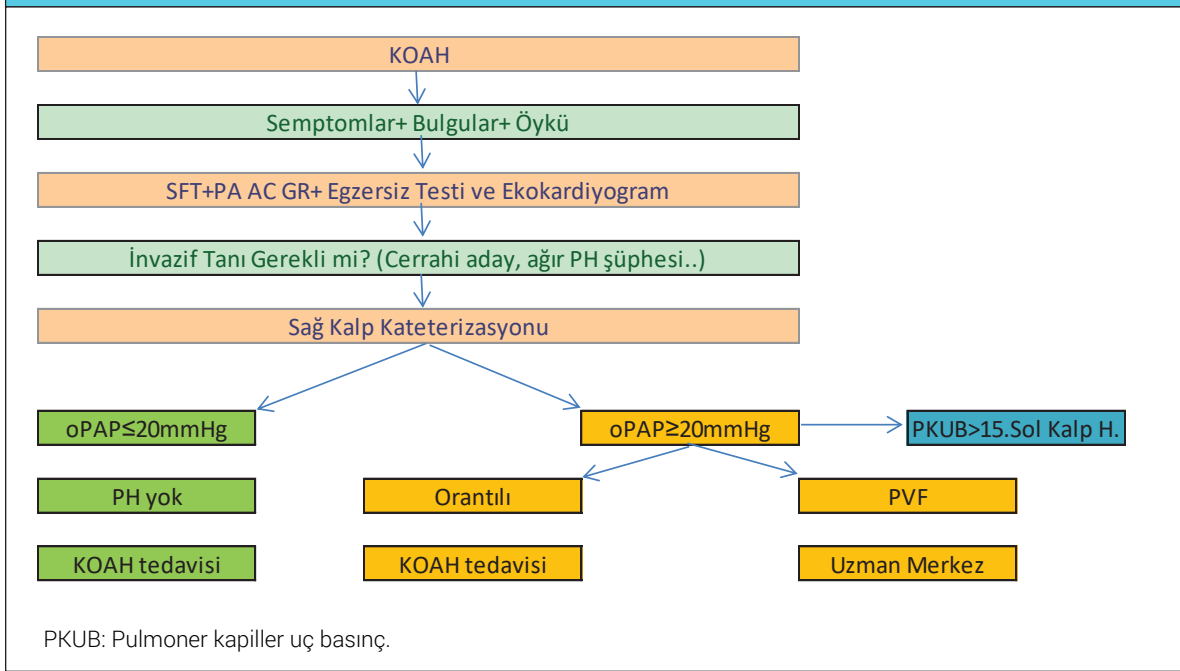
PH: Pulmoner hipertansiyon, PVD: Pulmoner vasküler direnç.

sahip bir alt grubu olabilir veya pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) (PH sınıflandırmasının birinci grubu) KOAH ile tesadüfen bir arada bulunduğu hastaları temsil edebilir. Bu bağlamda KOAH'lı hastalarda PH'den şüphelenmek ve tanıyı koymak gerekmektedir (Şekil 1). Pulmoner hipertansiyon varlığı, alevlenmeyi artırmakta, yaşam süresini olumsuz yönde etkilemektedir. İleri hastalıkta prognozu daha kötüdür ve egzersiz kapasitesini kısıtlamaktadır. Yaşam süresi açısından bakıldığında, grup 3 PH diğer gruplara göre daha kötü prognoza sahiptir. Bu grubun içinde KOAH diğer akciğer hastalıkları ile kıyaslandığında orta sıralarda yer almaktadır (10).

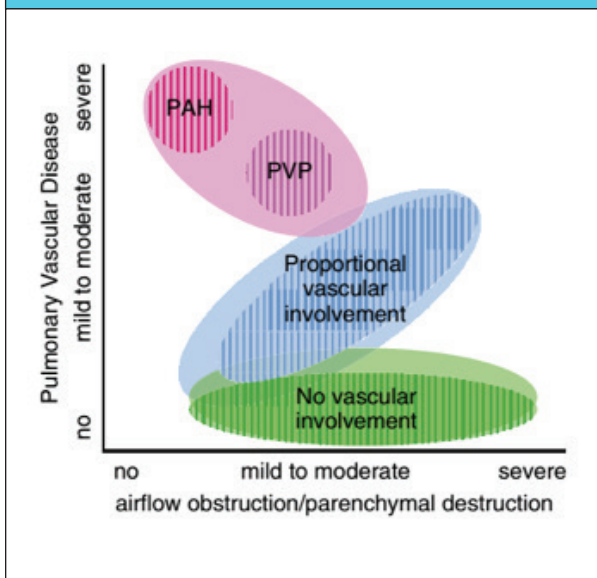
Pulmoner hipertansiyon ileri KOAH'da görülen hipoksemisinin komplikasyonu olarak değerlendirilmemelidir. Hipoksemisi olmasa bile erken hastalıkta ve hatta sadece sigara içenlerde vasküler bozuklukların görülebildiği düşünülürse çoklu nedenli mekanizmaların neden olduğu bir durum olduğu akılda tutulmalıdır. KOAH'lı hastalar mevcut kılavuzlara uygun şekilde optimal tedavi almalıdır. Pulmoner hemodinamikler üzerinde çok az etkiye sahip olmasına ve pulmoner dolaşımın patolojik lezyonlarını tersine çevirmemesine rağmen hipoksemili hastalarda, alveolar hipoksinin uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ile düzeltilmesi, PH'yi düşürmek için en mantıklı müdahale gibi görünmektedir.

