

AKCIĞER BÜLTEN

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

Cilt: 9 • Sayı: 2 • Yıl: 2021



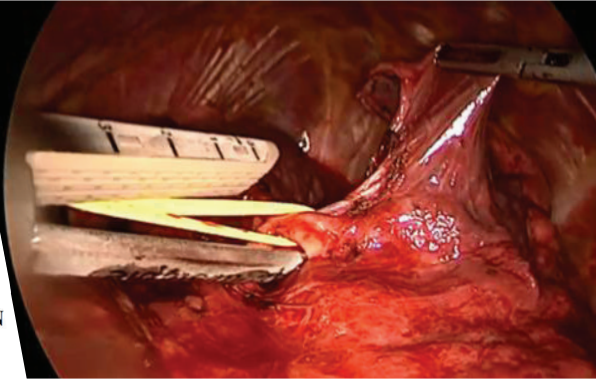
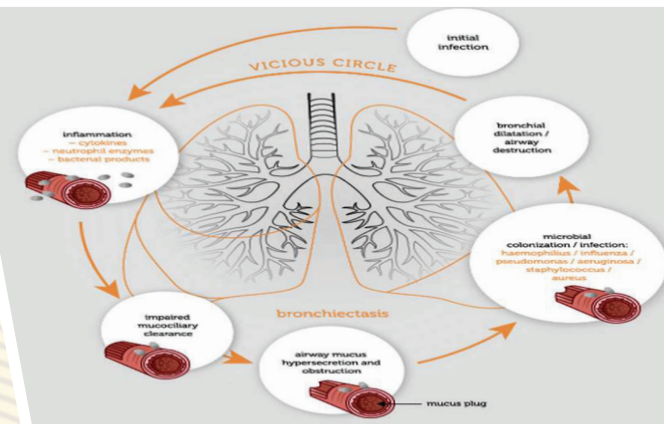
Uluslararası Katılımlı

ULUSAL AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

06-10 Ekim 2021
Hibrit Kongre

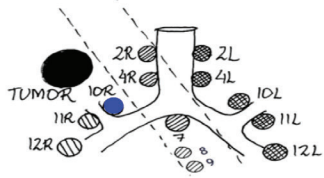
Susesi Luxury Resort Hotel, Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...



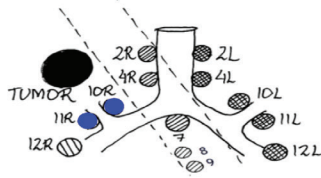
Mediatinoskopi cN0
Sağ üst lobektomi

pN1



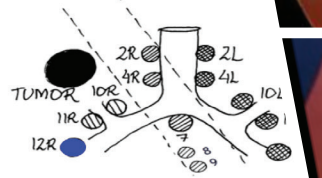
Mediatinoskopi cN0
Sağ üst lobektomi

pN1



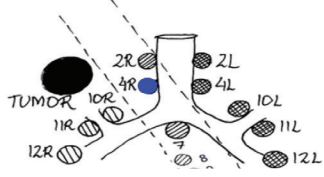
Mediatinoskopi cN0
Sağ üst lobektomi

pN



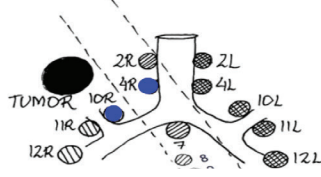
Mediatinoskopi cN0
Sağ üst lobektomi

pN2



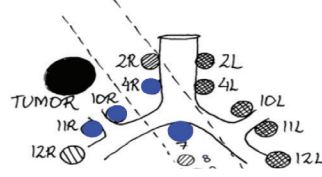
Mediatinoskopi cN0
Sağ üst lobektomi

pN2



Mediatinoskopi cN0
Sağ üst lobektomi

pN2



5 Bronkoskopik Volüm Azaltıcı İşlemler

Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

20 Bronşektazide Cerrahi Yaklaşım

Prof. Dr. Gürhan ÖZ

30 Zor Astım Yönetimi

Prof. Dr. İnuş YILMAZ



ISSN: 2667-8020

Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına
Akın Kaya

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akın Kaya

Editörler

Gamze Kırkıl
Nuri Tutar

Yayın Kurulu

Ahmet Erbaycu Muzaffer Metin
Aydın Çiledağ Najib Rahman
Ayşegül Karelezli Nurhan Saroğlu
Erdoğan Çetinkaya Özlem Oruç
Gökhan Mutlu Remzi Bağ
Halit Çınarka 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

Ağustos 2021

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 Bronkoskopik Volüm Azaltıcı İşlemler
Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI
- 9 Rehber Önerileriyle Weaning Uygulamaları
Prof. Dr. Aydın ÇİLEDAĞ
- 15 Akciğer Kanserinde 9. Evrelemede Lenf Nodu Yaklaşımı
Nasıl Olmalı?
Doç. Dr. Necati ÇITAK
- 20 Bronşektazide Cerrahi Yaklaşım
Prof. Dr. Gürhan ÖZ
- 26 Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Yönetimi
Uzm. Dr. Efsun Gonca UĞUR CHOUSEIN
- 30 Zor Astım Yönetimi
Prof. Dr. İnsu YILMAZ

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. Olgu sunumlarında; Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, Özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Kaynak sayısı 8'i geçmemelidir.
10. Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içinde atıfta bulunulan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Tablolar, şekil, grafik ve resimlerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.
11. Her bir tabloya kısa bir başlık verilmelidir. Açıklamalar başlıkta değil, dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡). Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.
12. Şekiller ve grafikler profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğraflanmalı, fotoğraflar dijital baskı kalitesinde olmalıdır. Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları kaydedilmeli ve kaydedilmeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir.
13. Röntgen, BT, MR filmleri ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik örneklerin fotoğrafları JPEG ya da GIF formatında, yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak elektronik dosya şeklinde kaydedilebilir. Resimlerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit, yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır. Resimler mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Eğer hasta(lar)ın fotoğrafı kullanılacaksa, ya hasta(lar) fotoğrafı tanınmamalı ya da hasta(lar) veya yasal olarak hasta(lar)dan sorumlu yakından yazılı izin alınmalıdır.
14. Makale yazarları; eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, şekil, grafik, resim vb. varsa, yayın hakkı sahibi ve yazarlardan yazılı izin almak ve bunu belirtmek durumundadır.
15. **Kaynak Yazımı**

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

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

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

Kaynak bir dergi ise;

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

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

Kaynak bir dergi iki ise;

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

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

Kaynak bir kitap ise;

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

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

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

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

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

Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

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

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

Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;

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

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

Kaynak bir web sitesi ise;

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

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

Kaynak tez ise;

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

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

Değerli Akciğer Bülten okurları;

Akciğer bülteninin bu sayısında günlük pratiğimizde sık karşılaştığımız astım hastalarının az bir oranını oluşturan “Zor astım” hastalarının yönetimine yer verdik. “Weaning uygulamaları” rehber önerileri doğrultusunda sizlerle paylaşıldı. Göğüs Cerrahi Hocamız “Bronşektazide cerrahi yaklaşım” konusunda bilgilerimizi güncelledi. Ayrıca, Latent Tüberküloz yönetimi, bronkoskopik volüm azaltıcı işlemler ve akciğer kanserinde 9. evrelemede lenf nodu yaklaşımı konularına yer verdiğimiz, keyifle okuyacağınız, birçok güncel bilgiye ulaşacağınız bu sayıyı sizlerle paylaşmaktan mutluluk duyuyoruz.

6-10 Ekim tarihlerinde düzenlenecek olan UASK 2021’de görüşmek dileğiyle...



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



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



Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Bronkoskopik Volüm Azaltıcı İşlemler

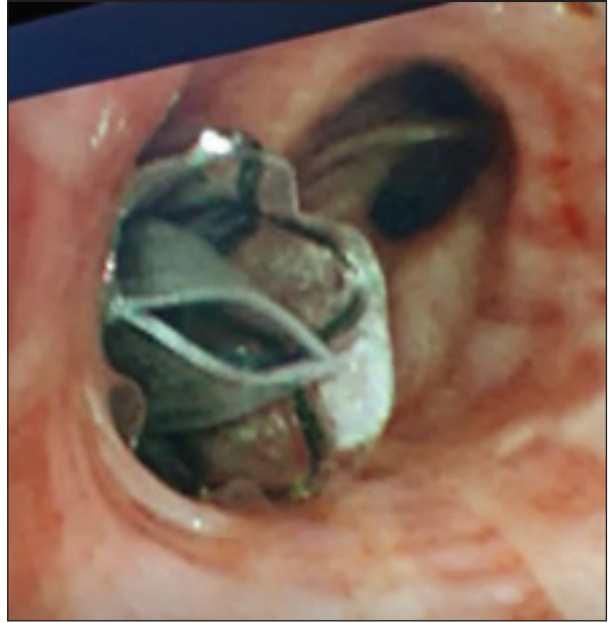
KOAH, 2012 yılında dünyada altıncı sırada ölüm sebebi iken 2020 yılında üçüncü sıraya yükselmiştir (1). Amfizem, alveoler yapının irreversibl olarak bozulması ile karakterize bir hastalıktır. Kronik inflamasyonun belirginleşmesi ile birlikte elastik recoil kaybı ve buna bağlı olarak küçük hava yollarının erken kapanması sonucunda hava hapsinin artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Artan hava hapsi ile birlikte alveoler düzeyde gaz diffüzyonunun bozulması, ventilasyon-perfüzyon dengesizliğinin artması, solunum iş yükünün artması, hipoksemi ve son olarak da kardiyak fonksiyonların bozulması ile kor pulmonale'ye gidış görülebilmektedir. Solunum iş yükünün artması ile nefes darlığında artma ve egzersiz kapasitesinde azalma ve yaşam kalitesinde bozulma görülmektedir.

KOAH-amfizem hastalarında uygulanan medikal tedavilerin (anti inflamatuvar, anti muskarinik, β_2 -agonistler, teofilinler, oksijen desteği, kortikosteroidler vb.) elastik recoil kaybı ile oluşan hiperinflamasyon ve air trapping olayını engellemede ya da azaltmada çok kısıtlı faydasının olduğu bilinmektedir (2). Bu tedaviler hafif ve orta dereceli KOAH hastalarında daha

etkili olabilirken, ağır ve çok ağır KOAH grubunda fayda oldukça düşüktür (3,4). Amfizematöz ve nonfonksiyone akciğer alanlarının solunum işinden uzaklaştırılarak, solunum iş yükünün azaltılması işlemi akciğer volüm azaltıcı cerrahi olarak tanımlanmıştır ve 1957 yılında Brantigan and Mueller tarafından yayınlanan ilk büyük çalışma ile literatüre girmiştir (5). 1995'te Cooper ve arkadaşları volüm azaltıcı cerrahi işlemleri modifiye etmiştir (6). Son olarak da 1999 yılında NETT çalışması ile akciğer volüm azaltıcı cerrahi işlemler için dahil edilme kriterleri belirlenmiştir (7). Uzun dönemli sonuçlar ortaya konmuştur. Ancak perioperatif ve postoperatif dönemde belirgin kardiyopulmoner komplikasyonların olması, morbidite ve mortalitenin artış göstermesi ile klinisyenler minimal invaziv işlemlere yönelmiştir. Bronkoskopik akciğer volüm azaltıcı işlemler ile KOAH-amfizemli hastaların egzersiz kapasitesinin artırılması ve hayat kalitesinin iyileştirilmesi amaçlanmıştır. GOLD 2017 ile rehberde de giren bronkoskopik volüm azaltıcı tedavilerin kullanım alanları da genişlemiştir (8).

Günümüzde en sık kullanılan yöntemler; valf, akıllı sarmal (coil), termal buhar ablyasyon tedavileridir. Tüm yöntemlerde hasta seçiminde ortak kriterler vardır. Bunlar; GOLD evre 3-4 olması, spirometrik incelemelerde FEV₁ değerinin %20-45 arasında olması, TLC'nin %100'ün, RV'in %175'in, DLCO'nun %20'nin üzerinde olması gereklidir. İnce kesitli volümetrik yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde ideali heterojen, belli durumlarda homojen amfizem özellik göstermesi gereklidir. Belirgin bronşektazi, aktif malignite, aktif akciğer enfeksiyonu, aktif sigara içiciliği, ağır kalp yetmezliği, yüksek PAB değeri varlığı bu işlemler için kontrendikasyon olarak değerlendirilmektedir. Volüm azaltıcı işlem için valf kullanılacaksa tomografik olarak fissürlerin intakt olması işlemin etkinliği için önemlidir. Akıllı sarmal ya da termal buhar ablyasyon tedavileri için fissür intaktlığı aranmamaktadır. Valf ya da coil işlemi için hedeflenen lobdaki tüm segmentler işleme alınmalıdır, ancak termal buhar ablyasyonda en ağır segmentler bilgisayarlı tomografinin kullanıldığı bir program ile tespit edilerek lobun tamamı işleme alınmamaktadır.

Resim 1. Segment girişine yerleştirilmiş endobronşiyal valf.



Valfler

Endobronşiyal ve intrabronşiyal olarak tanımlanan tipleri vardır. Tüm dünyada sık kullanılmaktadır, erken ve geç tüm komplikasyonları bilinmektedir. Tek yönlü hava çıkışına izin verecek şekilde dizayn edilmiştir.

Yerleştirildiği segment içerisine hava giremez, ancak içerden dışarıya hava ve sekresyon çıkışı olabilmektedir. Çalışmayan ya da çıkarılması istenen valf kolaylıkla forceps aracılığı ile çıkartılabilmektedir. Genel anestezi ya da bilinçli sedasyon altında işlem uygulanabilmektedir. 2.8 mm çaplı fleksibl bronkoskop yardımı ile işlem uygulanabilir. En önemli komplikasyonlar arasında pnömotoraks, KOAH atak, pnömoni, valf migrasyonu yer almaktadır. Endobronşiyal valfler 4.0-7.0 mm ve 5.5-8.0 mm ebatlarında olmak üzere iki farklı boyutu vardır. Valf uygulanmadan önce özel tomografik programlarla fissür bütünlüğü gösterilmiş olgularda direk olarak valf yerleştirilebilir. Ancak fissür bütünlüğü program ile %75-95 arasında olan olgularda işlem sırasında valf yerleştirilmeden önce chartis denilen özel bir kateter yardımı ile kollateral ventilasyon olup olmadığı kontrol edilir ve kollateral ventilasyon yok ise valf uygulanır. Yaklaşık üç ay sonunda valf distalinde görülen lobda ateletazi, lokal kollaps hedeflenmektedir. İlk kez 2000'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. FDA tarafından onaylanmıştır. LIBERATE ve EMPROVE çalışmaları ile de istatistiksel olarak anlamlı oranda FEV₁'de iyileşme, SGRQ anketlerinde

Resim 2. İki farklı seansta iki akciğere de yerleştirilmiş akıllı teller.



düzelme, 6DYT'de iyileşme, yaşam kalitesinde düzelme görülmüştür (9,10).

Akıllı Sarmal (Coil)

Nikel-titanyum birlikteliği ile oluşturulan nitinol yapısında 100-125-150 mm ebatlarında olan bronkoskopik yolla akciğer subsegmentlerine floroskop aracılığı ile plevraya 20-40 mm mesafede ve kateter yardımı ile ve genel anestezi altında uygulanabilen, yerleştirildikten sonra geri alınması çok mümkün olmayan ve akciğer parankim distorsiyonu yaparak amfizemli bölgenin kullanılmasını engelleyerek akciğer volüm azaltmada kullanılan aparatlardır. Hemoptizi, pnömonitis, pnömoni, KOAH atak ve pnömotoraks görülebilen komplikasyonlardır. Bir lob için yaklaşık 10-14 arasında coil yerleştirilebilir ve ideal olarak karşı akciğerde uygun olan hedef bölgeye de dört-sekiz hafta sonra tekrar ikinci coil yerleştirme seansı uygulanmalıdır. İşlem sayesinde air-trapping ve hiperinflasyon azaltılır, diyafragma fonksiyonları düzelir, elastik recoil düzelir. RENEW çalışması ile de gösterilmiştir ki 6DYT'inde, SGRQ'da ve hayat kalitesinde iyileşme olmuştur (11).

Termal Buhar Ablasyon

İnce kesitli volümetrik çekilmiş akciğer tomografisinin özel bir program ile heterojen amfizemli bölgedeki uygun olan segmentlerin kaç kalori sıcaklıkta ve ne kadar süre ile sıcak buharın verilmesi gerektiği hesaplanarak bilinçli sedasyon ya da genel anestezi altında fleksibl bronkoskop ile kateter yardımı ile uygulanan bir yöntemdir. 100 derecede ısıtılmış sıcak buhar 3-10 saniye içerisinde hedeflenen alana iletilir ve iki segment arasında yaklaşık üç dakika kadar beklenmelidir. Lokalize inflamasyon yaratılarak amfizemli alanların fibrotik hale gelmesi hedeflenmektedir. Yaklaşık üç ay içinde istenilen hedeflere ulaşılabilir. İlk kez 2009 yılında Snell ve arkadaşları tarafından üst lob amfizemi belirgin olan 11 hastaya uygulanmıştır ve güvenlik etkinlik çalışması yapılmıştır (12).

2012 yılında Snell ve arkadaşlarının yaptığı 44 üst lob amfizemli hastaya yapılan uygulamanın altıncı ayında FEV₁'de, 6DYT'de, SGRQ skorlarında anlamlı iyileşme görülmüştür (13). Farklı akciğerdeki amfizemli alana yapılacak ikinci uygulama, ilk uygulamadan en az üç ay sonra olmalıdır. İşlem öncesi ve sonrasında hastalara yüksek doz steroid verilmemelidir. Eğer yüksek dozda verilirse antiinflamatuvar etki yaratacağından, buhar ablasyonla oluşturulmak istenen inflamasyon da engellenmiş olur.

Valfler, akıllı teller ve termal buhar ablasyon tedavileri GOLD 2017'den itibaren kanıt seviyeleri güçlenerek her güncellemede önerilmiştir. Uygun hastalarda tecrübeli merkezlerde kullanılması ile bu hastalar tedavilerden anlamlı fayda görmektedir.

Not: Resimler, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bronkoskopi laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Wu Xu, MD, Junyi Wang, MD, Xiang He, PhD, Junlan Wang, MD, Dehong Wu, MD, Guoping Li. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for emphysema A network meta-analysis. *Medicine* (2020) 99:5.
2. Doğan D, Taşçı C. Early complications of endobronchial lung volume reduction treatment with endobronchial valves. *Gulhane Med J* 2020;62:121-5.
3. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2015;70:288–90.
4. Aggelou K, Siafakas N. Medical lung volume reduction for severe emphysema: a review. *Respir Med* 2017;131:141–7.
5. Brantigan OC, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg* 1957;23:789-804.
6. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-16
7. Rationale and Design of the National Emphysema Treatment Trial (NETT): A Prospective Randomized Trial of Lung Volume Reduction Surgery. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 518-28.
8. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol* 2017;53:128–149.
9. J. Criner G, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1151-1164.
10. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE) A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. EMPROVE Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 200, Iss 11, pp 1354–1362, Dec 1, 2019
11. Jorine E. Hartman, Pallav L. Shah, Frank Sciruba, Felix J.F. Herth, Dirk Jan Slebos, on Behalf of the Renew Study Group. Endobronchial coils for emphysema: Dual mechanism of action on lobar residual volume reduction *Respirology* (2020) 25, 1160–1166.
12. Snell GI, Hopkins P, Westall G, Holsworth L, Carle A, Williams TJ: A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: A novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1993–1998.
13. Snell G, Herth FJ, Hopkins P, Baker KM, Witt C, Gotfried MH, Valipour A, Wagner M, Stanzel F, Egan JJ, Kesten S, Ernst A: Bronchoscopic thermal vapor ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39: 1326–1333.