Çeşitli ilaçların KOAH-PH üzerinde sınırlı sayıda rando-mize kontrollü çalışmalarda sildenafil, bosentan, PAH spesik tedavi, tadalafil, statinler, sistemik vazodilatör ilaçların klinik çalışmaları yapılmıştır. Çalışmaların metodolojik farklılıkları, tanı araçları, hasta sayısındaki farklılıklar ortak sonuca ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Altı RKC'nin değerlendirildiği derlemede ilaçların kullanımının faydalı olmadığı hatta bu grupta zararlı olabileceği öne sürülmüştür (12). Ancak bu ilaçlar bu grup hastalarda, semptomları tek başına SFT ile yeterince

Şekil 1. KOAH'lı hastalarda PH'ye yaklaşım.



Şekil 2. KOAH'lı hastalarda pulmoner vasküler değişiklikler.



açıklanmayan PH ve hafif pulmoner parankimal yıkımı olan küçük bir grubun üzerinde etkili olduğu durumlar olabilir (Şekil 2) (10).

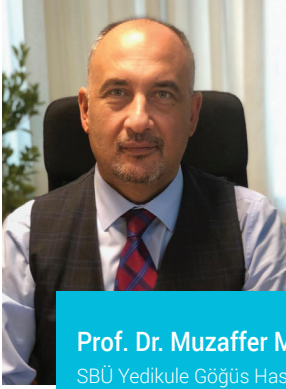
Hafif-şiddetli hava yolu obstrüksiyonu olan KOAH hastaları, herhangi bir pulmoner vasküler tutulum (yeşil alan) olmadan da ortaya çıkabilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında çoğunlukla hava yolu tika-

nıklığı yoktur (kırmızı alan). KOAH ve pulmoner vasküler fenotip (PVP)'li hastalar şiddetli pulmoner vasküler hastalık ve orta derecede hava yolu tıkanıklığı vardır (mor alan). PVP'li hastalar, eşzamanlı bir komorbid durum (pembe alan) olarak KOAH ile ortaya çıkabilen PAH hastaları ile bazı önemli klinik özellikleri paylaşırlar. Bu grup hastalar tedaviden fayda görebileceği düşünülen hasta grubudur.

Sonuç olarak; çoğu KOAH'lı hasta prekapiller PH kriterlerini taşımamaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı PH hastalarında RKÇ'den elde edilen mevcut veriler PAH onaylı ilaçların etkinliğini desteklememektedir. Artan ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksemi nedeniyle; PAH tedavileri KOAH'da ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Uzun süreli oksijen tedavisi ile hipoksemimin düzeltilmesi, PH'yi düşürmek için en mantıklı müdahale gibi görünmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. 2020. [Accessed <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19-WMV.pdf>]
2. Tudor RM, Cool CD. Pulmonary Arteries and Microcirculation in COPD With Pulmonary Hypertension: Bystander or Culprit? *Chest* 2019; 156: 4-6. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.100.
3. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019. PMID: 30545980.
4. Muñoz-Esquerre M, López-Sánchez M, Escobar I, et al. Systemic and Pulmonary Vascular Remodelling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0152987.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016; 37: 67-119.
6. Blanco I, Tura-Ceide O, Peinado VI, Barberà JA. Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 1315–1324.
7. Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, Sulica R, Moore JA, Singh A, Raoof S. Imaging of Pulmonary Hypertension: Pictorial Essay. *Chest* 2019; 156: 211-27.
8. Nowak J, Hudzik B, Jastrzbski D, et al. Pulmonary hypertension in advanced lung diseases: echocardiography as an important part of patient evaluation for lung transplantation. *Clin Respir J* 2018; 12: 930-8.
9. Johns CS, Rajaram S, Capener DA, Oram C, Elliot C, Condliffe R, et al. Non-invasive methods for estimating mPAP in COPD using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2018; 28: 1438-48.
10. Kovacs G, Agusti A, Barberá JA, et al. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease is there a pulmonary vascular phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1000-11.
11. Chebib N, Mornex JF, Traulet J, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: Comparison to other pulmonary hypertension groups. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018775056.
12. Gredic M, Blanco I, Kovacs G, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2020. doi: 10.1111/bph.14979. Online ahead of print.



**Prof. Dr. Muzaffer METİN**

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



**Op. Dr. Gamze ÇETİNKAYA**

Büyükçekmece Devlet Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

# Torasik Outlet Sendromu

## TANIM

Torasik outlet sendromu; brakial pleksus, subklavian arter veya venden biri ya da birkaçının servikal bölgeden aksiller bölgeye seyirleri sırasında interskalen üçgen, kostoklaviküler aralık ya da subpektoral bölgede sıkışmaları ile meydana gelen; klinikte üst ekstremitede ağrı, zayıflık, uyuşma veya siyanoz gibi semptomların görüldüğü kompleks bir sendromdur. Nörojenik, arteriyel ve venöz TOS olmak üzere üç ana gruba ayrılır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Genellikle 20-40 yaşları arasında ve kadınlarda erkeklerden dört kat daha fazla görülmekle birlikte; insidansı 3-80/1000'dir. Hastaların çoğunluğu (%85-90) nörojenik TOS (nTOS) olarak karşımıza çıkmaktadır.