Prof. Dr. Aydın ÇİLEDAĞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Rehber Önerileriyle Weaning Uygulamaları

Mekanik ventilasyon (MV), sıklıkla hayat kurtarıcı olmasına rağmen, yaşamı tehdit eden ağır komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Bu nedenle, güvenli bir şekilde yapılabildiğinde, weaning olarak tanımlanan, MV'yi sonlandırma işleminin, mümkün olan en erken zamanda yapılması çok önemlidir. Mekanik ventilasyon süresinde uzama, özellikle ventilatör ilişkili pnömoni, havayolu hasarı gibi komplikasyonlar nedeniyle mortalitede ve aynı zamanda maliyette artışa neden olabilmekte iken, uygun olmayan erken weaning durumunda da morbidite ve mortalite artabilmektedir. Ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği nedeni ile reentübasyon ihtiyacı olan hastalarda, reentübasyon ihtiyacı olmayanlara göre mortalitenin 2.5-10 kat arttığı bildirilmektedir. Hastanın, entübe olup, mekanik ventilasyona başlanmasından, mekanik ventilasyondan ayırma ve ekstübasyona kadar altı dönem bulunmaktadır;

1. Akut solunum yetmezliğinin tedavisi,
2. Weaningin mümkün olabileceğinin düşünülmesi,
3. Hastanın weaninge hazırlığının değerlendirilmesi,

Tablo 1. Weaning sürecine göre hastaların klasifikasyonu.

Basit weaning: İlk deneme sonrası ekstübasyon başarısı sağlanan hastalar
Zor weaning: İlk başlangıç denemenin başarısız olduğu ve maksimum üç defa spontan solunum denemesi ile veya ilk spontan solunum denemesinden sonra yedi gün içinde ekstübasyon başarısı sağlanan hastalar
Uzamış weaning: En az üç weaning girişiminin başarısız olduğu veya ilk spontan solunum denemesinden sonra yedi günden daha uzun süre gereken hastalar

4. Spontan solunum denemesi,
5. Ekstübasyon,
6. Eğer gerekiyorsa reentübasyon (1).

Weaning sürecinin, yoğun bakım ünitesinde, total mekanik ventilasyon süresinin %40-50'sini oluşturduğu bildirilmektedir (2,3).

Weaning işleminin zorluğu ve süresine göre hastaların, basit weaning, zor weaning ve uzamış weaning olmak üzere üç gruba ayrılması önerilmiştir (Tablo 1) (1). Basit weaning grubu, ilk spontan solunum denemesini geçen ve ilk girişimde başarılı bir şekilde ekstübe edilen hastaları içerir. Bu grup, weaning hastalarının yaklaşık %60-70'ini oluşturur. Bu grupta prognoz iyidir ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) mortalitesi yaklaşık %5'tir (4,5). Hastaların yaklaşık %30'u ise zor ve uzamış weaning gruplarını oluşturur ve bu popülasyonda mortalite yaklaşık %25'tir.

Uzamış MV, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir, bu nedenle, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda weaning mümkün olduğu kadar erken düşünülmelidir. Ventilatörden ayırma işlemi, iki basamaklı stratejiyi içerir;

1. Hastanın weaninge hazır olup olmadığına dair değerlendirme,
2. Başarılı ekstübasyon olasılığını gösterecek spontan solunum denemesi.

Bir uluslararası konsensüs raporunda bildirilen, hastanın mekanik ventilasyondan weaninge hazırlığı ile ilgili değerlendirilmesi gereken parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir (1). Tabloda gösterilen tüm kriterleri karşılamayan bazı hastalar da başarılı bir şekilde mekanik ventilasyondan ayrılabilirdiğinden, bu kriterler, hepsinin karşılanması gereken kesin kriterler olarak değil, olası weaning için bakılması gereken parametreler olarak değerlendirilmelidir (1).

Weaning için hazır olduğu düşünülen hastalar, spontan solunum denemesi öncesi weaning başarısını öngören testler ile değerlendirilmelidir. Bugüne kadar 50'ye yakın fizyolojik test çalışılmış olup, respiratuvar parametreler, kas gücü ölçümü, B-tip natriüretik peptitler ve diyafram ultrasonografisini içerir. Tablo 3'te weaning başarısını öngörebilmesi açısından değerlendirilen test ve kriterlerden bazıları gösterilmiştir. Bu testlerden en sık kullanılanı, ilk kez 1991 yılında Tobin tarafından bildirilen hızlı yüzeysel solunum indeksidir (6). Bu testte indeks, bir dakikalık spontan solunum sırasındaki solunum sa-

Tablo 2. Weaninge hazırlığı değerlendirmeye yönelik parametreler.

Klinik değerlendirme	Yeterli öksürük Aşırı trakeobronşiyal sekresyon yok Entübasyona neden olan hastalıkta düzelme
Objektif değerlendirme	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinik olarak stabil <ul style="list-style-type: none"> • Stabil kardiyovasküler status (nabız < 140, sistolik kan basıncı: 90-160 mmHg, vazopressör ihtiyacı yok veya minimal) • Metabolik durum stabil, Hb > 8-10 g/dL 2. Yeterli oksijenizasyon <ul style="list-style-type: none"> • SaO₂ > %90 ≤ FiO₂ 0.4 (veya PaO₂/FiO₂ ≥ 150 mmHg) • PEEP ≤ 8 cmH₂O 3. Yeterli pulmoner fonksiyon <ul style="list-style-type: none"> • f ≤ 35/dakika • MIP ≤ -20 - -25 cmH₂O • VT > 5 mL/kg • VC > 10 mL/kg • fR/VT ≤ 105 • Ciddi respiratuvar asidoz yok 4. Bilinç durumu stabil

Tablo 3. Weaning başarısını öngören test-kriterler.

Tidal volüm (VT) > 5 mL/kg
Vital kapasite (VC) > 10 mL/kg
Solunum frekansı < 35/dakika
Dakika ventilasyonu (VE) < 10-15 L/dakika
Maksimal inspirasyon basıncı (PImax) < -25 cmH ₂ O
Po.1 ≤ 4.2 cmH ₂ O
Hızlı-yüzeysel solunum indeksi (f/VT) < 105
Po.1 X (F/VT) ≤ 450 cmH ₂ O/soluk/L
VD/VT < %60
CROP > 13
Solunum işi (WOB) > 5J/dakika
Basınç-zaman indeksi (PTI) <0.15
Gerilim zaman indeksi (TTI) < 0.15
Basitleştirilmiş Weaning İndeksi (SWI) < 9/dakika

yısının tidal volüme oranı ölçülür. Tobin tarafından yapılan ilk çalışmada, 105 soluk/dakika/L'den daha düşük bir değer, %97 duyarlılık ve %64 özgüllükle spontan solunum denemesinin başarılı olacağını öngöreceği bildirildikten sonra, yapılmış çalışmalarda, duyarlılık 0.35-1.00, özgüllük ise 0.00-0.89 olarak saptanmıştır (6,7). Hızlı yüzeysel solunum indeksi değeri arttıkça weaning başarı şansı azalmaktadır. Bugün için en sık kullanılan bu indeks ile ilgili son zamanlarda yapılmış bazı çalışmalarda, farklı ölçüm teknikleri (T-tüp, PSV veya CPAP) ve seri ölçüm ile ve de farklı hasta gruplarında eşik değerin değişebileceği bildirilmiştir (8).

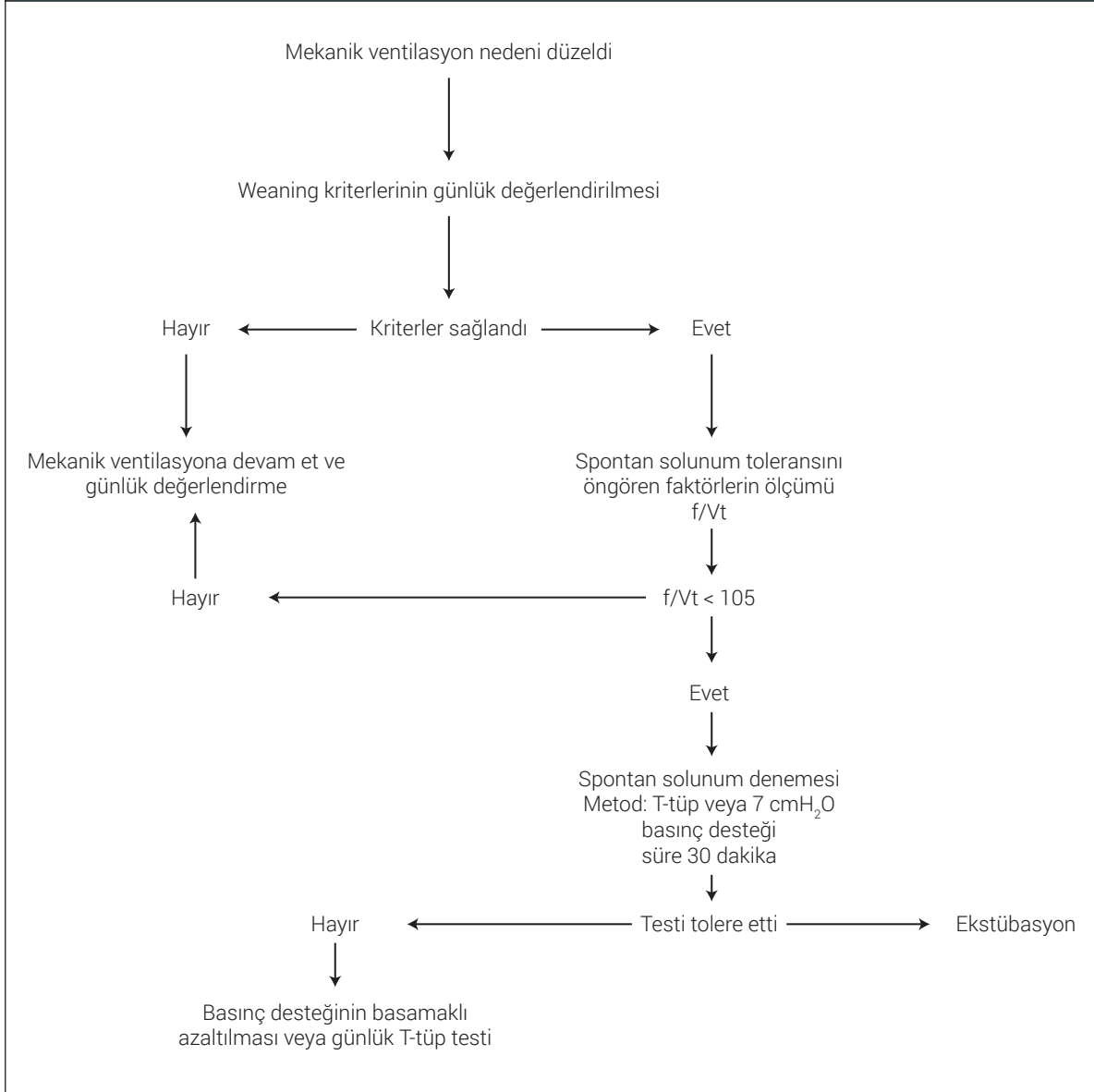
Daha önce de belirtildiği gibi, weaning başarısını öngörebilmek açısından birçok parametre çalışılmış olup farklı sonuçlar saptanmıştır. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda diyafragmatik disfonksiyon sıklığı. Diyafragmatik ultrasonografi, bu hastalarda diyafram fonksiyonunu gösterebilecek ümit verici ve noninvaziv bir testtir. Yapılan bir çalışmada, spontan solunum denemesi için hazır olarak değerlendirilen ve daha önce diyafram hastalık öyküsü olmayan toplam 88 hastada diyafragmatik ultrasonografi yapılmış, hastaların %29'unda diyafragmatik disfonksiyon saptanmış ve weaning süresi ile total ventilasyon süresinin bu grupta daha uzun olduğu bulunmuştur (9). Yakın zamanda yapılmış ve ekstübasyon sonrası ilk 48 saat içerisinde reentübasyonu öngörmeye diyafragmatik ultrasonografinin değerlendirildiği çalışmaları kapsayan bir meta-analizde, diyafram hareketi ve diyafram kalınlık fraksiyonunun duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla 0.78, 0.89 ve 0.71, 0.79 olarak bulunmuştur (10).

Tek başına, hastanın weaninge hazır olduğunu gösteren kriterlere dayanılarak ekstübasyon yapıldığında, olguların yaklaşık %40'ında reentübasyon ihtiyacı gelişmektedir. Bu nedenle, weaning uygunluk, spontan

solunum denemesi ile konfirme edilmelidir (7). Spontan solunum denemesi, düşük düzeylerde (7-8 cmH₂O) basınç desteği "pressure support", T-tüp parçası ve otomatik tüp kompensasyonu ile yapılabilir. Spontan solunum denemesi için en sık kullanılan iki teknik olan, basınç desteği ile T-tüp'ün karşılaştırıldığı çalışmaları içeren yakın zamanlı bir meta-analizde, ekstübasyon başarısını öngörmeye iki grup arasında fark saptanmamıştır (11). Bir başka meta-analizde, yine iki teknik arasında weaning başarısı bakımından fark saptanmazken, basit weaning grubunda basınç desteğinin, T-tüp'e göre daha başarılı olduğu bulunmuştur (12). Endotrakeal tüpün oluşturduğu direncin kompensasyonunu ayarlayan otomatik tüp kompensasyonunun da T-tüp ve basınç desteği kadar etkili olduğu bildirilmektedir (13). ACCP ve ATS tarafından ortak olarak hazırlanıp yayınlanan kılavuzda, öneri için değerlendirilen çalışmaların analizinde, basınç desteği tekniğinin daha başarılı bulunması nedeni ile başlangıç spontan solunum denemesinin 5-8 cmH₂O'lik basınç desteği ile yapılması önerilmiştir (orta derecede kanıt düzeyi) (14).

Önerilen bir mekanik ventilasyon weaning algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir (15). Spontan solunum denemesine alınan hasta, başarı yönünden yakından takip edilmelidir. Spontan solunum denemesi başarısızlığı; takipne, takikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, hipoksemi, asidoz veya aritmi gibi başarısızlığın objektif kriterleri ve ajitasyon, solunum sıkıntısı, mental durumda değişiklik, terleme ve artmış efor bulguları gibi subjektif kriterlerin varlığı olarak tanımlanır (1). Spontan solunum denemesi başarısızlık kriterleri Tablo 4'te gösterilmiştir (1). Spontan solunum denemesini tolere eden bir hasta ekstübe edilebilir. Ekstübasyon sonrası, özellikle ilk saatlerde hasta yakından takip edilmelidir. Hastaların çoğunda progresif düzelme ve sonuç olarak da yoğun bakımdan taburculuk gözlenir, bununla birlikte hastaların yaklaşık %10-20'sinde ekstübasyon sonrası dönemde solunum sıkıntısı ve bunların önemli bir kısmında da reentübasyon ihtiyacı gelişebilmektedir. Postekstübasyon sıkıntısının nedenleri, postekstübasyon üst havayolu obstrüksiyonu, solunum yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, aspirasyon veya aşırı sekresyon, yeni başlangıçlı sepsis veya diğer nedenler olabilir. ACCP/ATS kılavuzunda, ekstübasyon kriterleri bulunan ve postekstübasyon stridor için yüksek risk taşıyan hastalarda, "cuff" kaçak testinin yapılması (çok düşük kanıt

Şekil 1. ESTS mediastinal evreleme klavuzu (3).



Tablo 4. Spontan solunum denemesi başarısızlık kriterleri.

Klinik değerlendirme ve subjektif kriterler	Ajitasyon ve anksiyete Mental durumda değişiklik Siyanoz Terleme Artmış solunum işi bulguları (yardımcı solunum kas kullanımı, dispne)
Objektif ölçümler	FiO ₂ ≥ 0.5 iken, PaO ₂ ≤ 50-60 mmHg veya SaO ₂ < %90 PaCO ₂ > 50 mmHg veya PaCO ₂ 'de > 8 mmHg artış pH < 7.32 veya pH'da ≥ 0.07 düşüş f/TV > 105 Solunum sayısı > 35/dakika veya ≥ %50 artış Nabız > 140/dakika veya ≥ %20 artış Sistolik kan basıncı > 180 mmHg veya ≥ %20 artış Sistolik kan basıncı < 90 mmHg Kardiyak aritmiler

düzeği), ekstübasyon için hazır olan ancak "cuff" kaçak testi başarısız olan hastalarda ekstübasyondan en az 4 saat önce sistemik steroid uygulanması (orta derecede kanıt düzeyi) önerilirken, postekstübasyon stridor için risk faktörleri olarak da, travmatik entübasyon, altı günden uzun entübasyon, geniş endotrakeal tüp, kadın cinsiyet, plansız ekstübasyondan sonra reentübasyon olarak belirtilmiştir.

Weaning başarısızlığı, sıklıkla, spontan solunum denemesi başarısızlığı veya ekstübasyondan sonra ilk 48 saat içinde reentübasyon olarak tanımlanmaktadır (1). Weaning başarısızlığı, solunum kontrolü, akciğer, göğüs duvarı, solunum kaslarındaki mekanik patolojiler, kardiyovasküler sistem patolojileri, nöromusküler patolojiler, metabolik-endokrin nedenler, anemi, nutrisyonel patolojiler ve psikolojik faktörler gibi nedenlere bağlı olabilir. Weaning başarısızlığı olan hastalarda, bu faktörler gözden geçirilmeli, gerekli önlem ve tedavileri uygulanmalıdır. Bu hastalarda, ventilatör ayarlarının optimizasyonu, kardiyovasküler fonksiyonların optimizasyonu ve seçilmiş hastalarda solunum kas eğitimi, fizik tedavi ve psikolojik destek tedavileri ile weaning başarı olasılığı artırılabilir.

Weaning sürecinde standardize bir protokol kullanılması ile weaning başarısının artabileceği bildirilmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalarını içeren ve toplam 17 çalışma ile 2434 hastayı kapsayan bir meta-analizde, protokolün uygulandığı grupta, uygulanmayan gruba göre mekanik ventilasyon süresi, weaning süresi ve yoğun bakım yatış süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (16). ACCP/ATS kılavuzunda, hastalarda bir ventilatör ayırma protokolünün kullanılması önerilmiştir (düşük kanıt düzeyi). Yine aynı kılavuzda, düşük kanıt düzeyinde, erken mobilizasyona karşılık, protokole rehabilitasyon programının uygulanması da önerilmiştir.