## ETYOLOJİ

Etyolojideki iki ana faktör anatomik varyasyonlar ve travmadır. Temel olarak bu nedenlere bağlı torasik outlet daralır ve semptomlar ortaya çıkar. Bunun dışında hastaların mesleki özgeçmişlerinin de sorgulanması önemlidir. Özellikle bilgisayar kullanıcıları, tır şoförleri, makine operatörleri, cerrahlar gibi uzun süreli aynı postürde kalmayı gerektiren işlerde çalışanlar veya uzun süreli hiperabduksiyon gerektiren baş üstü montaj işleriyle uğraşanlar, yazı tah-

tası kullanan öğretmenlerde de fonksiyonel nedenlere bağlı skalen/pektoral kas spazmı ve fibrozis gibi patolojik değişikliklere sekonder torasik outlet daralabilir ve hasta şikayetleri ortaya çıkabilir.

Anatomik varyasyonlar arasında, başlıca; anormal skalen kas sistemi, anormal fibromusküler bantlar, servikal kosta veya uzun C7 transvers çıkıntısı ve bifid klavikula veya birinci kosta sayılabilir. Servikal kosta varlığı genellikle nTOS gelişimi için bir ön koşul olarak kabul edilmekle birlikte, hastaların sadece küçük bir kısmında (%5-9) bulgu olarak saptanır.

Travma sonucu gelişen 1. kosta ve/veya klavikula kırıkları, humerus çukluğu, ezici toraks girişi yaralanmaları ve servikal spondilozis gibi nedenlerle de TOS meydana gelebilir.

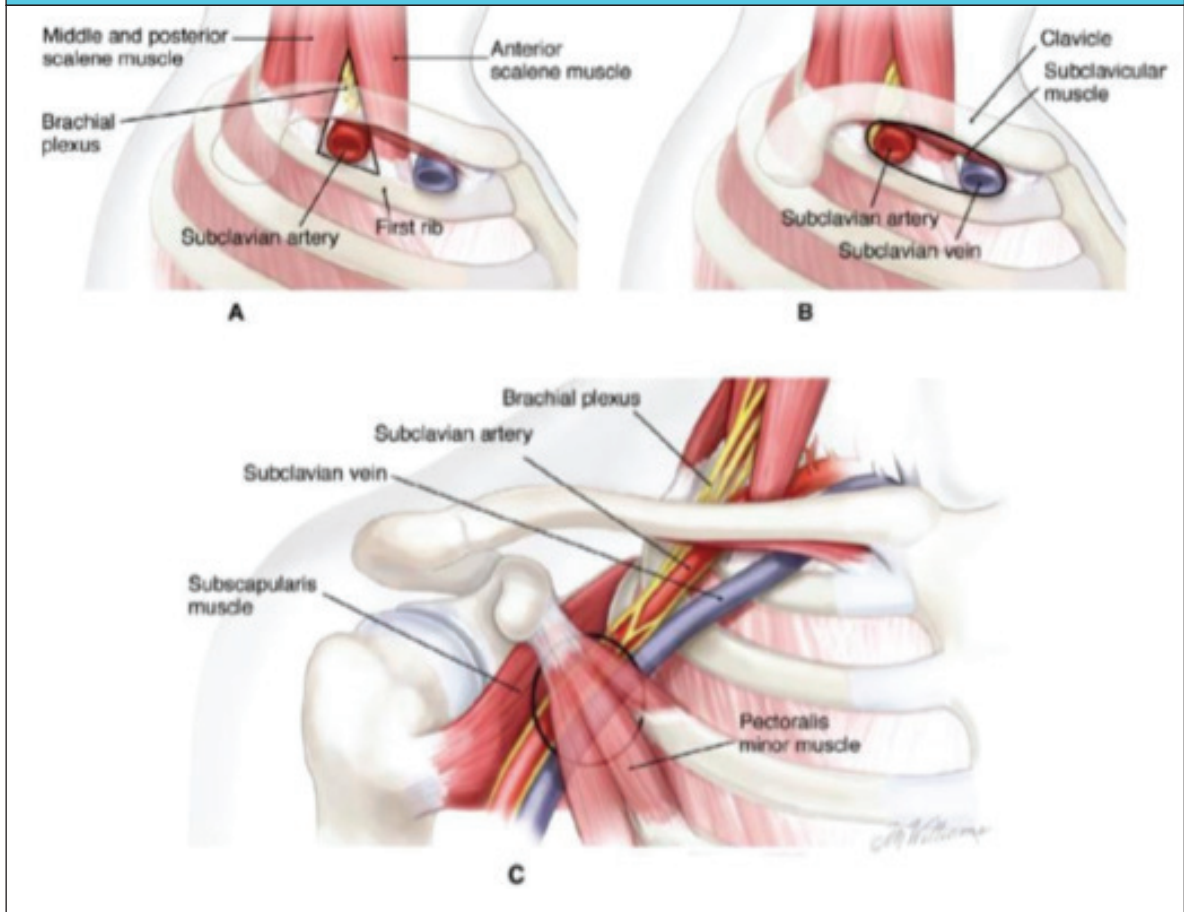
Torasik outlet sendromunun diğer formları arasında subklavyen venin-venöz TOS (vTOS)-sıkışması yer alır ve çoğunlukla aksiller-subklavian ven "efor trombozu" (Paget-Schroetter) sendromu ile kendini gösterir. Bu durum, kolda

belirgin şişme, siyanotik renk değişikliği ile sonuçlandırıldığından ve genellikle ağrı ve parestezi ile ilişkili olmadığından nTOS'tan kolayca ayırt edilir. En az sıklıkta görülen TOS formu olan arteriyel TOS (aTOS); genellikle anatomik kemik anomalisi (örneğin; servikal kosta) olan hastalarda, subklavyen arterin patolojik değişikliklerle sıkışmasından kaynaklanır.