Weaning sürecinde noninvaziv mekanik ventilasyonun üç farklı endikasyon ile kullanımı düşünülebilir;

1. Weaningde,
2. Ekstübasyon sonrası profilaktik olarak,
3. Ekstübasyon sonrası akut solunum yetmezliği gelişen hastalarda terapötik olarak.

Weaningde, noninvaziv mekanik ventilasyon ile ilgili yapılmış çalışmalarını kapsayan bir meta-analizde, ekstübasyon sonrası hemen noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması ile invaziv mekanik ventilasyona devam edilmesi karşılaştırılmış, NİMV grubunda mortalite sadece KOAH'lı hastalarda olmak üzere anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (17). ACCP/ATS kılavuzunda, spontan solunum denemesini geçen ve eks-

tübasyon yetmezliği için yüksek riskli hastalarda profilaktik noninvaziv mekanik ventilasyon önerilmiş (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi) ve ekstübasyon yetmezliği için, hiperkapnik, KOAH, konjestif kalp yetmezliği veya diğer ciddi komorbiditeleri olan hastalar yüksek riskli hastalar olarak tanımlanmıştır.

Akut solunum yetmezliğinde son yıllarda yaygın olarak kullanılan yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisinin ekstübasyon sonrasında, reentübasyonu önlemedeki rolü ile ilgili olarak bazı çalışmalar yapılmıştır. Yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisinin, konvansiyonel oksijen tedavisi veya noninvaziv mekanik ventilasyon ile karşılaştırıldığı toplam 8 çalışmayı içeren bir meta-analizde, bu tedavinin konvansiyonel oksijen tedavisine göre akut solunum yetmezliği ve reentübasyon oranlarını düşürdüğü, noninvaziv mekanik ventilasyon ile benzer olduğu bulunmuştur (18).

Weaning başarısını artırmaya yönelik geliştirilen bir diğer strateji, otomatize weaning sistemleridir. Otomatize weaning sistemleri, klinisyen aracılı yöntemden farklı olarak, hastanın ihtiyacına göre solunum desteğini sağlayarak, weaning hazırlığını değerlendirip, weaning başarısını artırabilir. Bu konuda yapılan yakın zamanlı bir meta-analizde, standart weaning uygulamasına göre otomatize modların mekanik weaning süresini anlamlı olarak düşürdüğü ve modlar arasında da bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (19).

Mekanik ventilasyon uygulanan ve ekstübe edilemeyen hastalarda, daha konforlu olması ve daha az sedasyon ihtiyacı nedeni ile trakeostomi gündeme gelmekte ve sıklıkla uygulanmaktadır. Trakeostominin optimal zamanı ise tartışmalı ve belirsiz bir konudur. Mekanik ventilasyonun 10. gününden önce yapılması erken, 10. günden sonra yapılması ise geç trakeostomi olarak tanımlanmaktadır (7). Toplam dört çalışma ve 673 hastayı kapsayan bir meta-analizde mortalite bakımından erken ve geç trakeostomi grupları arasında fark saptanmazken, daha sonra yapılan güncellemede erken trakeostomi grubunda mortalitenin daha düşük olduğu bulunmuş, ama bu konuda öneri için kaliteli ve yeterli verinin olmadığı, hangi hasta gruplarında nasıl bir yaklaşımın uygun olacağıının belirsiz olduğu belirtilmiştir (20,21).

KAYNAKLAR

1. Boles JM, Bion J, Connors A, et al. TASK FORCE Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29:1033–56.
2. Esteban A, Alia I, Ibanez J, et al. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest*. 1994;106:1188–93.
3. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:170–7.
4. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1855–62.
5. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:512–8.
6. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991;324(21):1445–50.
7. Shaikh H, Morales D, Laghi F. Weaning from mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:451–68.
8. Karthika M, Enezi FA, Pillai LV, Arabi Y. Rapid shallow breathing index. *Ann Thorac Med* 2016;11:167–76.
9. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2011;39(12):2627–30.
10. Caifeng Li, Xin Li, Hongqiu Han, Hailong Cui, Guolin Wang, Zhiqiang Wang. Diaphragmatic ultrasonography for predicting ventilator weaning: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018 Jun;97(22):e10968. doi: 10.1097/MD.0000000000010968.
11. Li Y, Li H, Zhang D. Comparison of T-piece and pressure support ventilation as spontaneous breathing trials in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2020;24:67. doi.org/10.1186/s13054-020-2764-3.
12. Pellegrini JA, Moraes RB, Maccari JG, et al. Spontaneous Breathing Trials With T-Piece or Pressure Support Ventilation. *Respir Care*. 2016;61(12):1693-703.
13. Haberthur C, Mols G, Elsasser S, Bingisser R, Stocker R, Guttman J. Extubation after breathing trials with automatic tube compensation, T-tube, or pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:973–9.
14. Ouellette D, Patel S, Girard TD, et al. Liberation From Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults: An Official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Chest* 2017;151(1):166–80.
15. Frutos-Vivar F, Esteban A. Weaning from mechanical ventilation: Why are we still looking for alternative methods? *Med Intensiva*. 2013;37(9):605-17.
16. Blackwood B, Burns KEA, Cardwell CR, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD006904. DOI: 10.1002/14651858.CD006904.pub3.
17. Burns KEA, Meade MO, Premji A, Adhikari NKJ. Noninvasive positive-pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD004127. DOI: 10.1002/14651858.CD004127.pub3.
18. David G, Dipayan C, Dominic W, et al. High-Flow Nasal Cannula Compared With Conventional Oxygen Therapy or Noninvasive Ventilation Immediately Postextubation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2020;48(11):e1129-e1136.
19. Neuschwander A, Chhor V, Yavchitz A, et al. Automated weaning from mechanical ventilation: Results of a Bayesian network meta-analysis. *J Crit Care* 2021;61:191-8.
20. Gomes Silva BN, Andriolo RB, Saconato H, Atallah AN, Valente O. Early versus late tracheostomy for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD007271.
21. Andriolo BN, Andriolo RB, Saconato H, Atallah AN, Valente O. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:1(1):CD007271.



Doç. Dr. Necati ÇITAK

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

Akciğer Kanserinde 9. Evrelemede Lenf Nodu Yaklaşımı Nasıl Olmalı?

Nodal durum akciğer kanserli hastalarda prognoz göstergeleri arasında en güvenilir olanlardan biri olarak kabul edilir ve dolayısıyla optimal tedavi seçeneklerini belirlemede vazgeçilmezdir (1). Yıllar geçtikçe TNM evrelemesinin T ve M tanımlamalarında köklü değişiklikler olsa da N tanımlaması aynı kalmıştır. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği'nin (IASLC) 2007 yılındaki 7.TNM önerisinde lenf nodu haritasının dünya çapında ortaklaştırılması ve standartlaştırılması için bir lenf nodu haritası tariflenmiş ve N durumunda alan (zone) kavramı gündeme gelmiştir (1). Ancak çoğu verinin (%60) Asya'dan gelmesi ve klinik doğrulamanın yapılamaması nedeniyle klinik pratikte uygulanması önerilmemiştir. 2016'daki son TNM rehberinde ise alan (zone) kavramından hiç bahsedilmemiştir. Bu rehberin N önerisi kısmı "Mevcut N tanımlayıcıları prognozu yeterince tahmin eder ve bu nedenle gelecek evreleme sisteminde muhafaza edilmelidir." şeklinde sonlandırılmıştır (2).

Ancak N1'de hiler lenf nodu (LN No 10,11) metastazları ile intraparankimal LN (LN No 12,13) metastazları arasında, N2'de aortopulmoner LN'lerin (LN No 5,6) pozitifliği ile subkarinal LN'lerin (LN No 7) pozitifliğinde, skip N2 (N2a1) ile non-skip N2'ler (N2a2) ve non-skip tek N2'ler ile multiple N2'ler (N2b) arasında, ayrıca hem N1 hem de N2'de bir pozitif LN ile > 10 pozitif LN veya tek bir LN istasyonunda metastaz ile birden fazla LN istasyonunda metastaz arasın-

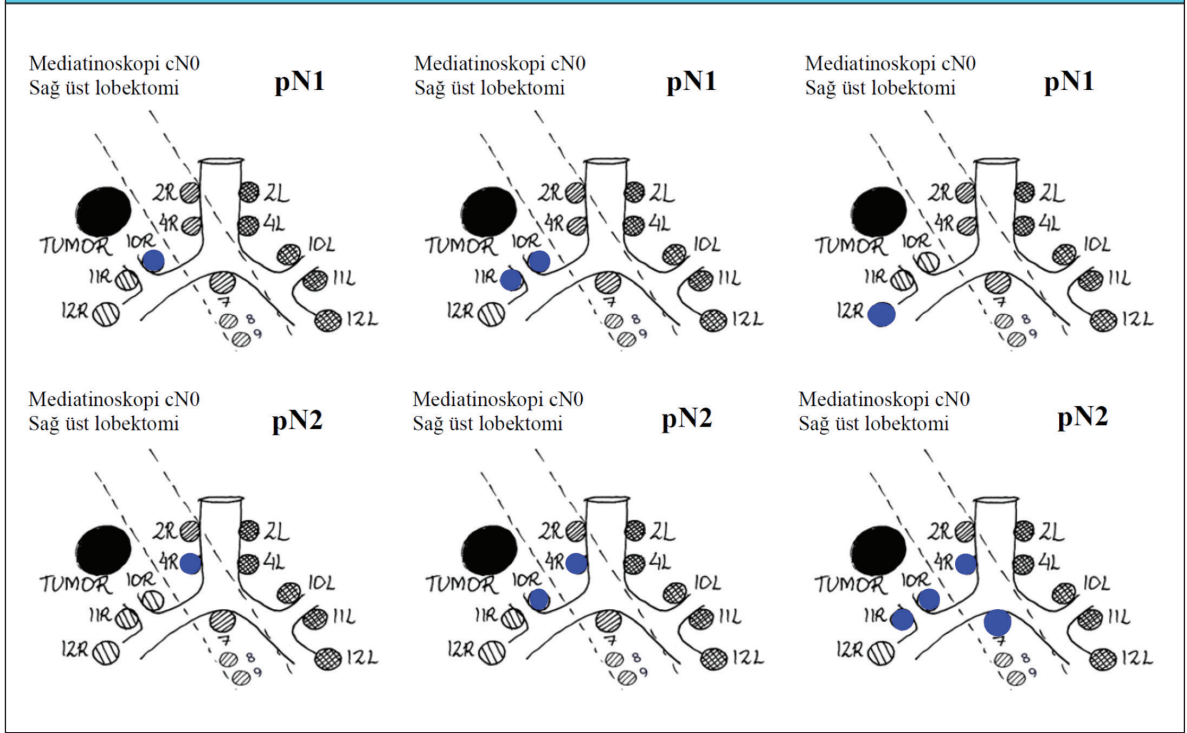
da prognoz farklılıkları vardır (Şekil 1) (3). Bu farklılıklar N tanımlayıcılarında köklü değişiklik yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu prognostik farklılıkların hepsinin kabul edildiği 8. TNM'nin N önerisi çalışmasında metastatik LN'nin anatomik lokalizasyonu, tek veya çoklu olması ve skip metastaz varlığı/yokluğu gibi durumun daha doğru prognostik sonuç vereceği belirtilmiş, nodal evrelemede Tablo 1'de belirtilen sınıflama öne sürülmüş ve bu sınıflamanın ileriye dönük çalışmalar ile test edilmesine ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Ancak yukarıda da belirttiğim

gibi IASLC bu sınıflamanın mevcut N tanımlayıcılarında değişiklik önermek için kullanılmayacağını belirtmiştir. Bunun sebepleri veri tabanındaki hastaların sadece %10'unun belirtilen alt kategoriler açısından veriye sahip olması, bu sınıflamanın klinik ve patolojik tanımlayıcılarının aynı olması gerekmesine rağmen klinik olarak doğrulamasının yapılamaması olarak kabul edilebilir.

IASLC'nin N tanımlayıcılarında değişikliğe gitmeyip hekimlere metastatik lenf nodlarının (veya istasyonların) sayısını kaydetmelerini ve daha ileri analiz için N1a, N1b, N2a ve N2b gibi yeni tanımlayıcılar kullanarak N kategorisini sınıflandırmasını önermesi üzerine bu sı-

Şekil 1. Sağ üst lob skuamöz hücreli akciğer kanseri (siyah büyük yuvarlak) olan hastaların postoperatif patoloji sonucundaki lenf nodu/nodlarına metastaz durumuna (mavi küçük yuvarlak) göre 8.TNM öncesindeki nodal evreleri. Görüldüğü gibi lenf nodu istasyon sayısına ve lokalizasyonlarına bakılmaksızın üst sıradaki hastalar pN1, alt sıradaki hastalar pN2 olarak raporlanmıştır. Tümör çapları, TNM evreleri, tümör yerleşim yerleri ve histolojik tipleri aynı olsa da bu hastalarda sağkalımın çok farklı olacağı iyi bilinmektedir.



Tablo 1. IASLC tarafından 8.TNM sınıflamasında önerilen N tanımlayıcıları (2).

Kategori	Tanımlama
pN0	LN metastazı yok
pN1a	Tek N1 anatomik lokalizasyonunda LN metastazı
pN1b	Birden çok N1 anatomik lokalizasyonunda LN metastazları
pN2a1	N1 olmaksızın tek N2 anatomik lokalizasyonunda LN metastazı (skip)
pN2a2	N1 ile birlikte tek N2 anatomik lokalizasyonunda LN metastazı (non-skip)
pN2b	Birden çok N2 anatomik lokalizasyonunda LN metastazları

LN: Lenf nodu.

niflama ile ilgili karşılaştırmalar içeren farklı merkezlerden çalışmalar yapıldı (Tablo 2) (4-8).

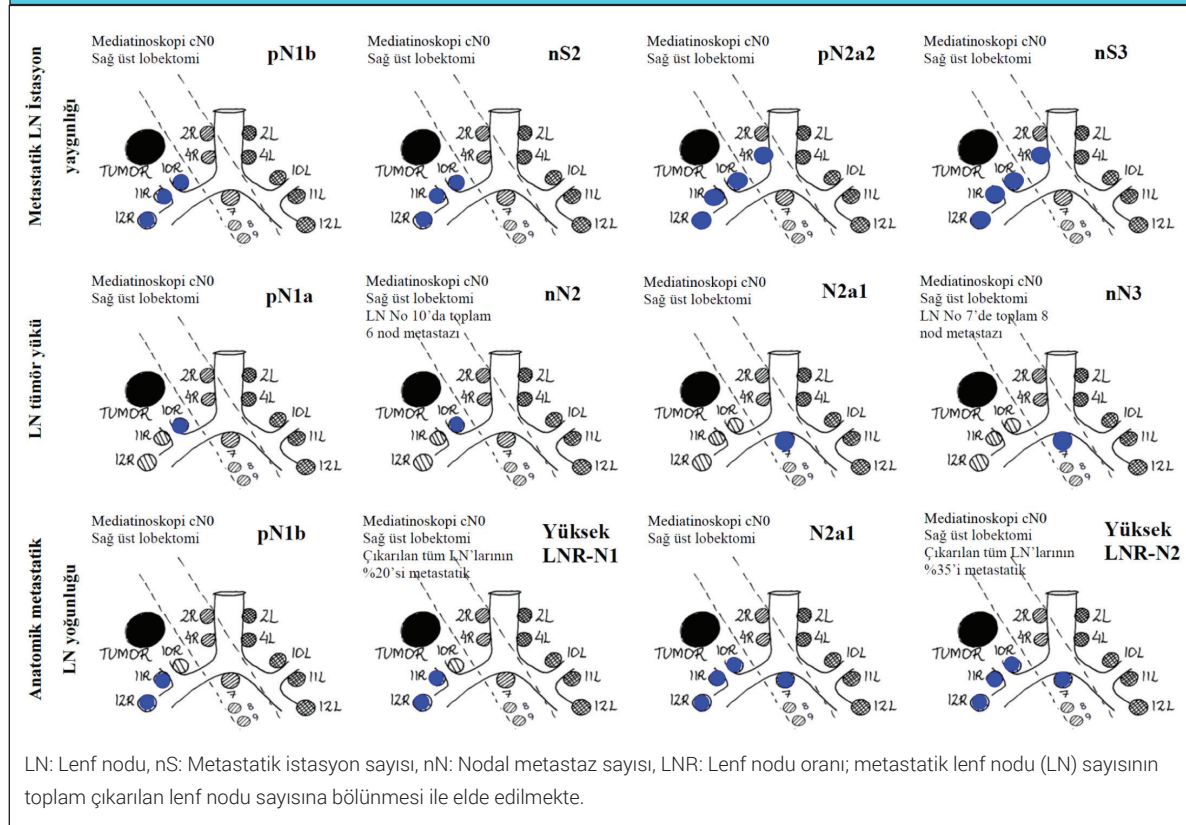
Tablo 2'de görüldüğü gibi bazı çalışmalar yeni N tanımlayıcılarının prognozu iyi tanımladığını ve IASLC tarafından önerilen N sınıflandırmasının eksternal olarak

doğruladıklarını belirtirken diğer çalışmalar yeni N sınıflamasında sağkalım eğrilerinde örtüşmeler/üst üste gelmeler olduğunu ve alt kategoriler arasında önemli sağkalım farklılıkları olmadığı için net bir katmanlaşma sağlanamadığını göstermiştir.

Tablo 2. IASLC tarafından 8. TNM'de önerilen ve test edilmesi istenen N tanımlayıcıları kullanılarak yapılan bazı çalışmalar.

Yazar ve yıl	Çalışmadaki hasta sayısı	Sonuç ve (varsa) sorun
Park, 2019 (4)	1228 hasta, pN1= 732, pN2= 436	Önerilen N tanımlayıcılarında prognostik çıkarımlarından bazıları örtüşmekte, en iyi sağkalıma N2a1'in sahip olması sorunlu gözüküyor.
Yazgan, 2019 (5)	358 hasta, pN1= 228, pN2= 130	N önerisinde yer alan N1 ile N2a1 arasında sağkalımın benzer olması doğrulanmıştır.
Chiappetta, 2020 (6)	1036 hasta, pN1= 569, pN2= 477	N tanımlayıcıları uygun bir prognostik sınıflandırma gibi görülse de tümörün histolojik tipi değiştiğinde sınıflandırma değerini kaybediyor.
Kojima, 2020 (7)	405 hasta, pN1= 211, pN2= 194	Sağkalım tabakalanması sağlanamıyor. Bu seride N1b ile N2b'nin sağkalımı benzer çıkmış.
Xu, 2021 (8)	1249 hasta, pN1= 362, pN2= 887	Önerilen N tanımlayıcıları, N1 ve N2 olan heterojen hastaları prognostik olarak farklı alt gruplara ayırmak için uygun. Ancak bazı prognostik sonuçlar örtüşmekte.

Şekil 2. Sağ üst lob skuamöz hücreli akciğer kanseri (siyah büyük yuvarlak) olan hastaların postoperatif patoloji sonucundaki lenf nodu/nodlarına ve istasyonlarına metastaz durumuna (mavi küçük yuvarlak) göre 8. TNM'e ve de Tablo 3'te önerilen nodal evreleme yöntemlerine göre evreleri. 8. TNM ve önerilen nodal evreleme yöntemlerine göre evrelerde anlamlı değişiklik olmakta.



Tüm tartışmaların sonunda yeni N tanımlayıcıları hakkındaki genel görüş, yeni önermeler ortaya koysa da, hasta sınıflandırması açısından homojen dağılım, yeterli prognostik tabakalanma/ayırım elde edilemediği yönünde olmuştur. Bu nedenlerle son 10 yıldır bizimde içinde bulunduğumuz birçok farklı merkez bir çok farklı yeni N sınıflamaları önermiştir (7-16). Bunları metastatik LN istasyonlarının sayısına (LN istasyon yaygınlığı), metastatik LN sayısına (LN tümör yükü), metastatik LN'lerin toplam rezeke edilen LN'lerinin sayısına oranına (metastatik LN yoğunluğu) ve metastatik LN yoğunluğunun anatomik konum ile kombinasyonu (anatomik metastatik LN yoğunluğu) şeklinde gruplayabiliriz (Tablo 3).

Görüldüğü gibi son yıllarda çok fazla hasta içeren bu çalışmaların hepsinde farklı farklı sınıflama önerileri kullanılmış ve bu çalışmalarda önerilen sınıflamaların var olan N sınıflamasına göre sağkalım açısından daha iyi tabakalanma gösterdiği saptanmış ve kişiselleştirilmiş postoperatif tedavi ve takip için N sınıflamasının mutlaka değiştirilmesi önerisinde bulunulmuştur. Ancak unutulmamalıdır ki tüm bu çalışmalarda en büyük eksiklik önerilen N tanımlayıcıları için klinik N sınıflama doğrulamasının, önerilen sınıflamaların doğası gereği, yapılamamasıdır.

IASLC 8. TNM Evreleme ve Prognostik Faktörler Komitesi'nin başkanı ve 9. TNM Evreleme ve Prognostik Faktörler Komitesi'nin üyesi olan Ramon Rami Porta'nın

Tablo 3. Bazı çalışmalarda önerilen yeni N sınıflamaları.

Öneri	Yazar ve yıl	Çalışmadaki hasta sayısı	Test edilen nodal evreleme önermesi	Sonuç
Metastatik LN istasyon yaygınlığı	Çıtak, 2018 (9)	1038 hasta, pN1= 283 pN2= 133	sN1= Bir LN istasyon metastazı sN2= İki-üç LN istasyon metastazı sN3= Dört ve üzeri LN istasyon metastazı	Metastatik LN istasyonlarının sayısı KHDAK'da şu anda kullanılan nodal sınıflandırmadan daha iyi prognostik faktör
	Kojima, 2020 (7)	405 hasta, pN1= 211 pN2= 194	N α = Bir LN istasyon metastazı N β = 2-3 LN istasyon metastazı N γ = 4 ve üzeri LN istasyon metastazı	Komplet rezeke edilmiş KHDAK'da pozitif LN istasyon sayısı daha doğru bir prognostik gösterge
	Xu, 2021 (8)	1249 hasta, pN1= 362 pN2= 887	nS1=Bir LN istasyon metastazı nS2=iki LN istasyon metastazı nS3=Üç ve daha fazla LN istasyon metastazı	nS sınıflandırması daha doğru bir prognoz sağlayabilir ve sonraki TNM'lerde dikkate alınmaya değer
LN tümör yükü	Lee, 2008 (10)	1081 hasta, pN1= 204 pN2= 275	nN1-3= Bir-üç arası LN metastazı nN4-14= 4-14 arası LN metastazı nN > 15= 15 veya üzeri LN metastazı	Metastatik lenf düğümlerinin sayısı mevcut TNM'deki pN kategorisine göre prognoz açısından daha iyi belki verir
	Wei, 2011 (11)	1659 hasta pN1= 213 pN2= 243	nN1= Bir-iki LN metastazı nN2= Üç-altı arası LN metastazı nN3= Yedi veya üzeri LN metastazı	nN kategorileri, lokasyon bazlı pN evre sınıflandırmasından daha iyi bir prognostik belirleyici
	Çıtak, 2020 (12)	1038 hasta, pN1= 283 pN2= 133	nN1= Bir-üç arası LN metastazı nN2= Dört-altı arası LN metastazı nN3= \geq 7 LN metastazı	Pozitif lenf düğümü sayısı şu anda kullanılan nodal sınıflandırmadan daha iyi prognostik faktör
Metastatik LN yoğunluğu	Lee, 2016 (13)	1487 hasta pN1= 263 pN2= 263	NLR ¹ = \leq 15%, NLR ² = 15%-40% NLR ³ = > 40%	Metastatik lenf nodu yoğunluğu gelecekteki N tanımlayıcıları olarak hizmet edebilir
	Deng, 2018 (14)	5289 hasta pN1= 3125 pN2= 2164	LNR1= < 0.58% LNR2= \geq 0.58%	Metastatik lenf nodu yoğunluğu sağkalım sonuçlarını tahmin etmede yararlı
Anatomik metastatik LN yoğunluğu	Ding, 2016 (15)	700 hasta pN1= 203 pN2= 497	pN1-LNR < 0.10% pN1-LNR \geq 0.10% pN2-LNR < 0.40% pN2-LNR \geq 0.40%	Sağkalımı daha kesin bir şekilde tahmin etmek ve kişiselleştirilmiş postoperatif tedavi için pN-LNR sınıflaması önerilir
	Aksoy ve Çıtak, 2021 (16)	2282 hasta pN1= 463 pN2= 498	N1-düşük LNR (< 0.10%) N1-yüksek LNR (\geq 0.10%) N2-düşük LNR (< 0.25%) N2-yüksek LNR (\geq 0.25%)	Anatomik-LNR, prognoz için yüksek bir ayırım gücü gösterir

NLR ve LNR: lenf nodu oranı; metastatik lenf nodu (LN) sayısının toplam çıkarılan lenf nodu sayısına bölünmesi ile elde edilmekte.

yeni evreleme ile ilgili 2021 yılında çıkan yazıları incelediğinde (17,18), komitenin de mevcut N tanımlayıcılarının eksikliğini kabul ettiğini ve değişiklik açısından incelemeler yaptıklarını anlıyoruz. Ayrıca IASLC'nin yeni evreleme önerisi için kullanılacak veri tabanına, bu veri tabanına son veri yükleme tarihi 31 Aralık 2021'dir, hasta verileri yüklenirken N bölümünde istenen anatomik lokalizasyonuna göre rezeke edilen lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı gibi detaylar da 9. TNM'de N konusunda değişiklikler olabileceği kanıtlarını artırmaktadır. Her ne kadar dokuzuncu evrelemede metastatik lenf nodu sayısı ve metastatik istasyon sayısı önemli

bir yer tutacak gibi gözükse de mevcut biyoteknolojik donanımlarla metastatik lenf nodu ve istasyon sayısı hakkında klinik evreleme ile doğrulama yapılamayacağından N tanımlayıcılarında çok köklü değişikliklere gidilmesi beklenmemektedir. Ancak önümüzdeki 10 yılda olması beklenen biyoteknolojik gelişmeler ile birlikte muhtemelen 10. evreleme önerisinin ana hattını N tanımlayıcılarında olan değişikliklerin oluşturacağı ve bilinen basit N kategorisinin tarihe karışacağı öngörüsü kuvvetlidir.

KAYNAKLAR

1. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603–612
2. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1675–1684
3. Cıtağ N, Aksoy Y, Işgörücü Ö, et al. A Comparison of the Currently Used Nodal Stage Classification with the Number of Metastatic Lymph Nodes and the Number of Metastatic Lymph Node Stations for Non-Small Cell Lung Cancer; Which of These Is the Best Prognostic Factor? *Zentralbl Chir* 2020;145(6):565-573.
4. Park BJ, Kim TH, Shin S, et al. Recommended Change in the N Descriptor Proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer: A Validation Study. *J Thorac Oncol* 2019;14(11):1962-1969.
5. Yazgan S, Ucvet A, Gursoy S, et al. Single-station skip-N2 disease: good prognosis in resected non-small-cell lung cancer (long-term results in skip-N2 disease). *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019;28(2):247-252.
6. Chiappetta M, Lococo F, Leuzzi G, et al. External validation of the N descriptor in the proposed tumour-node-metastasis subclassification for lung cancer: the crucial role of histological type, number of resected nodes and adjuvant therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58(6):1236-1244.
7. Kojima H, Terada Y, Yasuura Y, et al. Prognostic impact of the number of involved lymph node stations in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a proposal for future revisions of the N classification. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68(11):1298-1304.
8. Xu L, Su H, She Y, et al. Which N Descriptor Is More Predictive of Prognosis in Resected Non-small Cell Lung Cancer: The Number of Involved Nodal Stations or the Location-Based Pathological N Stage? *Chest* 2021;159(6):2458-2469.
9. Cıtağ N, Aksoy Y, Işgörücü Ö, et al. The currently used nodal stage classification or the number of metastatic lymph nodes and the number of metastatic lymph node stations; which of those is the best prognostic factor in completely resected NSCLC patients? 26th European Conference on General Thoracic Surgery, Ljubljana/Slovenia/2018; winner of the ESTS/the Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie Travel Grant Award
10. Lee JG, Lee CY, Park IK et al. Number of metastatic lymph nodes in resected non-small cell lung cancer predicts patient survival. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 211–215.
11. Wei S, Asamura H, Kawachi R, et al. Which is the better prognostic factor for resected non-small cell lung cancer: the number of metastatic lymph nodes or the currently used nodal stage classification? *J Thorac Oncol* 2011; 6: 310–318.
12. Cıtağ N, Aksoy Y, Işgörücü Ö, et al. A Comparison of the Currently Used Nodal Stage Classification with the Number of Metastatic Lymph Nodes and the Number of Metastatic Lymph Node Stations for Non-Small Cell Lung Cancer. *Zentralbl Chir* 2020;145(6):565-573.
13. Lee GD, Kim DK, Moon DH et al. A comparison of the proposed classifications for the revision of N descriptors for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 580–588.
14. Deng W, Xu T, Wang Y, et al. Log odds of positive lymph nodes may predict survival benefit in patients with node-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018;122:60-66.
15. Ding X, Hui Z, Dai H, et al. A Proposal for Combination of Lymph Node Ratio and Anatomic Location of Involved Lymph Nodes for Nodal Classification in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(9):1565-73.
16. Aksoy Y, Cıtağ N, Obuz Ç, et al. Does anatomical location-based metastatic lymph node density affect prognosis in lung cancer patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021;ivab119.
17. Rami-Porta R. Future Perspectives on the TNM Staging for Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1940
18. Rami-Porta R. Towards the 9th Edition of the Tumour, Node and Metastasis Classification of Lung Cancer. A Historical Appraisal and Future Perspectives. *Advances in Thoracic Diseases* 2019, Volume 1, Regular Issue, ID 293



Prof. Dr. Gürhan ÖZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi,
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Afyon

Bronşektazide Cerrahi Yaklaşım

20

Bronşektazi; kronik öksürük, balgam çıkarma, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, kalıcı bronşiyal dilatasyon ile karakterize, kronik bir akciğer hastalığıdır. Yunanca "Bronkhia" ve "Ektasis", kelimelerinden köken alır ve "hava yolu genişlemesi" anlamına gelir (Resim 1). Bronşektazi, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir hastalık iken, antibiyotiklerin keşfi ile bu oranlar düşüşe geçmiştir.

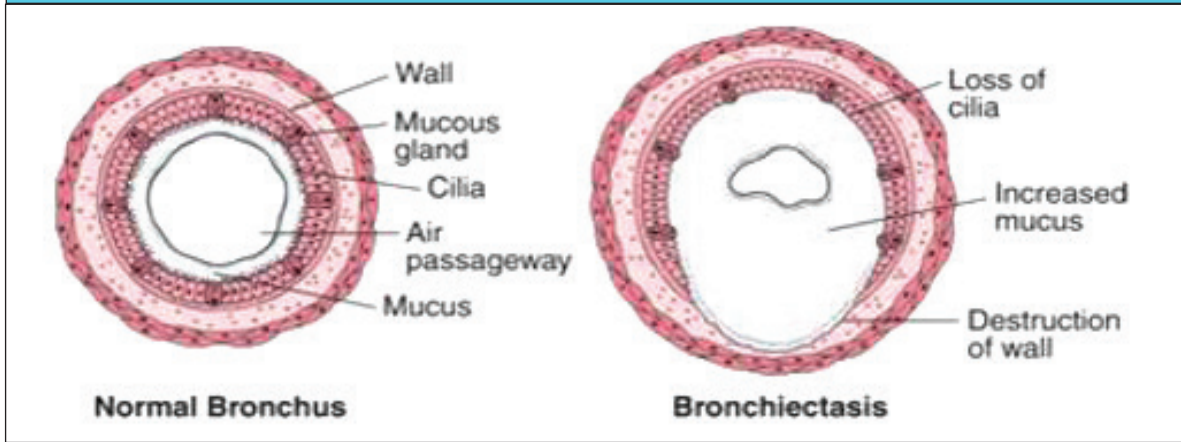
Bronşektazinin tıbbi tedavisi antibiyotik tedavisi, hava yolu klirensi, bronkodilatörler ve antiinflamatuar ajanları içerir. Tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar, uzamış antibiyotik tedavisine rağmen solunum fonksiyonlarında kötüleşme ve bazen hayati tehlike yaratan hemoptiziler bronşektazi için tipiktir. Bronşektazi fokal ve diffüz olmak üzere iki şekilde görülebilir. Diffüz olan genellikle konjenital sebeplere bağlı görülürken, fokal bronşektazi postenfeksiyöz nedenlere bağlı olarak gelişir.

Cerrahi tedavi esas olarak, medikal tedavinin başarısız olmasından sonra, segmentektomi, lobektomi ve pnömonektomi dahil olmak üzere lokalize hastalık için yapılır.

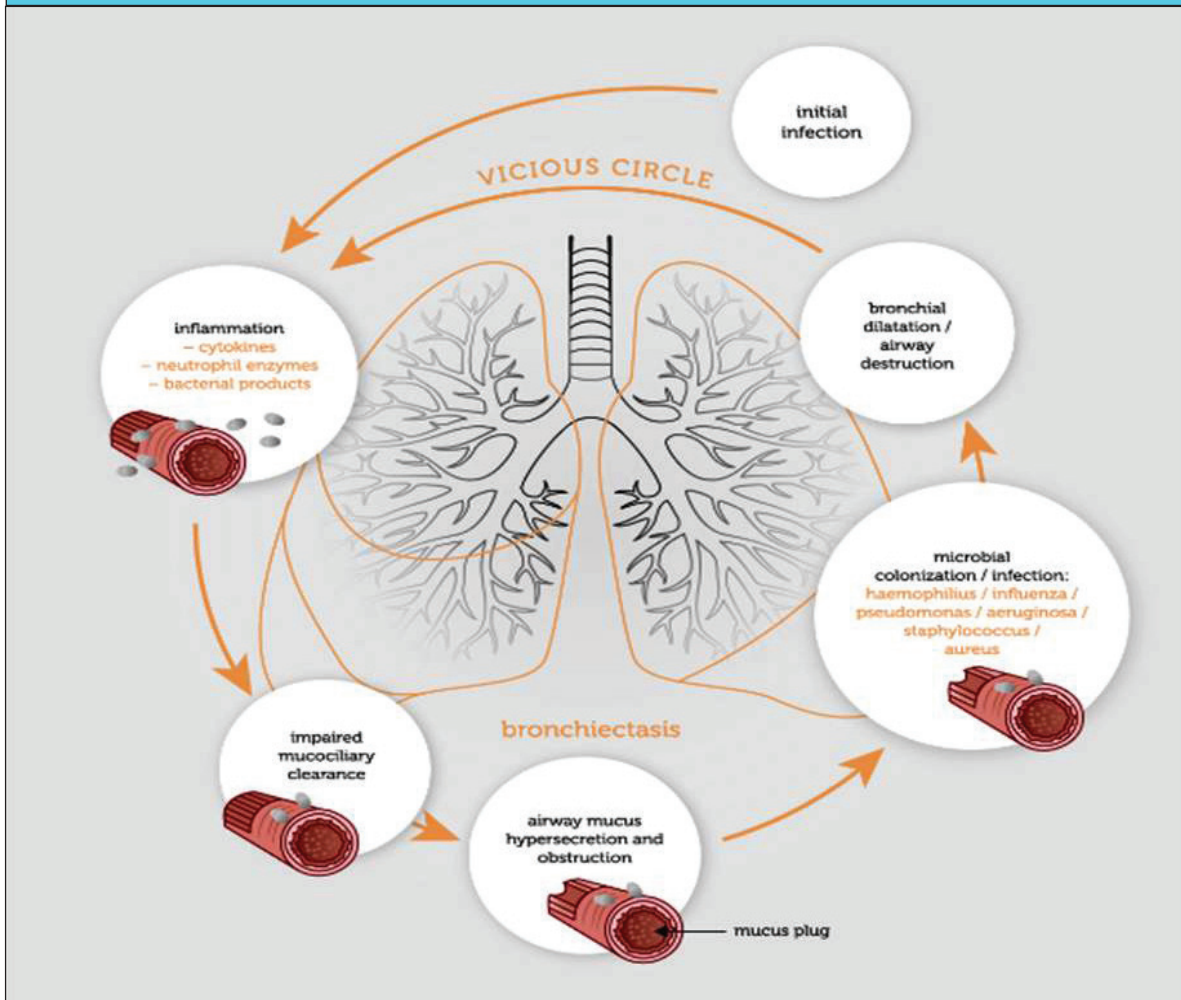
ETYOPATOGENEZ

Bronşektazinin patogenezi, akciğerde enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenlerle başlayan, nötrofil enflamasyonu ve mukosilyer klirensin bozulması ve ardından mikrobiyal kolonizasyon veya enfeksiyon, bronşiyal obstrüksiyon ve abartılı enflamatuar yanıt ile sonuçlanan "kısır döngü hipotezine" dayanmaktadır (Resim 2). Bronşektazi anatomik olarak silindirik, varikoid ve kistik (Resim 3), radyolojik olarak lokalize veya yaygın diye sınıflandırılabilir. Bronşektazinin klinik teşhisi, erken dönemde spesifik olmayan semptom ve bulguları içerdiği için zordur. Bununla birlikte, kronik öksürük varlığı sabahları daha kötüye gidebilen aşırı balgam üretimi, özellikle sigara içmeyenlerde bronşektazi şüphesini artırır. Bronşektazinin diğer önemli belirtileri

Resim 1. Normal ve ektazik bronş.



Resim 2. Bronşektazi kısır döngüsü.