### ANATOMİ

Torasik outlette sıkışmanın görüleceği 3 potansiyel bölge; klavikulanın üstünde bulunan interskalen üçgen, klavikula ve birinci kosta arasındaki kostoklaviküler aralık ve klavikulanın altında bulunan pektoralis minör aralığıdır. Bu üç dar alandaki konjenital veya edinsel ekstra bir kemik veya fibromusküler oluşumlar sıkışmaya zemin hazırlar. Nörovasküler yapıların seyri; skalen üçgenden kostoklaviküler aralığa oradan da pektoralis minör boşluğuna doğrudur ve sıkışmalar da bu boşluklarda gerçekleşir. Önemli vasküler yapılardan olan subklavian arter, anterior skalen kasın arkasında; ven ise bu kasın önünde seyreder. Brakiyal pleksus ise subklavyen arterin superiorunda, posteriorunda ve lateralinde bulunur (Resim 1).

Resim 1. Torasik outlet anatomisi.



### Interskalen Üçgen

Anteriorunda anterior skalen kas, posteriorunda skalenus medius, inferiorunda ise 1. kosta ile çevrili boşluktur. Sekonder solunum kaslarından olan skalen kaslar 1. kostayı kaldırarak inspiyuma yardımcı olur ve boynu hafifçe eğerek rotasyonunda görev alır.

### Kostoklavikular Aralık

Anteriorda klavikulanın medial bölümü, subklavius kası tendonu ve kostoklaviküler ligament, posteriorda 1. kosta, skalenus anterior, skalenus medius kası ve skapulanın superior kenarı ile sınırlandırılmıştır. Konjenital kemik anomalilerinde, tümör oluşumu veya fraktür sonrası gelişen kallus dokusu gibi etkenlerle bu bölge daralarak TOS'a zemin hazırlanır.

### Pektoralis Minör Aralığı

Pektoralis minör kasının korakoid çıkıntıya tutunan tendonu ile göğüs duvarı arasında bulunan boşluktur.

### KLİNİK

Torasik outlet sendromu hastalarının çoğunda ağrı belirgin ve önemli bir semptomdur. Ağrı yalnızca omuz, ön kol ve elde görülmeyip; aynı zamanda serviko-okspital ve inter-skapular bölgeye, bütün omuz kuşağına ve göğsün ön yüzüne de yayılabilir. Nörojenik TOS'ta C5/C6/C7 sinir liflerinin sıkışmasıyla bu sinirlerin uyardığı üst ekstremitelerde kaslarında ( deltoid, biceps, triceps, ön kol ekstansör kasları) zayıflık, ilk üç parmakta duyuusal değişiklikler ile yanak, kulak memesi, omzun arka kısmında hassasiyet görülebilir. C7/C8/T1 liflerinin sıkışmasına bağlı olarak ise 4. ve 5. parmaklarda duyuusal değişiklikler, el kaslarında zayıflık (tenar ve hipotenar atrofi) ve elde beceri kaybı ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile tespit edilebilir. Hastanın şikayetleri kolları baş üstüne ve öne uzatma sırasında artabilir. Kolda ve elde beceri kaybı ile birlikte, soğuk intoleransı görülebilir. Baş ağrısı da nörojenik TOS semptomları arasındadır.

Venöz TOS'ta kol ve elde görülen şişlik genellikle ilk semptomdur; bu yönüyle nörojenik ve arteriyel TOS'tan ayrılır. Özellikle fiziksel aktiviteler sırasında göğüs ve kol boyunca damarlar belirginleşebilir.

Arteriyel TOS'ta ise poststenotik subklavyen arter anevrizması ve tromboemboli gelişmesi sonucu el ve kolda, şişme olmaksızın soğukluk, sızlama, aktivite ve dinlenme sırasında ağrı hissedilir. Elde iskemiye bağlı renk değişiklikleri görülebilir. Belirli manevralar ile arteriyel nabız azalır veya yok olur. Üst ekstremitelerde kas krampları görülebilir. Parmaklarda ülserasyon ve nekroz meydana gelebilir.

### TANI

Torasik outlet sendromu tanısı almadan önce hastalar; mevcut semptomları gereği, genellikle ilk başvurularını nöroloji, nöroşirürji, ortopedi, fizik tedavi veya kardiyovasküler cerrahi gibi göğüs cerrahisi dışı branşlara yapmaktadırlar. Bu nedenle hasta göğüs cerrahisine başvurduğunda, çoğu zaman semptomatolojinin ortak olduğu servikal radikülopati, karpal tünel sendromu gibi ayırıcı tanılardan elenerek karşımıza çıkar. Bazı hastalar, bu ayırıcı tanılarla opere edilip; tedaviden fayda görmemesi üzerine göğüs cerrahisine yönlendirilmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri; "Multiple Crush Sendromu" olarak isimlendirilen TOS ile birlikte dirsekte ulnar sinir kompresyonu ve karpal tünel sendromunun bir arada görülmesi durumudur.

Tanıda ilk basamak; tıbbi uygulamaların temeli olan ayrıntılı anamnez ve fizik muayenedir. Anamnezde hastanın travma öyküsü, mesleği, yaşam standartları, mevcut şikayetleri -tek taraflı veya iki taraflı olabilir-, özgeçmişi ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ise üst ekstremitelerde distalde renk değişikliği, tenar-hipotenar kas atrofileri, dijital ülserasyonlar, üst ekstremitelerde dermatomlarında duyu kayıpları, pozisyonel nabız defisitleri aranması gereken önemli ipuçlarıdır. Toraks çıkışındaki basıyı belirli pozisyonlarla arttırarak bulguların belirgin hale getirilmesi fizik muayenenin önemli bir basamağıdır. Bu aşamada uygulanan manevralara genel olarak "provakasyon testleri" adı verilmektedir.