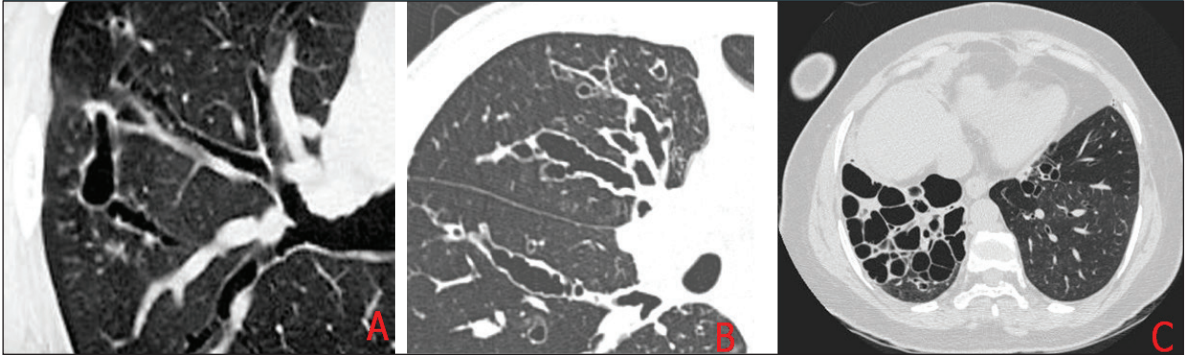


arasında hemoptizi, kronik solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve sağ taraflı kalp yetmezliği bulunur.

Bronşektazi vakalarının çoğu idiyopattir, ancak kistik fibroz gibi genetik veya edinilmiş çeşitli akciğer hastalıklarında bulunabilir.

Bronşektazi, kistik fibrozis (KF) yokluğunda, özellikle enfeksiyon sonrası ve alerjik aşırı duyarlılık nedenleriyle gelişmişse, kistik olmayan fibrozis bronşektazi (NCFB) olarak bilinir.

Resim 3. A: Silindirik bronşektazi. B: Variköz bronşektazi. C: Kistik bronşektazi.



BRONŞEKTAZİDE CERRAHİ ENDİKASYONLAR

Cerrahi tedavide uygun hasta seçimi çok önemlidir. Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve İngiliz Toraks Derneği'nin (BTS) mevcut kılavuzları, semptomlar tıbbi tedavi ile kontrol altına alınana kadar cerrahi önermemektedir. Ameliyat endikasyonları şunları içerir:

1. Bir yıla kadar kapsamlı tıbbi tedaviye rağmen kalıcı semptomların olması,
2. Şiddetli veya sık ve sosyal/mesleki yaşamı engelleyen, rekürren refrakter veya masif hemoptizi,
3. Tümör distalinde obstrüksiyon sonrası bronşektazi,
4. Sepsis kaynağı olabilecek lokalize ciddi hasar görmüş lob/segment,
5. Ampiyem veya akciğer apsesi gibi komplikasyonların bulunması (Tablo 1).

Uygun vakalarda cerrahi tedavi kesin sonuç verir. Hastalığın tedavisinde, postoperatif en iyi sonuç hastalığın komplet rezeksiyonunun mümkün olması ve komplet rezeksiyon ile nükslerin önlenmesine bağlıdır. Bronşektazide en sık kullanılan rezeksiyon lobektomi olup, diğer rezeksiyonlar segmental rezeksiyon, segmentlerin kombinasyonlarını ve genel-

likle harap olmuş akciğer nedeniyle yapılan pnömo-nektomiyi içerir.

En uygun olgular tek taraflı lokalize olmasına rağmen, yaklaşık %10 olguda bilateral olguda iki aşamalı rezeksiyon gerekmektedir. Transplantasyon, bilateral yaygın bronşektazilerde düşünülmelidir.

Çocuklarda ameliyat endikasyonları yetişkin hastalarda olduğu gibidir. Büyüme geriliği, tatmin edici postoperatif sonuçları olan çocuklarda cerrahi için ek bir endikasyon olarak düşünülebilir. Cerrahi rezeksiyonu sınırlayan Kartagener sendromu ve Kistik Fibroz gibi alta yatan hastalıkları dışlamak çok önemlidir.

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Fizik muayene, görüntüleme çalışmaları, arteriyel kan gazları, solunum fonksiyon testleri, bronkoskopi ve endike ise perfüzyon taramalarını içerir. Kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar için ekokardiyografi, stres testi, miyokardiyal perfüzyon çalışmaları ve koroner anjiyografi gerekebilir.

Akciğer Grafisi

Bronşektazide düşük duyarlılığa sahiptir. Orta veya şiddetli bronşektazili hastalarda kistik lezyonlar, hacim kaybı, tramvay yolu görünümü, halka benzeri opasiteler ve tübüler yoğunluklar izlenebilir.

Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT) görüntüleri, bronşektazi tanısı ve lokalizasyonu için radyografiye göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. YÇBT'nin endikasyonları normal göğüs radyografisine rağmen klinik şüphe, akciğer grafisinde anormalliklerin açıklığa kavuşturulması ve cerrahi tedavide rezeke edilecek alanları saptamayı içerir. Lezyonların YÇBT ile preoperatif lokalizasyonu, tam anatomik rezeksiyon veya akciğer dokusunun korunmasıyla sınırlı rezeksiyon kararının verilmesinde özel bir öneme sahiptir

Tablo 1 . Bronşektazide cerrahi endikasyonlar.

Bir yıla kadar kapsamlı tıbbi tedaviye rağmen kalıcı semptomların olması
Şiddetli, rekürren refrakter veya masif hemoptizi
Tümör distalinde bronşektazi
Sepsis kaynağı lob / segment
Ampiyem veya akciğer apsesi varlığı

Bronkoskopi

Yabancı cisim aspirasyonu, endobronşiyal, epitelyal tümörler ve lobar kollaps ile genişlemiş hiler lenf nodları dahil olmak üzere bronşiyal obstrüksiyonun altta yatan nedenlerini belirlemek için tüm hastalarda bronkoskopi yapılmalıdır.

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri yetişkin hastalarda veya altı yaşından büyük çocuklarda yapılabilir ancak çocuğun işbirliği, solunum fonksiyon testlerini etkileyebilir. Bronşektazili hastalarda mukus birikimi veya immünolojik anormalliklerle ilişkili obstrüktif ventilasyon paterni olabilir. Özellikle kistik bronşektazili hastalarda cerrahi rezeksiyonun postoperatif pulmoner fonksiyonlar üzerinde hiç etkisi olmaması veya minimal etkisi olması beklenmektedir.

Perfüzyon Taramaları (Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi)

Yaygın bronşektazili olgularda cerrahi olarak rezeke edebilecek en çok etkilenen non-perfüze alanları belirleyebildiği için özel bir yardımı vardır. Etkilenen alan, perfüzyon beklenen değer $< \%10$ 'u olduğunda perfüze edilmemiş kabul edilir.

PREOPERATİF HAZIRLIK

Ameliyat öncesi hazırlıkları, hastada optimum koşulları sağlamayı amaçlamalıdır. Balgam hacmi günde 20-50 ml'ye düşene kadar operasyon önerilmez. Gram negatif bakteriyel enfeksiyon perioperatif komplikasyonlar açısından önemli bir risk taşıdığından, balgam kültürü analizinde gram-negatif basil negatif olduktan sonra cerrahi yapılmalıdır. Hastalar cerrahiden en az iki hafta önce operasyona hazırlanmalıdır. Ameliyat planlanan hastalarda ameliyat sırasında aktif akciğer enfeksiyonu olmamasına dikkat edilmeli ve geniş spektrumlu antibiyotikler ameliyattan 48 saat önce verilmelidir. Balgam kültürü ve duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre profilaktik antibiyotikler verilir. Sefalosporin ve aminoglikozid, eğer kültür negatifse ve hastanın herhangi bir kontrendikasyonu veya alerjisi yoksa tercih edilir. Hastalar ameliyattan önce en az iki hafta postüral drenaj dahil göğüs fizyoterapisine alınmalıdır veya günlük balgam 50 mL altına inene kadar sürdürülmelidir. Preoperatif postüral drenaj, intratrakeal sekresyonları temizlemek, balgam hacmini ve balgam birikimini azaltmak ve dolayısıyla enfeksiyonu kontrol etmek ve solunum durumunu optimize etmek için gereklidir.

CERRAHİ TEDAVİDE YÖNTEMLER

Torakotomi

Posterolateral torakotomi, bronşektazili hastalarda pulmoner rezeksiyon için standart yaklaşımdır. Ameliyatın çift lümenli endotrakeal tüp ile yapılması preoperatif bronkoskopik aspirasyonla bronş temizliği, kontralateral kontaminasyondan kaçınılması için hayati önem taşır.

Bilateral akciğer rezeksiyonu bir-dört ay ara ile yapılabilir. Akciğer rezeksiyonunun kapsamı, hastalığın derecesi ve kardiyopulmoner rezerv ile belirlenir.

Akciğer rezeksiyonundan sonra postoperatif hava kaçağı ve bronkoplevral fistül (BPF) insidanslarını önlemek veya azaltmak için bronşiyal güdüğün olabildiğince kısa kesilmesi, bronş güdüğünün non-absorbabl suturlerle dikilmesi veya mekanik bir zimba ile kapatılması, ardından doku yapıştırıcısı veya plevra, omentum, kas, perikardiyum, perikardiyal yağdan bir flep ile desteklenmesi önemlidir.

VATS (Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi)

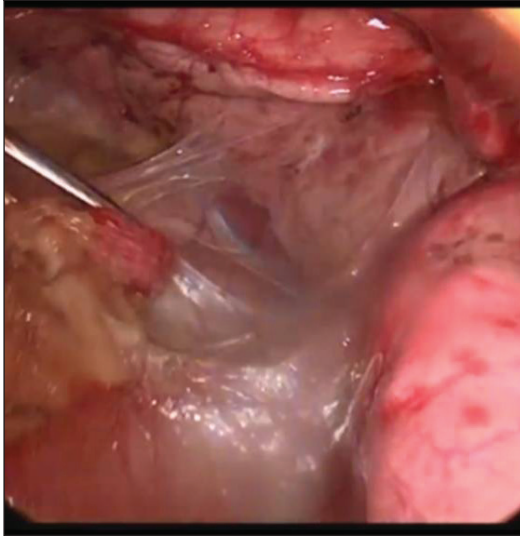
Bronşektazili hastalarda lobektomi için bildirilen VATS yaklaşımları arasında üç port, iki port, bir port VATS bulunur. Sıkı yapışıklıklar (Resim 4) VATS için önemli bir sorundur ve VATS prosedürünün torakotomiye dönmesine neden olabilir (Tablo 2).

Rezeksiyon kuralları torakotomi ile benzer olmakla birlikte vakanın durumuna göre arter ve venin kesilmesi sırası yer değiştirebilir. Vasküler ve hava yolu yapılarının diseksiyonu, endoskopik lineer bir kesici ile gerçekleştirilir (Resim 5).

Cerrahi tedavi bronşektatik lezyonların tamamen rezeksiyonunu hedeflemelidir. Bu nedenle, intraoperatif tespit edilen lezyonlar, preoperatif görüntüleme çalışmalarında belirlenip belirlenmese de uygun şekilde rezeke edilmelidir. Komplete (tam) rezeksiyon, YÇBT ile preoperatif olarak tanımlanan tüm etkilenen segmentlerin anatomik rezeksiyonu olarak tanımlanır. Cerrahi rezeksiyonun tamlığı, hastalığın lokalizasyonu ve solunum fonksiyonundan etkilenir. Tek taraflı lokalize bronşektazili hastalarda, iyi cerrahi sonuçlar için en önemli prognostik faktör, tüm hastalıklı segmentlerin tam rezeksiyonudur.

Bilateral lokalize bronşektazide, lobektomi ile segmentektomi kombinasyonları aşamalı kama

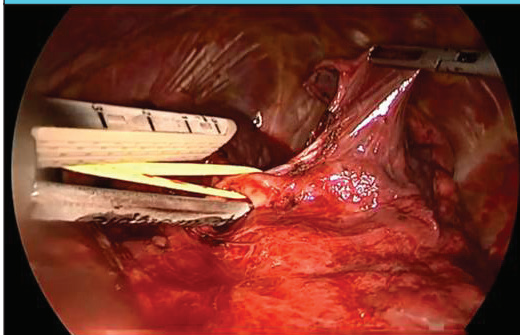
Resim 4. Sıkı plevral yapışıkların VATS'da görünümü.



Tablo 2. Bronşektazi VATS cerrahisinde karşılaşılan zorluklar.

- Çift lümenli entübasyonun başarısızlığı
- Sıkı plevral yapışıklıklar
- İnkomplet fissür
- Büyümüş ve kısmen kalsifiye lenf nodları
- Bronşiyal arter kanamaları
- Pulmoner arter kanaması
- Anatomik varyasyonlar (Orta lobektomi de orta lob veni ve alt lob veninin birlikte çıkması gibi)

Resim 5. Endoskopik stapler ile vasküler yapıların kesilmesi.



rezeksiyonları dahil olmak üzere, akciğer kapasitesi izin veriyorsa tam cerrahi rezeksiyon denenmelidir. Ancak bilateral yaygın bronşektazili seçilmiş hastalarda en baskın lezyonun sınırlı rezeksiyonu tercih edilir. Lokalize bronşektazili hastalarda bildirilen rezeksiyon tamlığı %55.4 ile %94.2 arasında değişmektedir.

Postoperatif Bakım

Erken postoperatif bakım epidural analjezi dahil ağrı kontrolü, göğüs fizyoterapisi, kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre antibiyotik tedavisini içermelidir. Genellikle postoperatif antibiyotik tedavi süresi beş gündür, ancak enfeksiyon durumuna göre daha uzun sürebilir. Erken ambulasyon ve aktif öksürük ve göğüs fizyoterapisi, akciğerin reekspansasyonu için gereklidir. Göğüs tüpü alınması için standart kriterler; stabil yaşamsal belirtiler, az miktarda drenaj (<100 mL/gün) renk, akciğer grafisinde ekspansiyon akciğer ve hava kaçağının olmamasıdır.

AKCİĞER REZEKSİYONUNUN POSTOPERATİF SONUÇLARI

Bronşektazi operasyonu sonrası klinik sonuçlar üçe ayrılır.

1. Mükemmel yanıt: Semptomlar tamamen gerilemiş tam şifa mevcuttur.
2. İyi yanıt: Semptomlar azalmış, ancak tam olarak kaybolmamıştır.
3. Zayıf yanıt: Semptomlarda azalma olmamış veya cerrahi rezeksiyondan sonra daha kötüleşmiştir.

Perioperatif mortalite oranları %0.41 ile %8.3 arasında değişmektedir. Erken ölümlerin nedenleri; solunum yetmezliği, intraoperatif kanama, postoperatif pnömoni, ampiyem, pulmoner ödem, miyokard enfarktüsü veya aritmi dahil kardiyak ilgili nedenler, septik şok, sepsis ve stres ülserine bağlı gastrointestinal kanama, masif hemoptizi, pulmoner emboli, Kartagener sendromlu hastalarda kardiyak arrest, yaygın intravasküler pıhtılaşma, nefropati, bronş fistülü, çoklu organ yetmezliği gibi nedenlerdir. Geç veya uzun dönem mortalite oranları %0.41 ile %8.3 arasındadır. Solunum yetmezliği en sık görülen sebeptir.

Bildirilen morbidite oranları %7-38 arasında değişmektedir. En sık görülen komplikasyon bronkoskopik girişim gerektiren atelektazi veya balgam retansiyonu ve ardından inatçı hava kaçağıdır. Literatürde geniş vaka serilerindeki operasyon sonrası komplikasyonlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Postoperatif komplikasyonların tedavisi, türüne ve ciddiyetine bağlıdır. Komplikasyonlar için tedavi seçenekleri fizyoterapi, tüp torakotomi, sekresyon aspirasyonu için bronkoskopi, uzun süreli hava kaçağı için göğüs tüplerine uygulanan negatif basınçlı aspirasyon (gomo), bronkoplevral fistülün kapatılması reoperasyon, plevral ampiyem için tıbbi tedavi veya dekortikasyon, supraventriküler aritmilerin farmakolojik kontrolü, pos-

toperatif kanama için yeniden keşif ve solunum yetmezliği için mekanik ventilasyonu içerir.

LOKALİZE OLMAYAN BRONŞEKTAZİDE CERRAHİ TEDAVİ

Lokalize olmayan (çok segmentli veya iki taraflı) bronşektazili hastalar genellikle cerrahi dışı olarak kabul edilir. Bununla birlikte, tıbbi tedavinin sınırlı ve palyatif etkisi ve transplantasyon veya radikal operasyon riski göz önüne alındığında, son çalışmalar bu hastaların bazılarında sınırlı bir operasyon önermiştir. Dai ve ark. lokalize olmayan bronşektazide baskın lezyonlar için lobektominin semptomlarda belirgin rahatlamaya neden olduğunu bildirmiştir. Aghajanzadeh ve ark. 87 bilateral lokalize olmayan bronşektazide cerrahinin faydalarını bildirmiş ve aşamalı bilateral rezeksiyonun kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile her yaşta yapılabileceği sonucuna varmıştır.

PROGNOZ VE SONUÇ

Bronşektazinin yaygınlığı, tipi (kistik), sinüzit varlığı, immün yetmezlik durumu rezeksiyonun inkomplet olması, *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu, rezidüel bronşektazinin yaygınlığı, FEV₁ değerinin öngörülen değerin < %60 olması, tüberküloz öyküsü varlığı kötü prognostik faktörler olarak sıralanabilir (Tablo 4). Jin ve ark. yaş, balgam hacmi, gram-negatif basil enfeksiyonu varlığının ve bronşiyal güdük örtüsünün kötü cerrahi sonuçla ilişkili dört bağımsız faktör olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

- Goeminne C, De Soyza A. Bronchiectasis: How to be an orphan with many parents. *Eur Respir J* 2016;47:10-13.
- Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016;47(1):186-193.
- Snell N, Gibson J, Jarrold I, Quint JK. Epidemiology of bronchiectasis in the UK: Findings from the British lung foundation's 'Respiratory health of the nation' project. *Respir Med* 2019;158:21-23.
- Maselli DJ, Amalakuhan B, Keyt H, Diaz AA. Suspecting non-cystic fibrosis bronchiectasis: What the busy primary care clinician needs to know. *Int J Clin Pract* 2017;71(2):1-10. DOI: 10.1111/ijcp.12924
- Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012;33:211-217.
- Chana ED, Wooten WI III, Hsieh EWY, Johnston KL, Shafferd M, et al. Diagnostic evaluation of bronchiectasis. *Respir Med* 2019;X(1):100006. DOI: 10.1016/j.yrmex.2019.100006
- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:1700629
- Smith MP. Diagnosis and management of bronchiectasis. *CMAJ* 2017;189:E828-E835. DOI: 10.1503/cmaj.160830
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British thoracic society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65(Suppl 1):i1-i58
- Mitchell JD, Sherwood JT. Surgery for bronchiectasis. In: Sugraker D, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L. Eds. *Adult Chest Surgery*. 1st edition. New York City: McGraw- Hill;2009:chapter 83.
- Balcı AE. Bronşektazide Cerrahi Tedavi: Endikasyonlar, Yöntemler ve Sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2012;5:39.
- Miller Jr JI. Bacterial infections of the lungs and bronchial compressive disorders. In: Shields TW, Locicero III J, Reed CE, Feins RH. Eds. *General Thoracic Surgery*. 7th edition. Philadelphia: Williams and Wilkins, 2009:1117-1129.
- Koser U, Hill A. What's new in the management of adult bronchiectasis? *F1000Research*. 2017;6(F1000 Facultyb Rev):527. DOI: 10.12688/f1000research.10613.1

Tablo 3. Postoperatif en sık görülen komplikasyonlar.

- Atelektazi
- Uzamış hava kaçağı
- Ampiyem
- Postoperatif pnömoni
- Ampiyem
- Supraventriküler aritmi
- Yara yeri enfeksiyonu
- Postoperatif kanama

Tablo 4. Bronşektazide kötü prognostik faktörler.

- Kistik tip bronşektazi
- Yaygın tip
- İmmün yetmezlik varlığı
- İnkomplet rezeksiyon
- FEV₁ değerinin öngörülen değerin < %60 olması
- Tüberküloz öyküsü varlığı

Sonuç olarak bronşektazi, kısır döngü inflamasyon, enfeksiyon, mukus birikimi ve yapısal doku hasarı ile ilişkili önemli bir kronik akciğer hastalığıdır. Cerrahi sonuçların başarısı için, hastalığın lokalize olması, preoperatif uygun antibiyotik tedavinin başlanması ve operasyon sonrası sürdürülmesi, operasyonda hasta segmentlerin tam rezeksiyonu önemlidir.



Uzm. Dr. Efsun Gonca UĞUR CHOUSEIN

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

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Yönetimi

GİRİŞ

Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) terimi, iki asır önce ölmenden önce hiçbir tüberküloz belirtisi yokken post-mortem tüberküloz patolojisi saptanmış olguları tanımlamak için kullanılmıştır. Günümüzde TB hastalığına ait semptomu, radyolojik bulguları ve bakteriyolojik kanıtı olmaksızın *Mycobacterium tuberculosis*'le kişinin karşılaşmış olduğuna yönelik yapılan tüberkülin deri testi (TDT) ya da kan testlerinin pozitif bulunması anlamında kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tüberküloz hastalığı dünyada ölüm nedenleri arasında 10. sırada olup, Dünya Sağlık Örgütü'ne ait verilere bakıldığında 2019 yılında 5.6 milyon erkek, 3.2 milyon kadın ve 1.2 milyon çocuk bu önlenemez hastalık nedeni ile yaşamlarını kaybetmişlerdir. *Mycobacterium tuberculosis*'in vücuda hava yolu ile girdikten sonra katettiği yolağa bakıldığında *M. tuberculosis*'le enfekte kişiler %30'luk bir oranı oluşturmakta ve bunların %5'inde TB hastalığı gelişmekte, geri kalan %95'inde ise hastalık bulguları olmaksızın latent olarak kalmaktadır ve bu grup dünya nüfusu ile oranlandığında yaklaşık 2.3 milyara denk gelmektedir.

LATENT TB RİSK GRUPLARI

Dünyada TB hastalığının kontrolüne yönelik yapılan yoğun çalışmalar sonuç vermekte olup, artık yeni dünya hasta olan popülasyonun tedavisine ek olarak, aktif hastalık gelişme riski yüksek grupları saptayarak te-

Tablo 1. Latent TB enfeksiyonu ve aktif TB hastalığı.

Latent TB Enfeksiyonu	Aktif TB Hastalığı
<ul style="list-style-type: none"> TDT ya da IGRAPozitif PA akciğer grafisi normal TB düşündürülen semptom ve fizik muayene bulgusu yok Bulaştırıcı değil Balgam testlerinde ARB ve kültür negatif 	<ul style="list-style-type: none"> TDT ya da IGRAPozitif PA akciğer grafisinde TB bulgusu (+) Öksürük, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, iştahsızlık, hemoptizi (+) Bulaştırıcı Balgam testlerinde ARB veya kültür pozitif

davi etme yoluna gitmektedir. Bu nedenle mevcut ve geliştirilmekte olan testlerin öncelikle TB için en yüksek risk altındaki grupların tespitine yönelik kullanılması önem kazanmıştır. LTBE için risk grubunda olan kişiler; TB'li kişilerle temas olasılığı yüksek olanlar ve LTBE'den TB hastalığına ilerleme riski yüksek olanlardır, Tablo 2'de özetlenmiştir.

LTBE TANI TESTLERİ

LTBE tanısı için iki çeşit test kullanılmaktadır. Bunlar; Mantoux- Tüberkülin deri testi (TDT) ve kan örneklerinde yapılan İnterferon- salınım testleri (İGST) dir.

Mantoux Tüberkülin Deri Testi (TDT)

Mycobacterium tuberculosis ile karşılaşmış bir kişide meydana gelen "gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunun" göstergesidir. Temaslı grupta kaç kişinin enfekte olduğunu belirlemede kullanılmaktadır.

0.1 mL 5 TU PPD tüberkülin solüsyonu 27 gauge'luk iğne ile ön kol-iç yüze, 6-10 mm çapta kabarıklık oluşturacak şekilde uygulandıktan 48-72 saat sonra kolun uzun aksına dik olacak şekilde oluşan endurasyon çapı ölçülür. Bu ölçümün yorumlanması kişinin bağışıklığı, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı uygulanma durumuna göre değişmektedir (Tablo 3).

TDT'nin yanlış negatif olduğu durumlar; anerji, lenfoid organları tutan hastalıklar, kronik böbrek yetersizliği, protein düşüklüğü, afibrinojenemi gibi metabolik bozukluklar, yakın zamanda TB ile enfekte olmuş olmak (< 10 hafta maruziyet), ilaçlar (kortikosteroidler ve bağışıklığı baskılayan), viral, bakteriyel ya da fungal enfeksiyonlar, canlı virus aşısı uygulanmış olmak, çok genç ya da çok ileri yaş, TDT'nin yanlış teknikle uygulanmasıdır. Yanlış pozitif olduğu durumlar ise atipik mikobakterilerle enfekte olmak ya da BCG etkisidir.

Tablo 2. LTBE için risk grupları.

TB'li kişilerle temas olasılığı yüksek olanlar	LTBE'den TB hastalığına ilerleme riski yüksek olanlar
<ul style="list-style-type: none"> < 35 yaş olup, aktif TB'lilerin yakın temaslıları Tüberkülozlu anneden doğan bebekler Yüksek riskli toplulukların sakinleri ve çalışanları (İslah/ceza evleri, sığınma/huzur evleri, sağlık tesisleri) TB endemik bölgelerden yeni göçenler (< 5 yıl) 	<ul style="list-style-type: none"> HIV enfekte kişiler Önceden tedavi edilmemiş tüberküloz öyküsü/akciğer grafisinde fibrotik lezyon olanlar TDT pozitif olan ≤ 5 yaş çocuklar Düşük kilolu veya beslenme yetersizliği olan kişiler Madde bağımlıları (sigara, alkol, uyuşturucu madde) Romatoid artrit veya Crohn hastalığının tedavisi için TNF-α antagonistleri alanlar Silikozis Diabetes mellitus Kronik böbrek yetmezliği olan/diyalize giren hastalar Solid organ nakilli kişiler (böbrek, karaciğer vs.) Baş-boyun maligniteleri Gastrektomi/jejunoilial by-pass Hematolojik ve retikoendotelyal maligniteler

Tablo 3. TDT'nin ölçümüne göre yorumlanması.

Risk Grubu Kategorileri	Sonuç
BCG'lilerde:	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-14 mm	Negatif kabul edilir (BCG'ye ya da TDM'lere bağlı)
≥ 15 mm	Pozitif kabul edilir
BCG'sizlerde:	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-9 mm	Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir)
≥ 10 mm	Pozitif kabul edilir
Bağışıklığı baskılanmış	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
≥ 5 mm	Pozitif kabul edilir

İlk uygulanan TDT sonucu negatif olarak ölçülen kişilerde bir-dört hafta sonra TDT tekrarlanarak Booster etkisi gözlenmeli, ikinci test sonucu dikkate alınmalıdır.

İnterferon-Gamma Salınım Testi (IGST)

M. tuberculosis enfeksiyonunu saptamak için kullanılan, kanda INF- γ düzeyini ölçen tam kan testidir. QuantiFERON® -TB Gold-in-tube test (QFT-GIT) ve T.SPOT®. TB test (T-Spot) olmak üzere 2 çeşittir. QFT-GIT ülkemizde tercih edilen yöntem olup, negatif kontrol, pozitif kontrol ve test tüpü olmak üzere 3 tüpe alınan kanın en geç 16 saat içerisinde 16-24 saat kadar inkübe edilip, santrifüj edildikten sonra INF- γ düzeyinin ölçülmesi ve kendine özel programda sonuçlandırılmasıdır; pozitif, negatif ve belirsiz olarak yorumlanır. Pahalı olması TDT'ye göre bir dezavantaj iken, 24 saat gibi bir sürede sonuçlanması avantajıdır.

LATENT TB ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

Risk grubunda olan kişiler belirlenip testi pozitif sonuçlanan kişiler öncelikle aktif TB açısından öykü, eski LTBE/TB öyküsü, fizik muayene, akciğer grafisi ve balgam testleri ile araştırılmalı ve TB hastalığı dışlanmalıdır. Tedaviye uyumlu olacak hastalar belirlenmeli, tedavinin riskleri ve faydaları, ilaç yan etkileri, etkileşimleri değerlendirilmeli, tedavi verilecek kişi temaslı ise indeks olgunun ilaç duyarlılık testi öğrenilmelidir. Tedaviyi kabul etmeyen hastada ise TB hastalık belirtileri takip edilmelidir.

LTBE tedavisinde, isoniazid (INH), rifampisin (RIF), INH + RIF, INH + Rifapentin (RPT) olmak üzere dört tedavi rejimi rutinde kullanılmaktadır (Tablo 4).

INH; dokuz ve altı ay olmak üzere her gün ya da haftada iki gün kullanılmakta olup, dünyada en sık tercih edilen tedavi rejimidir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde, silikozis ve TNF- α antagonisti kullanacak kişilerde dokuz aylık tedavi önerilir. RIF; tek başına üç-dört ay, indeks olguda INH'a direnci olan ya da INH'ı tolere edemeyen kişilerde kullanılmaktadır. Proteaz inhibitörü kullanan HIV ile enfekte kişilerde kullanılmamalıdır. INH + RIF kombinasyon tedavisi hepatotoksisite riski zamanla artabilecek kişilerde dokuz ay yerine üç-dört aylık sürede her gün kullanılabilir. INH + RPT ise, üç ay süre ile haftada bir gün kullanılabilir (Tablo 4).

Hastalar tedavileri boyunca klinik olarak ilaç yan etkileri açısından ve başlangıç laboratuvar parametrelerinde sorun varsa, gebelik döneminde, postpartum dönemde dikkatli bir şekilde takip edilmelidirler. En sık rastlanan ilaca bağlı yan etkiler; ateş, baş ağrısı, cilt döküntüleri, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, üst kadran ağrısı, idrar renginde değişiklik ve eklemlerde uyuşma olup, tedaviyi kesmeyi gerektirmezler ama hastanın tedaviye uyumunu önemli ölçüde azaltabilecekleri de göz ardı edilmemelidir. Bunların yanında asemptomatik bir hastada normalin üst sınırının beş katını, semptomatik bir hastada ise üst sınırın üç katını geçen karaciğer fonksiyon testi yükseliği tedaviyi kesmeyi gerektirmektedir. İlaç yan etkilerinin en sık rastlandığı hasta grubu, ileri yaşta kişiler, HIV ile enfekte kişiler, bilinen karaciğer hastalığı olanlar, alkolizmi olan, gebelik ve postpartum erken dönemde olan kişilerdir.

Tablo 4. LTBE tedavi rejimleri.

	Süre (ay)	Kullanım şekli	Erişkin ve çocuk dozu	Maksimum Doz	Toplam Doz	Dikkat edilmesi gerekenler	Placeboya göre etkinlik OR (CI:%95)
INH	9	Her gün	Erişkin: 5 mg/kg Çocuk: 10 mg/kg	300 mg/gün	270 (12 ay)	Hepatotoksisiteye dikkat.	0.39 (0.19-0.83)
	6	Her gün	Erişkin: 5 mg/kg Çocuk: 10 mg/kg	300 mg/gün	180 (9 ay)	En sık tercih edilen rejim	0.61 (0.48-0.77)
RIF	4	Her gün	Erişkin: 10 mg/kg Çocuk: 10 mg/kg	600 mg/gün	120 (6 ay)	INH kullanılmayan durumlarda	0.48 (0.26-0.87)
INH + RIF	3	Her gün	Yukarıdaki doz	300 mg/gün	90 (6 ay)	Hepatotoksisiteye dikkat.	0.52 (0.33-0.84)
			Yukarıdaki doz	600 mg/gün			
INH + RPT	3	Haftada bir gün	Yukarıdaki doz	300 mg/gün	12 (4 ay)	En kısa rejim DGT şart	Veri yok
			15-30 mg/kg	900 mg/gün			

Tedavi başlangıcının üzerinden ne kadar geçtiği değil, hastanın kaç dozu tam olarak aldığı önemlidir. Altı aylık rejimin dokuz ayda, dokuz aylık rejimin 12 ayda, üç-dört aylık rejimlerin ise altı ayda toplam doz sayılarını tamamlamış olmaları tedavi kesilirken dikkate alınmalıdır. İki aydan daha uzun süre tedavide aksama olan hastalarda yeniden tedavi desteklenmeli, gereğinde direkt gözetim altında tedavi (DGT) uygulanmalıdır.

SONUÇ

Dünyada TB ile mücadelede vaka sayılarının gittikçe azalmasıyla gelinen noktada artık sadece TB hastalı-

ğının tedavisi değil, LTBE olup, TB hastalığına progrese olabilecek riskli hasta grubunu belirleyerek tedavi etmenin önemi anlaşılmıştır. Mevcut ve geliştirilmekte olan testlerin öncelikle TB için en yüksek risk altındaki grupların tespitine yönelik akılcı bir şekilde kullanılması önem kazanmıştır. LTBE tedavisi, *M. tuberculosis* ile enfekte kişilerin verem hastalığına ilerleme riskini önemli ölçüde azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

- Behr MA, Kaufmann E, Duffin J, et al. Latent Tuberculosis: Two Centuries of Confusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; doi:10.1164/rccm.202011-4239PP
- Boom WH, Schaible UE, Achkar JM. The knowns and unknowns of latent Mycobacterium Tuberculosis infection. *J Clin Invest* 2021; 131(3):e136222.
- Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. available at <http://apps.who.int/iris>.
- Auguste P, Madan J, Tsertsvadze A, et al. Identifying latent tuberculosis in high-risk populations: systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(11):1178-1190.
- Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisi. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2. Baskı. Ankara Artı6 Medya Tanıtım Matbaa Ltd. Şti.: 34-56.
- Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1):200.
- Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(1):1-11.
- Doan TN, Fox GJ, Meehan MT, et al. Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: A decision analysis study. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(1):218-227.



Prof. Dr. İnsu YILMAZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

Zor Astım Yönetimi

30

GİRİŞ

Zor astımda; tedavi uyumsuzluğu, uygun olmayan inhaler teknik, komorbiditeler (kronik rinosinüzit, obezite, gastroözofageal reflü hastalığı), tetikleyiciler [sigara, alerjenler (duyarlılığı olanlarda) mesleki maruziyetler, ilaçlar (duyarlılığı olanlarda β -blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar] gibi persistan problemler nedeniyle astım tedavisi güçleşiyor olabilir ya da astım tanısı doğru olmayabilir, astımın eşlik ettiği hastalıklar (alerjik bronkopulmoner aspergillozis, eozinofilik gronülomatöz polianjiitis, kronik

eozinofilik pnömoni gibi) bulunabilir ya da gerçekten ağır astım olabilir. Bu nedenle ağır astım tanısının doğrulanması ve zor astımdan ayrılması tedavi yönetimi açısından oldukça önemlidir. Ağır astım tanısı doğrulandıktan sonra da klinik ve inflamatuvar fenotipleri belirlemek ve tedaviyi bu fenotiplere göre düzenlemek, gereksiz ilaç yan etkilerinin önüne geçilmesi, iyi tedavi yanıtlarının alınması ve astımın gelecekteki olumsuz risklerinin önlenmesi açısından etkili bir strateji olacaktır. Bu derlemede, erişkinlerde zor astım ve ağır astım yönetimi Global Initiative for Asthma raporu temelinde ele alınmıştır.

TANIMLAR

Zor astım ile ağır astım tanımlarının net olarak anlaşılması, klinik pratikte ortak terminolojileri kullanmak açısından oldukça önemlidir. Klinisyenler sıklıkla bu terimleri birbirlerinin yerine kullanabilmektedirler. Zor astım ve ağır astım tanımlarını anlamak için kontrolsüz astım tanımının da bilinmesi gerekmektedir. Aşağıda Global Initiative for Asthma (GINA) raporuna göre kontrolsüz astım, zor astım ve ağır astım tanımları açıklanmıştır (1).

Kontrolsüz Astım

Aşağıdaki kriterlerden bir ya da ikisinin olduğu durumdur:

- Kötü semptom kontrolü (sık semptomlar ya da sık kurtarıcı ihtiyacı, astım nedeniyle aktivite kısıtlanması, astım nedeniyle gece uyanma),

- Sık alevlenme (yılda ≥ 2 sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren ya da yılda ≥ 1 hastane yatışı gerektiren alevlenme).

Tedavisi zor astım (Zor Astım)

- Orta-yüksek doz inhaler kortikosteroid (İKS) ile birlikte ikinci bir kontrol edici [genellikle uzun etkili β_2 -agonist (UEBA)] veya oral kortikosteroid (OKS) tedavisine rağmen astımın kontrolsüz olması ya da
- Alevlenmeleri azaltmak ve iyi semptom kontrolünü sağlamak için yüksek doz İKS + UEBA gereksinimi olması şeklinde tanımlanmaktadır.
- Fakat bu durum astım tedavisi açısından hastalığın zor olduğu anlamına gelmez. Birçok hastada; ilaç uyumsuzluğuna, uygun olmayan inhaler kullanım tekniklerine, sigara ve komorbiditeler gibi modifiye edilebilir faktörlere bağlı olarak ya da astım tanısı yanlış konulmuş olduğu için tedavisi zor astım olabilir.

Ağır Astım (Refrakter Astım)

- Optimum yüksek doz İKS + UEBA tedavisine uyum olmasına, astım kontrolsüzlüğüne katkıda bulunan faktörlerin tedavi edilmesine rağmen, astımın kontrolsüz olması ya da
- Yüksek doz tedavi azaltıldığı zaman astım kontrolünün bozulması olarak tanımlanmaktadır.
- Bu tanımdan anlaşılacağı üzere ağır astım tanısı retrospektif olarak konulmaktadır. Yüksek doz inhaler tedaviye rağmen nispeten refrakter seyredildiği için bu tanım bazen ağır refrakter astım olarak da adlandırılmaktadır. Fakat biyolojik tedavilerin gelmesiyle refrakter kelimesinin kullanılması uygun bulunmamaktadır. Ağır astım tedavisi zor astımın bir alt grubu olarak değerlendirilmelidir.
- Yüksek doz İKS altında alevlenme ve/veya persistan semptomları olan hastalarda klinik ya da inflamatuvar fenotipler belirlenmelidir. Ağır astımda add-on (ekleme) tedavide; lökotrien reseptör antagonisti (LTRA), azitromisin, uzun etkili muskarinik antagonist (UEMA) ve biyolojikler tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmelidir. Bu ekleme tedavilerin yanıtlarına bakılmalı, etkisiz olan tedaviler kesilmeli ve alternatif seçenekler dikkate alınmalıdır.