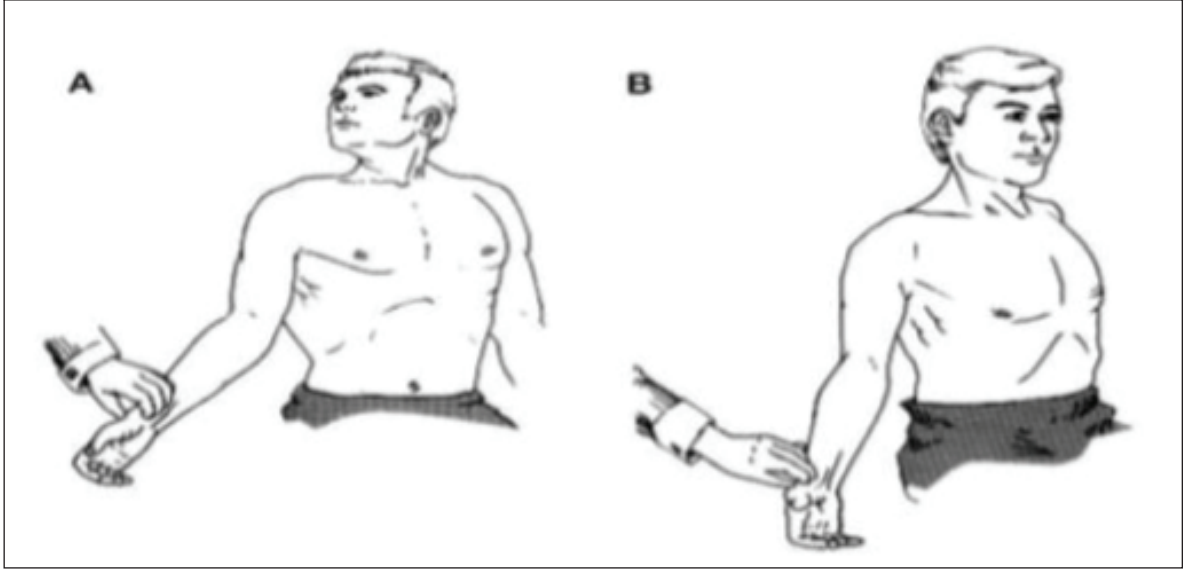
### Adson Testi

Tanıda en sık kullanılan testtir. Öncelikle hastanın gövdesi dik pozisyonda tutulur. Radyal nabız kontrol edilirken omuz pasif olarak ekstansiyon- abduksiyon - external rotasyona alınır. Hastadan derin bir nefes alıp tutması istenir. Ardından hastadan boynunu ekstansiyona alıp etkilenen tarafa doğru rotasyona götürmesi istenir. Bu noktada radial nabızın azalması ya da alınmaması testin pozitif olduğunu gösterir (Resim 2). Testin sensitivitesi %79 iken spesifitesi %76'dır.

### Kostoklavikular Test (Abartılı Asker Pozisyonu)

Kostoklavikular alanın daraltılması amaçlanarak uygulanan bu testte radial nabız palpe edilirken hastadan omuzlarını arkaya ve aşağıya

Resim 2. A: Adson testi, B: Kostoklavikular test (4 numaralı kaynaktan alınmıştır).



doğru çekmesi ve göğüs kafesini öne çıkarması istenir. Bu sırada radial nabızda azalma veya kaybolma olması durumunda test pozitif kabul edilir.

#### Halstead Manevrası

Muayene eden kişi, radyal nabzı bulur ve hastanın boynu hiper ekstansiyona getirilirken kafa karşı tarafa döndürülüp test ekstremitesine aşağı doğru bir traksiyon uygular. Nabzın yokluğu veya kaybolması, torasik çıkış sendromu için testin pozitif olduğunu gösterir.

#### Roos Testi

Hastanın her iki kolu 90° abduksiyon-dış rotasyonda iken hasta üç dakikalık bir süre ile ellerini yavaşça açıp kapatır. Test bitiminde hastada sadece önkol kas yorgunluğu ve minimal şikayetler mevcutsa sonuç normal kabul edilir. TOS mevcutsa muhtemel semptomlar; hasta testi tamamlayabilir, boyun ve omuz ağrısı kademeli olarak artıp kola doğru ilerleyebilir, önkol ve parmaklarda parestezi görülebilir, aTOS varsa kol kaldırıldığında solgunluk, ekstremitte indirildiğinde reaktif hiperemi gelişebilir, vTOS varsa: siyanoz ve şişme meydana gelebilir.

Görüntüleme yöntemleri ve elektromiyografi (EMG) kesin tanının konmasında büyük öneme sahiptir. Görüntüleme yöntemleri arasında direkt grafiler, doppler USG, anjiyo protokollü üç boyutlu (3D) toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI)

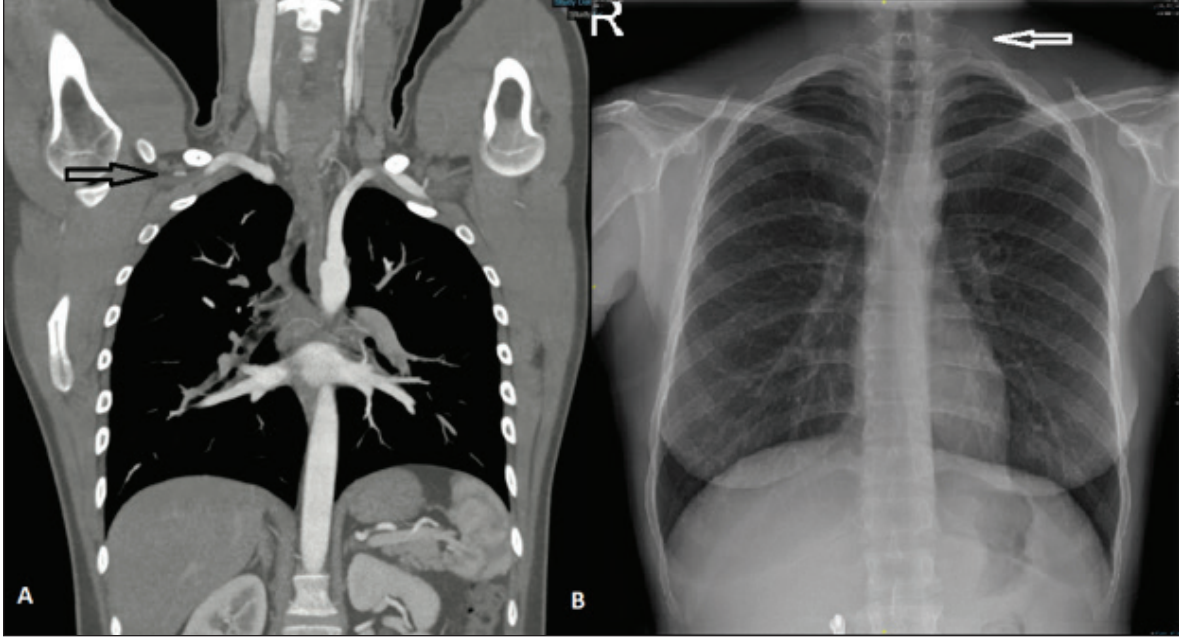
kullanılabilir. Direkt grafiler servikal kostanın, anormal C7 transvers çıkıntının ve diğer kostal anomalilerin, kemiği destrükte eden patolojik oluşumların tespitinde ilk planda fikir verebilse de; günümüzde kesin tanı için rutininde sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemi 3D anjiyo BT'dir (Resim 3).

Özellikle arteriyel/venöz TOS hastalarında çevre dokulardaki basının etkisiyle oluşan subklavian dolum defekti, anormal revaskülarizasyon oluşumu, varsa servikal kosta veya C7 transvers çıkıntının uzunluğu ve 1. kosta ile ilişkisi ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. Burada en önemli nokta çekim yapılırken hastanın kollarının hiperabduksiyona alınarak çekime başlanmasıdır. Toraks BT dışında sık kullanılan diğer yöntem MRI'dir. Özellikle anormal gelişim gösteren fibröz bantları, kas hipertrofilerini ve tedavi sonrası nüks eden TOS olgularında brakial pleksus çevresinde oluşan fibrozisi göstermede oldukça etkilidir.

Tuzak nöropatisi olarak da tanımlanabilen nTOS tanısında en güvenilir tanı yöntemi ise EMG'dir. Elektriksel uyarılar gönderilerek sinirlerin yanıtının değerlendirilmesi temeline dayanan bir tanı yöntemidir. Gönderilen uyarılarla motor sinir iletim hızı, primer kas hastalıkları ve sinir-kas kavşağı hastalıkları hakkında bilgi alınır. Bu yöntemde brakial pleksusun vertebralardan çıkan bölgeye kadar olan alana elektrotlar yerleştirilir. Erb noktası- elektrot arasındaki mesafeler ve zaman ölçümü ile motor ve duyu iletim hızları hesaplanarak tanıya ulaşılır.



Resim 3. A: BT görüntüsü, ok işareti tuzaklanan subklavian veni göstermekte, B: X-Ray, Ok işareti servikal kostayı göstermekte.



Bu tanısal yöntemler ile, ayırıcı tanıda spinal kord tümörleri, süperior sulcus tümörleri, sinir kılıfı tümörleri, siringomiyeli, omuz patolojileri, fibromiyalji, multiple skleroz, ulnar-radial-median sinir tuzaklanmaları, skleroderma, Reynoud hastalığı, vaskülitler, akut koroner sendrom ve servikal dist hastalıkları gibi patolojiler göz önünde bulundurulur hastalar değerlendirilmelidir.

### TEDAVİ

Torasik outlet sendromunda primer tedavi cerrahidir. Uygulanan prosedürlerde amaç torasik çıkımdaki nörovasküler yapılara bası etkisini ortadan kaldırmaktır. Geçmişten bu yana cerrahi sahaya farklı açılardan yaklaşılmış olup, her yaklaşımın avantaj ve dezavantajları vardır. Günümüzde en sık kullanılan yöntem transaksiller yaklaşımdır. Bazı merkezlerde supraklavikular yaklaşım daha sık kullanılmaktadır. Bunların dışında infraklavikular ve transtorasik yaklaşımlar günümüzde pek kullanılmayan diğer yöntemlerdir. Son yıllarda torakoskopik cerrahinin de TOS cerrahisinde önemi artmıştır. Bu yaklaşımların tamamı skalenektomi, 1. kosta rezeksiyonu, varsa servikal kosta rezeksiyonu ve brakiyal pleksus nörolizini içerir.