ZOR ASTIM YÖNETİMİ

Global Initiative for Asthma raporunda basamak 1'den 5'e kadar zor astım yönetiminin birinci basamak hekimleri tarafından da gerçekleştirilebileceği belirtilmiştir. Fakat ülkemiz için bu durum uygulanabilir gibi gözük-

memektedir. Hem ilaç yazma kısıtlılıkları hem de ağır astım hakkındaki bilgi ve deneyimlerinin yeterli olmaması nedeniyle zor astım ve ağır astım hastalarının ülkemiz koşullarında birinci basamak sağlık kuruluşlarında yönetimi şu an için zor görünmektedir. Zor astımlı hastaların göğüs hastalıkları ve immünoloji alerji hastalıkları hekimlerine yönlendirilmesi, ağır astım fenotiplendirme ve fenotipe göre tedavi yönetiminde de bu konuda deneyimli spesifik merkezlerle hekim-hekim işbirliğinin gerçekleştirilmesi bu hastaların tedavi yönetimi açısından oldukça faydalı olacaktır.

Bu kısımda zor astım tanısı olan ve ağır astım ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalarda uygulanması gereken süreçler maddeler halinde ele alınmıştır (1).

1. Astım tanısını doğrulanmak (astım ya da ayırıcı tanılar)
2. Alevlenmeler için risk faktörlerini ve semptom kontrolünü bozabilecek faktörleri araştırmak
3. Astım yönetimini optimize etmek
4. Tedaviye yanıtı değerlendirmek (üç-altı ay sonra)
5. Ağır astım fenotiplerini belirlemek ve semptomlara, yaşam kalitesine, alevlenmelere katkıda bulunan faktörleri değerlendirmek
6. Ağır astımın T2 inflamasyon kanıtı olup olmamasına göre non-biyolojik ve biyolojik ekleme tedavi yönetimini planlamak
 - a. Non-biyolojik ekleme tedavileri
 - b. T2 hedefli biyolojik ekleme tedavileri
7. Ağır astım tedavi yanıtını gözden geçirmek
8. Astım yönetiminin optimize edilmesine devam etmek

1. Astım Tanısını Doğrulamak (Astım ya da Ayırıcı Tanılar)

Zor astımlı hastalarda solunumsal semptomların gerçekten astıma bağlı olup olmadığının netleştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle çok dikkatli bir öykü ve fizik muayene yapılmalı, klinik şüphe olduğu durumlarda araştırmalıdır.

- **Dispne:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), obezite, kardiyak hastalıklar, kondüsyonsuzluk nedeniyle de olabilir. Kişisel görüşümüz kronik dispne durumunda; hipotroidi, anemi, göğüs duvarı deformiteleri, kas hastalıkları, intestisyel akciğer hastalıkları, panik bozukluk ve tüberkülozun da akılda tutulmasıdır.
- **Öksürük:** İndüklenebilir larengeal obstrüksiyon [Vokal kord disfonksiyonu olarak da adlandırılmaktadır (VKD)], üst solunum yolu öksürük sendromu (Post nazal akıntı sendromu olarak da adlandırılmaktadır), gastroözofageal reflü hastalığı (GERH), bronşektazi, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri nedeniyle de olabilir. Kronik dispne de olduğu gibi kronik öksürükte de interstisyel akciğer hastalıkları ve tüberküloz göz önünde bulundurulmalıdır.
- **Hışıltılı solunum:** Obezite, KOAH, trakeobronkomalazi, VKD nedeniyle de olabilir.

Astım tanısının doğrulanması oldukça önemlidir. Çünkü ağır astım olduğu düşünülen hastaların %12-50'sinde astımın doğru tanı olmadığı bulunmuştur (2). Bazal akciğer fonksiyonları değerlendirilmeli ve değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlılığının objektif kanıtının ortaya konulması için bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometri yapılmalıdır. Eğer spirometri normal ise, hastanın PEF metre ile günlük PEF değişkenliği takibi yapılabilir ya da bronş provokasyon testleri düşünülebilir.

2. Alevlenmeler İçin Risk Faktörlerini ve Semptom Kontrolünü Bozabilecek Faktörleri Araştırmak

Semptom kontrolünü bozabilecek ya da alevlenmeler için risk oluşturabilecek faktörler düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Modifiye edilebilir en önemli risk faktörleri:

Kötü inhaler teknik: Hastaların %80'ine varan oranlarda kötü teknikte inhaler kullandıkları bildirilmiştir. Hastalardan inhalerlerini nasıl kullandıklarını göstermeleri istenmeli ve hatalar tespit edilerek hastaya doğru kullanım tekniği öğretilmelidir.

Uyumsuzluk: Hastaların %75'ine varan oranlarda ilaca uyumsuzluk bildirilmiştir. Hasta-hekim işbirliğini sağlayıp, hastanın güvenini kazanarak son bir ayda haftada kaç kere ilacını aldığı so-

rulmalıdır. Eğer ilaç uyumsuzluğu var ise, uyum problemlerine yol açan nedenler araştırılmalıdır (maliyet, ilaç yan etkileri, hastanın tedavi hakkındaki endişeleri gibi).

Komorbiditeler: Solunumsal semptomlara, alevlenmelere ya da kötü yaşam kalitesine katkıda bulunabilecek komorbiditeler için detaylı bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Klinik şüphe halinde anksiyete, depresyon, obezite, kondüsyonsuzluk, kronik rinosinüzit, VKD, GERH, KOAH, obstrüktif uyku apne sendromu, bronşektazi, kardiyak hastalıklar ve kifoskolyoz araştırılmalıdır.

Modifiye edilebilir risk faktörleri ve tetikleyiciler: Alevlenme için risk oluşturabilecek faktörler (örneğin; sigara, çevresel tütün maruziyeti, duyarlılığı saptananlarda evde ya da iş yerindeki alerjen maruziyetleri, iç ve dış ortam hava kirliliği, toksik kimyasallar, non-spesifik β bloker ve ACE inhibitörü gibi ilaçlar) tespit edilmelidir.

Düzenli ya da aşırı kısa etkili β 2-agonist (KEBA) kullanımı: Bu durum β reseptör azalmasına ve β 2-agonist cevabında azalmaya yol açmaktadır. Yılda ≥ 3 kutu KEBA kullanımının astım şiddetinden bağımsız olarak artmış acil servis başvurusu ve hastane yatışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yılda ≥ 12 kutu KEBA kullanımı ise artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. KEBA nebul formunda kullanıldığı zaman bu oranlar daha yüksek saptanmıştır (3-5).

Anksiyete, depresyon ve sosyoekonomik problemler: Özellikle zor astım başta olmak üzere astımda sık karşılaşılan sorunlardır. İlaç uyumunu, yaşam kalitesini ve semptom kontrolünü kötü yönde etkilemektedir.

İlaç yan etkileri: Özellikle sık OKS kullanımı ya da uzun süreli yüksek doz İKS kullanımı nedeniyle ortaya çıkabilecek sistemik yan etkiler, ilaç uyumsuzluğuna ve yaşam kalitesinin kötüleşmesine yol açabilmektedir. Eğer inhaler kullanım tekniği kötü ise yüksek doz İKS kullanımı ses kısıklığı ve ağız içi kandida enfeksiyonları gibi lokal yan etkilere yol açabilmektedir.

3. Astım Yönetimini Optimize Etmek

Astım hastalarına kendi-kendine yönetim hakkında bilgilendirme sağlanmalıdır. Hastaların kişiselleştirilmiş yazılı ya da elektronik astım eylem planına sahip olduğu doğrulanmalıdır:

- Inhaler kontrol edici tedavilerin optimize edilmesi sağlanmalı,
- Inhalerin hasta için uygun olup olmadığı kontrol edilmeli,

- İnhaler teknik kontrol edilmeli, hatalar var ise tanıtım cihazı ile hastaya gösterilmeli ve "geri-öğretme" metodu ile hatalar düzeltilmeli,
- Her vizitte inhaler teknik tekrar tekrar kontrol edilmeli.

Alevlenmeleri azaltmak için eğer ulaşılabilirse formoterol + İKS kombinasyonu içeren idame ve kurtarıcı tedaviye geçilmelidir (6). Komorbiditeler ve değiştirilebilir risk faktörleri tedavi edilmeli, astım kontrolünü bozan ilaçlardan kaçınılmalıdır [non-spesifik β -bloker ilaçlar, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla alevlenen respiratuar hastalık (NERD) olan hastalarda non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)]. Ayrıca, non-farmakolojik tedaviler de değerlendirilmelidir:

- Sigaranın bırakılması,
- Fiziksel egzersiz,
- Sağlıklı diyet,
- Kilo verme,
- İnfluenza aşılması,
- Nefes egzersizleri,
- Alerjenlerden kaçınma (duyarlılığı olanlarda).

Daha önce eklenmemiş ise biyolojiklerden önce; orta-yüksek doz İKS'ye UEBA, UEMA ya da LTRA eklenmesi ve daha önce başlanmamış ise yüksek doz İKS + UEBA'ya geçilmesi düşünülmelidir.

4. Tedaviye Yanıtı Değerlendirmek (3-6 Ay Sonra)

Madde 3'deki müdahalelerin sonuçlarını değerlendirmek için bir gözden geçirme viziti yapılmalıdır. Gözden geçirme vizitinin zamanlaması klinik aciliyete ve yapılan tedavi değişikliğine göre belirlenmelidir. Tedaviye yanıtın değerlendirileceği gözden geçirme vizitinde daha spesifik bir gözden geçirme yapılmalıdır:

- Semptom kontrolü (KEBA kullanımı, astım semptomu nedeniyle gece uyanma, aktivite kısıtlılığı),
- Bir önceki vizitten bu yana alevlenme olup olmadığı, oldu ise nasıl tedavi edildiği
- İlaç yan etkileri,
- İnhaler kullanım tekniği ve ilaç uyumu,
- Akciğer fonksiyonları,
- Hastanın memnuniyeti ve endişelerinin değerlendirilmesi.

Optimum tedaviye rağmen astım hala kontrol altında değilse öncelikle astım tanısı konfirme edilmeli ve spesifik astım tedavi merkezlerine yönlendirilmelidir. Eğer astım kontrol altına alındı ise basamak düşme düşünülmelidir:

- Öncelikle OKS tedavisinin azaltılması ya da kesilmesi ile başlanılmalı,
- Daha sonra diğer ekleme tedavilerin kesilmesi, sonrasında da İKS azaltılması düşünülmelidir (fakat İKS tedavisi kesilmemelidir).

Basamak düşüldüğü zaman astım kontrolü bozuluyor ise:

- Yüksek doz tedavi basamağı düşüldüğü zaman alevlenme oluyor ya da astım kontrolü bozuluyorsa ağır astım tanısı doğrulanmış olur.
- Hastaların astım kontrolünü yeniden sağlamak için önceki yüksek doz tedavi rejimi tekrar düzenlenir.
- Basamak azaltılmasına rağmen astım hala kontrol altında ise ve bu sürede astım alevlenme yaşanmamışsa bu hasta ağır astım olarak kabul edilmez.

5. Ağır Astım Fenotiplerini Belirlemek ve Semptomlara, Yaşam Kalitesine, Alevlenmelere Katkıda Bulunan Faktörleri Değerlendirmek

Ağır astım tanısı doğrulandıktan sonra astım fenotipleri belirlenmeli ve semptomlara, yaşam kalitesine, astım alevlenmelerine katkıda bulunan faktörler değerlendirilmelidir:

- İnflamatuvar fenotipin değerlendirilmesi: T2 ya da non-T2,
- Ayırıcı tanı ve komorbiditelerin çok detaylı bir şekilde değerlendirilmesi,
- Sosyal ve psikolojik ihtiyacın değerlendirilmesi,
- Eğer uygun ise hastanın klinik çalışmalara dahil edilmesi.

T2 inflamasyon, ağır astımlı hastaların çoğunluğunda vardır. Bu inflamasyon IL4, IL5 ve IL13 sitokinleri ile karakterizedir. Bunlar çoğunlukla alerjenlerin tanınması üzerine adaptif (edinsel) immün yanıt tarafından üretilirler. T2 inflamasyon ayrıca virüs, bakteriler ve iritanlar tarafın-

dan da aktive edilebilirler. Bunlar, epitel hücrelerinden IL33, IL25 ve TSLP salınımı aracılığı ile innate (doğal) immün sistemi stimüle edilebilirler. T2 inflamasyon sıklıkla eozinofili ya da artmış fraksiyone ekshale nitrik oksit (FeNO) ile karakterize iken, atopi de eşlik edebilir. Non-T2 inflamasyon ise sıklıkla artmış nötrofili ile karakterizedir (7).

Ağır astım hastasında yüksek doz İKS ya da düzenli OKS alırken aşağıdakilerden herhangi birisinin bulunması refrakter T2 inflamasyon olasılığını düşündürmelidir:

- Kan eozinofil ≥ 150 hücre/ μ L ve/veya
- FeNO ≥ 20 ppb ve/veya
- Balgam eozinofil $\geq \%2$ ve/veya
- Alerjenlerin neden olduğu klinikle uyumlu astım,
- OKS bağımlı astım.

T2 inflamasyonun biyolojik belirteçleri (kan eozinofilleri, balgam eozinofilleri ve FeNO) sıklıkla OKS tarafından baskılanır. Bu yüzden eğer mümkünse bu testler OKS başlanmadan önce ya da en düşük OKS dozu altında yapılmalıdır. Başlangıç değerlendirme için yukarıdaki kriterler önerilmektedir. Bu kriterler, FeNO ve kan eozinofilleri için bazı biyolojiklere cevap ile ilişkili en düşük değerler temel alınarak önerilmiştir. Fakat bu biyolojik belirteçlerin cut-off değerlerinin T2 hedefli biyolojik tedaviler için uygunluk kriterleri olmadığı da akılda tutulmalıdır. Çünkü bu kriterler lokal düzenleyicilere (ör: Türkiye’de sağlık uygulama tebliği geri ödem koşulları) göre değişiklik gösterebilir. Non-T2 astım denilmeden önce FeNO ve kan eozinofil ölçümlerinin farklı zamanlarda en az üç kez ölçülmesi önerilmektedir (astım kontrolünün bozulduğu zamanlarda, OKS öncesi gibi).

Daha önce yapılmadı ise semptomlara ve/veya alevlenmelere katkıda bulunabilecek komorbiditelerin ve nadir görülebilen farklı tanıların tespiti için ek araştırmaların yapılması gerekebilir. Testler klinik şüphe temelinde yapılmalıdır. Bunlar;

- **Kan testleri:** Tam kan sayımı, C-Reaktif Protein, IgG, IgA, IgM, IgE, aspergillusu içeren fungal spesifik presipitanlar,

- **Klinikle ilişkili alerjenler için alerji testleri:** Deri prik testleri ya da spesifik IgE,
- Diğer solunum sistemi araştırmaları: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT),
- **Diğer yönlendirici testler:** Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (PNSBT), B-tipi natriüretik peptid (BNP), ekokardiyografi (EKO),
- **Paraziter enfestasyonlar için testler:** Eğer T2 hedefli biyolojik tedavi düşünülüyorsa; kan eozinofilisinin nedeni belki paraziter hastalık kaynaklı olabilir. Tedavi edilmemiş paraziter hastalığı olan hastalarda T2 hedef alan tedavi, hastalığın dissemine hale gelmesine yol açabilir. Kişisel görüşümüz; paraziter hastalıklar açısından risk grubunda olan ve paraziter enfestasyonun diğer sistem bulguları (ciltte ekzorik kaşıntılı lezyonlar, diyare, salivasyonda artış, diş gıcırdatma vb.) olan eozinofilik ağır astım hastalarında, biyolojik tedavi başlanmadan önce paraziter enfestasyonun dışlanmasıdır. Fakat uzun süredir kan eozinofilisi olan, kronik rinosinüzit/nazal polip (KRS/NP) eşlik ettiği eozinofilik astım gibi tipik klinik/inflamatuvar fenotipi olan, paraziter hastalık için yüksek risk grubunda olmayan ve paraziter enfestasyonun pulmoner sistem dışındaki semptom ve bulguları olmayan hastalarda parazit taramasının mutlak bir zorunluluk olmayabileceği yönündedir.

Astım ve tedavisinin finansal yüküne, emosyonel ve sosyal sorunların çözülebilmesine yardım edebilmek için mümkünse hasta sosyal hizmetlere yönlendirilmelidir (8). Ağır astım alevlenme sürecinde ve sonrasında hastanın psikolojik ya da psikiyatrik yardım ihtiyacı değerlendirilmeli ve gerekli ise ilgili birimlere konsülte edilmelidir.

Ağır astım hastalarının multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilmesi, komorbiditelerin tespitini ve astım ile ilişkili olumsuz sonuçların iyileşmesini artırabilir (9). Eğer gereklilik varsa iki ya da daha fazla aktif tedaviyi karşılaştıran çalışmaların dahil olduğu klinik bir çalışmaya ağır astım hastasını dahil etmek faydalı olabilir.

6. Ağır Astımda T2 İnflamasyon Kanıtı Olup Olmamasına Göre Non-Biyolojik ve Biyolojik Ekleme Tedavi Yönetimini Planlamak

T2 inflamasyon kanıtı olmayan ağır astımda günümüzde onaylanmış bir biyolojik olmadığı için diğer ekleme tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. T2 ağır astım fenotipinde ise ağır astım tedavisinde onaylanmış

beş biyolojik (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab ve dupilumab) bulunmaktadır. Ülkemizde omalizumab ve reslizumaba ruhsat verilmiş ve geri ödeme kapsamına alınmıştır. Bu bölüm iki başlık altında incelenmiştir:

a. Non-biyolojik ekleme tedavileri

- T2 inflamasyon kanıtı varsa,
- T2 inflamasyon kanıtı yoksa.

b. Biyolojik ekleme tedavileri (T2 inflamasyon kanıtı varsa)

6a. Non-Biyolojik Ekleme Tedavileri

T2 inflamasyon kanıtı varsa: Biyolojik tedavilerden önce non-biyolojik opsiyonlar değerlendirilmelidir.

Öncelikle reçete yazım ya da eczaneden verilmiş tarihlerini takip ederek ilaç uyumu objektif olarak kontrol edilmelidir. Kan prednizolon düzeyi, FeNO takibi ya da elektronik inhaler izleme ile de objektif değerlendirmeler yapılabilir (10-12). İlaç uyumu konusunda kişisel görüşümüz; hasta hekim işbirliğinin sağlanması, hasta güveninin kazanılması ve uyum ile ilgili stratejik soruların sorulmasıdır. İlaçlarınızı düzenli kullanıyor musunuz? sorusunun mutlaka detaylandırılmasıdır:

- Eğer ilaçları sabah akşam şeklinde reçete edilmişse hastaya, "ilacınızın hem sabah hem de akşam dozlarını hergün düzenli alıyor musunuz? Sabah ya da akşam dozunuzu unuttuğunuz oluyor mu? Oluyorsa son bir ayda kaç defa almamışsınızdır?" şeklinde sorular yöneltilebilir.
- Eğer hasta "düzenli kullanıyorum, belki bir ya da iki kez unutmuşumdur" diyorsa, ilaç uyumunu iyi olarak düşünebiliriz.
- "Hergün düzenli akşam dozunu alıyorum ama sabah dozunu almıyorum ya da son bir ayda yarısını almamışımdır ya da sıkıştıkça alıyorum" diyorsa, ciddi uyum problemi anlamına gelebilir.
- Bu soruları sormadan önce hastaya "vereceğiniz cevaplar astım tedavinizi düzenlememizde oldukça önemli olacaktır, bu nedenle lütfen net bir şekilde ifade edin, vereceğiniz yanıt astım tedavinizin etkinliği ve yan etkileri açısından oldukça önemli olacaktır" şeklinde bir giriş yapılabilir.