### Transaksiller Yaklaşım

Hasta lateral dekübit pozisyonda iken girişimin yapılacağı taraftaki kol 90 derece abduksiyonda olacak şekilde askıya alınır (Resim 4). İkinci kosta düzeyinden aksiller kıl çizgisinin altından yapılan insizyonla majör pektoral kas ve latissimus dorsi kası arasından torasik

çıkıma ulaşılır. Skalenektomi ve fibröz bantların diseksiyonu bu yaklaşımla kolaylıkla uygulanabilir. Birinci kosta, rejenerasyonu da minimize etme amacıyla baş ve boyun kısmını da içerecek şekilde komplet olarak çıkarılmalıdır. Birinci kosta rezeksiyonundan sonra C8 ve T1 sinir köklerinin nörolizi gerçekleştirilir. İşlem sonlandırılırken olası hematoma ile çevre nörovasküler yapılara bası etkisini önlemek için plevra açılarak dren yerleştirilebilir.

Bu yaklaşımda dikkat edilmesi gereken nokta; cilt altı dokular geçilirken 1. interkostal aralık düzeyinde seyreden kolun iç yüzünün duyusunu alan interkostobrakial kutanöz sinirin korunmasıdır.

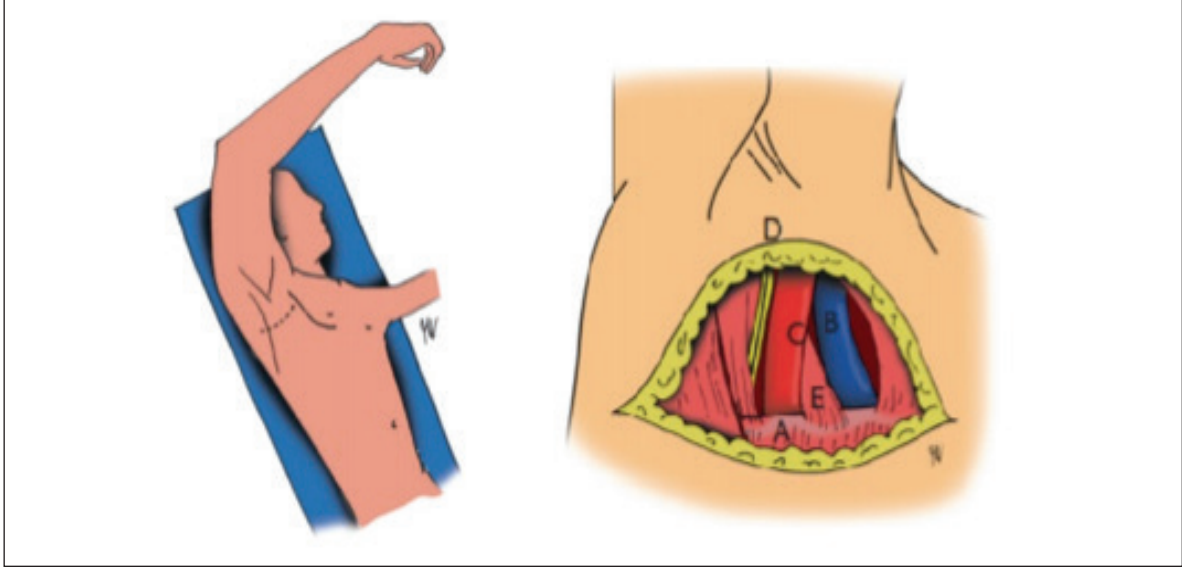
**Avantajları:** Skar dokusu dikkat çekmeyecek bir alandadır. Aksiller alanda herhangi bir kası kesmeye ihtiyaç yoktur. Kostoklavikular ligamana dek uzanılabilir.

**Dezavantajları:** Dar ve derin bir alanda çalışıldığından ekstra ışık ve büyütme ihtiyacı duyulur. Diğer yaklaşımlardan daha fazla deneyim gerektirir ve cerrahi eğitim diğer yöntemlere göre daha zordur.

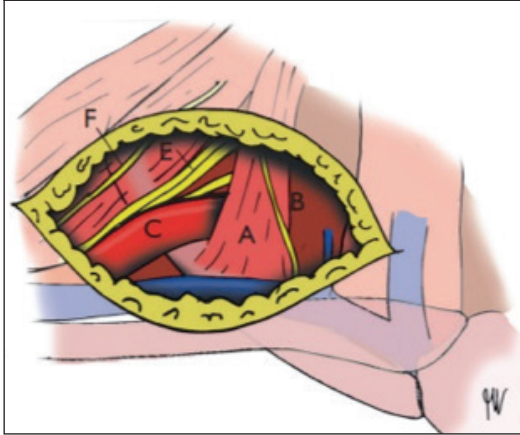
### Supraklavikular Yaklaşım

Hasta sırtüstü pozisyonda iken skapulalar arasına yükselti yerleştirilir ve boyun karşı tarafa

Resim 4. Transaksiller yaklaşım. A: Birinci kosta, B: Subklavian ven, C: Subklavian arter, D: Plexus brachialis, E: Anterior skalen kas (12 numaralı kaynaktan alınmıştır).



Resim 5. Supraklavikular yaklaşım. A: Anterior skalen kas, B: Frenik sinir, C: Subklavian arter, D: Subklavian ven, E: Brakial pleksus, F : N. Torasicus longus (12 numaralı kaynaktan alınmıştır).



uzatılır. Supraklavikular fossada klavikulanın yaklaşık 2 cm üzerinde, klavikulaya paralel şekilde yapılan kesi sonrası omohyoid kas kesildikten sonra yağ yastığı retrakte edilerek skalen kaslara ulaşılır (Resim 5). Burada dikkat edilmesi gereken nokta, platismanın hemen altında seyreden supraklavikular sinirlerin korunmasıdır. Bu aşamadan sonra sternokleidomastoid kas medial kenarından bir miktar kesilerek interskalen alanda brakial pleksusa ulaşılır. Burada ise; frenik sinir ve torasicus longus sinirinin korunmasına özen gösterilir. Anterior ve median skalen kaslar 1. kostaya tutundukları yerden kesildikten sonra sinir kökleri ve subk-

lavian arter nazıkçe ekarte edilerek kosta rezeksiyonu posterior ekleme dek tamamlanır. Fibröz bantlar rezekte edilir ve nöroliz gerçekleştirilir. Operasyon sonunda olası hematomu önlemek amacıyla plevra açılarak 20F dren yerleştirilir.