Non-biyolojik ekleme tedaviler biyolojiklerden önce düşünülmelidir (UEMA, LTRA). İnhaler kortikosteroid dozunun yüksek doza üç-altı ay için artırılması düşünüldüğü sonra tekrar değerlendirilebilir.

T2 inflamasyon kanıtı var fakat biyolojik tedavilere ulaşamıyorsa ve diğer non-biyolojik ekleme tedavilere rağmen hala kontrolsüz ağır astım mevcutsa, düşük doz OKS ve azitromisin tedavide göz önünde bulundurulabilir. OKS'nin yan etki risklerini minimize etmek için gün aşırı OKS kullanımı gibi stratejilerin uygulanması önerilmektedir. Azitromisin tedavisinde de antibiyotik direnci konusunda dikkatli olunmalıdır.

Ulaşılabilen spesifik ekleme tedaviler için klinik T2 fenotipleri dikkate alınmalıdır:

- NERD için ekleme tedavi olarak LTRA ve olası bir aspirin densensitizasyonu,
- Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) için OKS ± anti-fungal ilaç tedavisi,
- KRS/NP için yoğun intranasal kortikosteroid,
- Atopik dermatit için topikal steroidler ya da non-steroidal tedaviler.

T2 inflamasyon kanıtı yok ise: Semptomlara ya da alevlenmelere katkıda bulunabilecek temel faktörler tekrar gözden geçirilmelidir (ayırıcı tanı, inhaler teknik, uyum, komorbiditeler, ilaç yan etkileri). İlişkili maruziyetlerden kaçınılmalıdır (tütün dumanı, iç ve dış ortam kirliliği, iritanlar, enfeksiyonlar ve eğer duyarlılığı varsa alerjenler). Maruziyetlerin evde ya da iş yerinde gelişip gelişmediği sorgulanmalıdır. Ek tanılarda araştırmalar düşünülmelidir (eğer yapılabiliyorsa ve daha önce yapılmamışsa):

- Balgam indüksiyonu ile inflamatuvar fenotipin kesinleştirilmesi,
- YRBT,
- Sık görülmeyen komorbiditeleri ve trakeobronkomalazi, subglottik stenoz gibi alternatif tanıları dışlamak için bronkoskopi,
- İndüklebilir larengeal obstükiyon için laringoskopi.

Daha önce denenmemiş ise non-biyolojik ekleme tedavileri düşünülmelidir:

- UEMA,
- LTRA,
- Erişkinlerde düşük doz azitromisin (13,14),
- Düşük doz OKS,

- Etkili olmadığı görülen ekleme tedaviler kesilmelidir.

Kurul kararı alınarak bronşiyal termoplasti düşünülebilir, fakat etkinliği ve uzun dönem güvenirliliği ile ilgili kanıtlar sınırlıdır.

6b. T2 Hedefli Biyolojik Ekleme Tedavileri

Eğer ulaşılabilir ve alınabilir (ya da geri ödeme kapsamında) ise en az yüksek doz İKS + UEBA tedavisi almasına rağmen semptom kontrolü kötü olan ya da alevlenmeleri olan hastalar için T2 hedefli biyolojikler ekleme tedavi olarak düşünülür. Biyolojik tedavi başlanacak hastalar alerjik ya da eozinofilik ya da OKS bağımlı hastalardır.

T2 hedefli biyolojikler arasında anti IgE, anti-IL5/anti-IL5R ya da anti-IL4Rα yer almaktadır. Ulaşılabilir tedaviler arasında seçim yapılacağı zaman aşağıdakileri durumlar göz önünde bulundurulmalıdır:

- Biyolojiklerin lokal geri ödeme uygunluk kriterleri,
- Biyolojiklere yanıtın belirleyicileri,
- Atopik dermatit, nazal polip gibi T2 komorbiditeler,
- Maliyet,
- Doz sıklığı,
- Uygulama yolu (IV ya da SK; kendi kendine uygulama potansiyeli).

Biyolojik tedaviler için lokal geri ödeme uygunluk kriterleri değişkenlik gösterebilir. Herhangi bir biyolojik tedavi için üretici firma ve/veya regülatörlerin saklama, uygulama ve uygulama sonrası takip süresi talimatları izlenmelidir. Hastaya hipersensitivite reaksiyonları dahil herhangi bir advers etki yaşadıkları zaman ne yapacakları konusunda bilgi verilmelidir. Birden fazla biyolojik tedaviye ulaşma imkanı olan hastalar için farklı biyolojikler ile bire-bir karşılaştırmalı çalışmaların yapılmasına acil ihtiyaç bulunmaktadır.

Ağır Alerjik Astım İçin Ekleme Anti-IgE Tedavisi

Şu ana kadar ağır alerjik astımda onaylanan tek anti-IgE omalizumabdır.

- ≥ 6 yaş,
- Her iki-dört haftada bir SK enjeksiyon,

- Serum total IgE ve hastanın kilosuna göre doz ayarlanması.

Lokal geri ödeme uygunluk kriterleri ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Fakat genellikle:

- İnhalan alerjenlere karşı duyarlılığın deri prik testi ya da spesifik IgE ile gösterilmesi ve
- Serum total IgE ve vücut ağırlığının lokal doz aralığı içerisinde olması ve
- Son bir yıl içerisinde astım alevlenmelerinin olması.

Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu sağlık uygulama tebliğine göre "alerjik (atopik) ağır astım" tanılı hastalarda omalizumab uygunluk kriterleri:

- ≥ 12 yaş,
- Vücut ağırlığı 20-150 kg,
- Yüksek doz İKS ve UEBA ve/veya LTRA tedavisine yanıt alınamayan,
- Ev tozu akarı, kedi/köpek tüyü, hamamböceği ve mold sporları gibi en az bir perennial alerjenlere duyarlı olduğu gösterilmiş (deri prik testi ya da spesifik IgE pozitifliği ile saptanan),
- Serum IgE düzeyi 30-1500 IU/mL arasında olan hastalarda omalizumab uygulanabilmektedir.

Omalizumaba yanıtın iyi olmasını öngörebilen potansiyel belirteçler:

- Bazal IgE düzeyinin, yanıtı önceden tahmin edilemede iyi bir belirleyici olmadığı gösterilmiştir (15).
- Bir gözlemsel çalışmada, kan eozinofiller ≥ 260 hücre/ μ L ya da FeNO ≥ 20 ppb olanlarda alevlenmelerde daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir (16,17). Fakat iki geniş gözlemsel çalışmada, hem yüksek hem de düşük kan eozinofil ya da FeNO düzeylerinde alevlenmelerin azaldığı bildirilmiştir (18,19).
- Çocukluk dönemi başlangıçlı astım öyküsü ve alerjenler aracılığı ile semptomların ortaya çıktığını gösteren klinik öykü de, tedaviye yanıtı önceden tahmin etmede iyi belirleyiciler olabilir.

Ağır Eozinofilik Astım İçin Ekleme Anti-IL5 ya da Anti-IL5r Tedavileri

Şu ana kadar onaylanmış anti-IL5 ya da anti-IL5R olan üç biyolojik bulunmaktadır. Ülkemizde ruhsatlı ve geri ödeme kapsamında olan sadece mepolizumab mevcuttur.

- **Mepolizumab (anti-IL5):** ≥ 12 yaş, her dört haftada bir 100 mg SK enjeksiyon; 6-11 yaş için her 4 haftada bir 40 mg SK enjeksiyon,
- **Benralizumab (anti-IL5R):** ≥ 12 yaş, ilk üç doz için 30 mg SK enjeksiyon her dört haftada bir, sonrasında her sekiz haftada bir,
- **Reslizumab (anti-IL5):** ≥ 18 yaş, her dört haftada bir 3 mg/kg IV infüzyon.

Lokal geri ödeme uygunluk kriterleri ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Fakat genellikle:

- Son bir yıl içerisinde spesifiye edilmiş sayıda astım alevlenmelerinin olması ve
- Kan eozinofillerinin lokal spesifiye edilmiş kriterin üzerinde olması (örneğin; ≥ 150 ya da 300 hücre/ μ L), düzenli OKS alan hastalar için farklı eozinofil cut-off değerleri vardır.

Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu sağlık uygulama tebliğine göre "hipereozinofilik persistan ağır astım" tanıları erişkin hastalarda mepolizumab uygunluk kriterleri:

- Kan eozinofil sayısının ≥ 300 hücre/ μ L olması (Uzun süredir düzenli sistemik steroid kullanan hastalarda ise tedavi altında ≥ 150 hücre/ μ L olması),
- En az altı aydır düzenli sistemik steroid altında kontrollü veya kontrolsüz astımı olması ve/veya
- Yüksek doz İKS (> 800 μ g/gün budesonid veya eşdeğeri) ve inhaler UEBA kombinasyonunu en az bir yıldır kullanmakta olmasına rağmen kontrolsüz astımı (en az üç gün sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren yılda en az iki atağı olması) olması durumunda mepolizumab uygulanabilmektedir.

T2 ağır astımda anti-IL5 ya da anti-IL5R tedavisine iyi yanıtını öngörebilen potansiyel belirteçler:

- Daha yüksek kan eozinofilleri (güçlü prediktör) (20),
- Son bir yıldaki yüksek alevlenme sayıları (güçlü prediktör) (20),
- Geç başlangıçlı astım (21),
- Nazal polipozis (22),
- Başlangıçta düzenli OKS kullanımı (22),
- Düşük akciğer fonksiyonları (FEV_1 beklenenin $< \%65$) (23).

Ağır Eozinofilik/T2 ya da OKS Bağımlı Astım Hastaları İçin Ekleme Anti-IL4ra Tedavisi

Şu ana kadar onaylanmış tek anti-IL4Ra biyolojik dupilumabdır.

- ≥ 12 yaş,
- Ağır eozinofilik/T2 astım hastaları için her iki haftada bir 200 mg ya da 300 mg SK enjeksiyon,
- OKS bağımlı ağır astım ya da beraberinde orta-ağır atopik dermatiti olan hastalar için her iki haftada bir 300 mg SK enjeksiyon.

Lokal geri ödeme uygunluk kriterleri ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Fakat genellikle:

- Son bir yıl içerisinde spesifiye edilmiş sayıdan daha fazla astım alevlenmelerinin olması ve
- Yukarıda spesifiye edilmiş T2 biyolojik belirteçler (örneğin; kan eozinofiller ≥ 150 hücre/ μ L ya da FeNO ≥ 25 ppb) ya da OKS bağımlı astım olması.

Dupilumaba yanıtın iyi olmasını öngörebilen potansiyel belirteçler:

- Daha yüksek kan eozinofiller (güçlü prediktör) (24),
- Daha yüksek FeNO (24).

T2 hedefli biyolojik tedaviye yanıtı en az dört ay sonra gözden geçirmek.

Şu ana kadar iyi cevap için çok iyi tanımlanmış bir kriter mevcut değildir. Fakat alevlenmeler, semptom kontrolü, akciğer fonksiyonu, yan etkiler, OKS dozunun da dahil olduğu tedavi yoğunluğu ve hasta memnuniyeti değerlendirilmelidir:

- Eğer dört ayın sonunda cevap belirsiz ise, tedavinin 6-12 ay uzatılması,
- Eğer dört ayın sonunda tedavi yanıtı yok ise; biyolojik tedavinin kesilmesi, ulaşılabilir ve hasta uygun kriterleri sağlıyorsa farklı bir T2 hedefli tedaviye geçilmesinin düşünülmesi önerilmektedir.

7. Ağır Astım Tedavi Yanıtını Gözden Geçirmek

Ekleme biyolojik tedaviden üç-dört ay sonra tedavi yanıtı gözden geçirilir ve her üç-altı ayda bir değerlendirme yapılır. Astım semptom kontrolü (örneğin; AKT, ACQ), alevlenmelerin sıklığı ve ağırlığı, akciğer fonksiyonları, T2 komorbiditeler (örneğin; nazal polipozis, atopik dermatit), ilaçlar (tedavi yoğunluğu, yan etkiler, ulaşılabilirlik) ve hasta memnuniyeti değerlendirilir.

Eğer T2 hedefli tedaviye iyi yanıt varsa: Her bir astım ilacının gerekliliği Üç-altı ayda bir tekrar değerlendirilir. Fakat İKS tedavisi tamamen kesilmez. Ekleme tedavilerin azaltılması ya da kesilmesi; hastaların tedaviden fayda sağlamaya başladığının gözlemlendiği zaman, alevlenme risk faktörleri, ilaç yan etkileri, maliyeti ve hasta memnuniyeti göz önünde bulundurularak değerlendirilir.

- **Oral tedaviler için:** Öncelikle OKS tedavisinin azaltılması ya da kesilmesi düşünülmelidir. Çünkü OKS'lerin ciddi advers etkileri vardır. Uzun süreli OKS kullanımının kesilmesinden sonra hastalar adrenal süpresyon riski açısından takip edilmeli ve altı aya kadar hastalık, cerrahi yaralanma durumlarında ek kortikosteroid gerekliliği hakkında hastalara önerilerde bulunulmalıdır. Osteoporoz açısından değerlendirmeye devam edilmeli ve bisfosfonatların da dahil olduğu koruyucu stratejilerin gerekliliği açısından gözden geçirilmelidir.
- **İnhaler tedaviler için:** Üç-altı ay sonra İKS dozunun azaltılması düşünülmelidir. Fakat inhaler tedavi tamamen kesilmemelidir. Güncel öneri, en azından orta doz İKS ile devam edilmesi yönündedir. Hastalara inhaler tedavilerinin devam edilmesinin önemi hatırlatılmalıdır.
- **Biyolojik tedaviler için:** Güncel öneri, tedaviye iyi yanıt veren hastalarda genellikle en az 12 sonrasına kadar biyolojik tedavinin kesilmemesidir. Yalnızca alerjik astım için orta doz İKS tedavisi altında hala iyi kontrollü ise ve daha önceden iyi dökümanite edilmiş alerjik tetikleyiciye artık maruz kalmıyorsa kesilmesi düşünülebilir. Diğer yandan biyolojik tedavinin ne zaman kesileceği ile ilgili çalışmalarda, biyolojik tedavinin kesilmesinden sonra hastaların çoğunda semptom kötüleşmesi ve/veya alevlenmelerin tekrar ortaya çıktığı bildirilmiştir (25,26).

Eğer herhangi bir T2 hedefli biyolojik tedaviye iyi yanıt yoksa:

- Öncelikle biyolojik tedavi kesilmelidir.
- Semptomlara, alevlenmelere, kötü yaşam kalitesine katkıda bulunan faktörlere yönelik temel bir gözden geçirme yapılmalıdır (tanı/ayırıcı tanı, inhaler teknik, uyum, sigara ve diğer evde ya da iş yerinde maruz kalınan çevresel tetikleyiciler, obezitenin de dahil olduğu komorbiditeler, ilaçların yan etkileri ve ilaç etkileşimleri, sosyoekonomik ve psikolojik sağlık sorunları).
- Eğer daha önce yapılmamış ise ek araştırmalar düşünülmelidir (YRBT, inflamatuvar fenotipi doğrulamak için indükte balgam).
- Fenotip ve tedavi seçenekleri tekrar gözden geçirilmelidir. Ekleme tedavi olarak düşük doz azitromisin, düşük doz OKS tedavileri düşünülebilir. Bronşiyal termoplasti açısından da değerlendirilebilir (akademik kurul kararı ile kayıt altına alınarak).
- Etkili olmayan ekleme tedaviler kesilmelidir.
- İKS tedavisinin tamamen kesilmesi önerilmemektedir.

8. Astım Yönetiminin Optimize Edilmesine Devam Etmek

Hasta memnuniyetini ve klinik sonuçları optimize etmek için; hasta, aile hekimi, uzman/uzmanlar ve diğer sağlık profesyonelleri ile iş birliği içerisinde ağır astımlı hastanın tedavi yönetimine devam edilir.

Her üç-altı ayda bir yapılan değerlendirmede:

- Klinik astım ölçümleri (semptom kontrolü, alevlenmeler, akciğer fonksiyonları),
- Komorbiditeler,
- Alevlenmeler için risk faktörleri,
- Tedaviler (İnhaler tekniği kontrol et, ekleme tedavilerin gerekliliğini gözden geçir, ilaç yan etkilerini değerlendir, komorbidite yönetimini ve non-farmakolojik stratejileri optimize et),
- Hastanın sosyal ve emosyonel destek ihtiyacı.

Hastaların değerlendirmesinin sıklığı; astım kontrolü, risk faktörleri ve komorbiditeler, hastanın kendi astım yönetimine olan uyumu, ilaç geri ödeme gereklilikleri ve uzman doktora ulaşımına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

SONUÇ

Zor astım ve ağır astım tanımları birbirinden ayrı olarak değerlendirilmelidir. Her zor astım ağır astım olmayabilir fakat her ağır astım zor astımdır. Zor astımda öncelikle astım tanısının doğruluğu, tedavi uyumu ve inhaler kullanım tekniği olmak üzere; komorbiditeler, tetikleyici

ci faktörler mutlaka gözden geçirilmelidir. Ağır astım yönetiminde fenotiplerin belirlenmesi ve tedavinin fenotiplere göre şekillendirilmesi tedavi yönetimi açısından oldukça faydalı bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. *Diagnosis and Management*. GINA 2021. Available from: www.ginaasthma.org
2. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42(5):693-705.
3. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft Det al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
4. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55(4):1901872.
5. Paris J, Peterson EL, Wells K, Pladevall M, Burchard EG, Choudhry S, Lanfear DE, Williams LK. Relationship between recent short-acting beta-agonist use and subsequent asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(5):482-7.
6. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485-1496.
7. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976.
8. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700765.
9. Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22(7):1262-1275.
10. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):817-22.
11. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1102-8.
12. Chan AH, Harrison J, Black PN, Mitchell EA, Foster JM. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):335-49
13. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659-668.
14. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, Brusselle GG, Gibson PG. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(5):1901381.
15. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103(11):1633-42.
16. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-11.
17. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018;73(2):490-497.
18. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702523.

19. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 ;7(1):156-164
20. Albers FC, Licskai C, Chanez P, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir Med.* 2019;159:105806.
21. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;43:39-45.
22. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6(1):51-64.
23. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J.* 2018;52(4):1800936.
24. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-2496.
25. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):921-3.
26. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):162-169.



ASYOD

AKCİĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

www.asyod.org



Uluslararası Katılımlı

ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

06-10 Ekim 2021

Hibrit Kongre

Susesi Luxury Resort 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