**Avantajları:** Bu yöntemle interskalen alanda yumuşak dokuları sıkıştıran yapılar serbestlenerek brakial pleksusa rahatlıkla ulaşılabilir. Birinci kosta posterior uç rezekte edilirken direk görüş alanı içindedir ve alt trunk, C8-T1 sinir kökleri tamamen ortaya konularak korunabilir.

**Dezavantajları:** Birinci kosta çıkarılırken brakial pleksus ve vasküler yapıların retraksiyonu gereklidir. Skar dokusu dışarıdan görünen bir alandadır.

#### POSTOPERATİF TAKİP VE KOMPLİKASYONLAR

Hastalar drenleri çekilerek iki-üç gün içinde taburcu edilir. Postoperatif 10. günde varsa sütürler alınır. İlk dört hafta ağır kaldırma, kolların hiperabduksiyonu ve ağır egzersizler yasaklanır. Birinci ayın sonunda rutin kontrole çağrılarak kısıtlamalar kaldırılır.

Erken dönemde özellikle plevra açılmayan hastalarda cerrahi sahada hematoma gelişmesi bası semptomlarıyla sonuçlanabilir. Görülen diğer komplikasyonlar arasında göz kapağı düşüklüğü ve miyozisle seyreden Horner Sendromu (satellit gangliyon irritasyonu veya yaralanması) ve kanat skapula (N. Thoracicus longus hasarı) sayılabilir. Supraklavikular yaklaşımla opere edilen hastalarda frenik sinir hasarına bağlı diyafragma evantrasyonu görülebilir. Ayrıca, şilöz kanallarda

yaralanmaya bağlı şilotoraks da oluşabilecek komplikasyonlar arasındadır.

Geç dönemde görülen en önemli komplikasyon ise nüks gelişimidir. Postoperatif gelişen patolojik fibröz bantlar nedeniyle oluşan bası etkisi sonucu hastanın şikayetleri yeniden ortaya çıkabilir. Bu ihtimali azaltmanın en etkili yolu skalenektominin etkin yapılması ve birinci kostanın posterior eklemelerini de içine alacak şekilde total çıkarılıp oluşması muhtemel bantlara tutunma sahası bırakmamaktır.

## SONUÇ

Torasik outlet sendromu hastanın yaşam kalitesini büyük oranda etkileyen bir patolojidir. Tecrübeli merkezlerde yapılan uygun cerrahi tedavi ile hastanın şikayetleri tamamen giderilebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Timothy K. Williams M, and Julie A. Freischlag, MD. Thoracic Outlet Syndrome. In: MD HRW, editor. Youmans and Winn Neurological Surgery. 7th ed: Copyright © 2017 by Elsevier, Inc. All rights reserved.; 2017: 1038-44.
2. Michael J. Osgood YWL. Thoracic Outlet Syndrome: Pathophysiology and Diagnostic Evaluation. In: By Anton N Sidawy M, MPH and Bruce A Perler, MD, MBA, editor. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 9th ed: Elsevier; 2019.
3. Muin R, Magomedov R, Tsuladze IJZVNINB. Clinical diagnostic features of surgical treatment for thoracic outlet syndrome 2015; 79: 55-63.
4. Gillard J, Pérez-Cousin M, Hachulla É, Remy J, Hurtevent J-F, Vinckier L, et al. Diagnosing thoracic outlet syndrome: Contribution of provocative tests, ultrasonography, electrophysiology, and helical computed tomography in 48 patients 2001; 68: 416-24.
5. George RS, Milton R, Chaudhuri N, Kefaloyannis E, Papagiannopoulos KJTAots. Totally endoscopic (VATS) first rib resection for thoracic outlet syndrome 2017; 103: 241-5.
6. Mackinnon S, Patterson GA, Colbert SHJOTiT, Surgery C. Supraclavicular approach to first rib resection for thoracic outlet syndrome 2005; 10: 318-28.
7. Vos CG, Ünlü Çd, Voüte MT, Mortel RHWvd, de Vries J-PPMJSC. Thoracic outlet syndrome: first rib resection. 2017. 2017;1.
8. Sugarbaker DJ, Bueno R, Colson YL, Jaklitsch MT, Krasna MJ, Mentzer Sj, et al.: Adult Chest Surgery. New York, Mc Graw-Hill. 2014.



**ASYOD**

AKCİĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

[www.asyod.org](http://www.asyod.org)



Uluslararası Katılımlı

# ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

26-30 Mayıs 2021

Hibrit Kongre

Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya

*Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...*

**OCT**  
MICE

Organizasyon Sekreteryası

OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.

19 Mayıs Mah. Büyükdere Cad. Balçık Tarlası Sok. Tanlı Han No: 1 Kat: 2 Şişli/İstanbul

Tel: +90 212 291 15 05 • +90 541 620 20 99 • Faks: +90 212 246 46 16

[info@uask2021.com](mailto:info@uask2021.com)