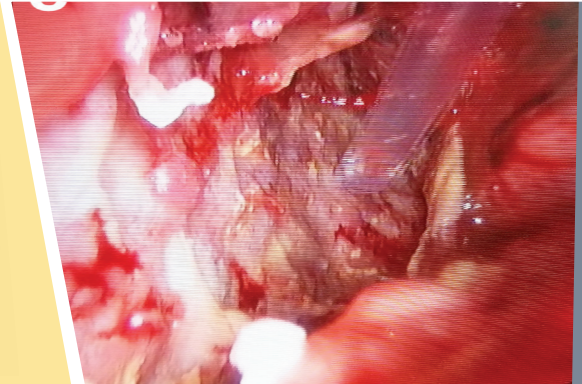
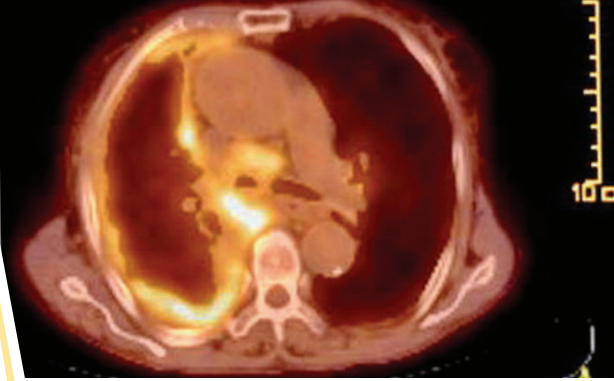
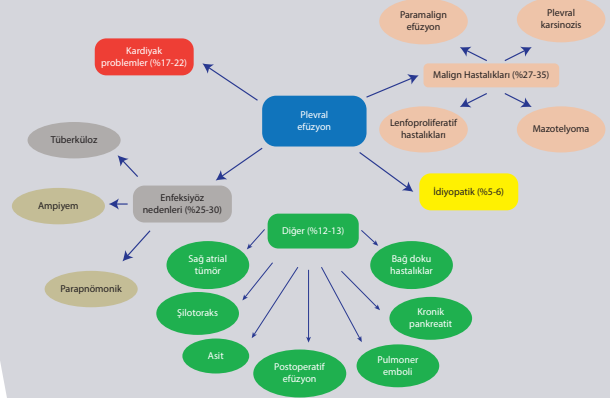


AKCİĞER BÜLTEN

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

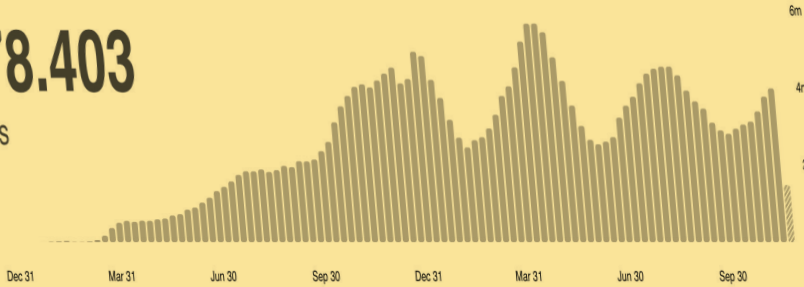
Cilt: 9 • Sayı: 3 • Yıl: 2021

Uluslararası Katılımlı
ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ
16-20 Mart 2022
Sueno Deluxe Hotel,
Belek/Antalya
Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...



262.178.403

confirmed cases



**5 Pandeminin Neresindeyiz;
Bizi Ne Bekliyor?**
Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ

22 Malign Plevral Efüzyonlar
Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ekrem ÇAMAŞ
Prof. Dr. İsa DÖNGEL

**30 Yoğun Bakım Ünitesinde
Uygulanan Sedatif İlaçlar**
Uzm. Dr. Çiğdem ÖZGÜN



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 Sarıoğlu
Erdoğan Çetinkaya	Özlem Oruç
Gökhan Mutlu	Remzi Bağ
Halit Çınarık	Serir Özkan
İnci Gülmez	Sibel Arıncı
İnsu Yılmaz	Tevfik Özlü
Mehmet Bayram	Yılmaz Bülbül
Mehmet Karadağ	Yurdanur Erdoğan
Murat Kıyık	

Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

Yayın Adı

Akciğer Bülten

Yayın Türü

Yerel Süreli

Yayın Şekli

4 Aylık (Türkçe)

Yayın Tarihi

Aralık 2021

Yayın İdare Merkezi:

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

Basım Yeri

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

İçindekiler

- 5 Pandeminin Neresindeyiz; Bizi Ne Bekliyor?
Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ
- 9 Post-COVID-19 Pulmoner Fibrozise Yaklaşım
Doç. Dr. Dildar DUMAN
- 15 Sistemik Sklerozda Pulmoner Hipertansiyon
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BARAN KETENCİOĞLU
- 22 Malign Plevral Efüzyonlar
Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ekrem ÇAMAŞ, Prof. Dr. İsa DÖNGEL
- 27 Obezite Hipoventilasyon Sendromu
Doç. Dr. Asiye KANBAY
- 30 Yoğun Bakım Ünitesinde Uygulanan Sedatif İlaçlar
Uzm. Dr. Çiğdem ÖZGÜN
- 40 Behçet Hastalığında İmmünsüprese Tedavi ile Anevrizma ve Pulmoner Arter Trombozunun Regresyonu: Bir Olgu
*Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN,
Dr. Meliha HASTEKKEŞİN,
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BARAN KETENCİOĞLU,
Prof. Dr. Nuri TUTAR*

Yazım Kuralları

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

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

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

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

Kaynak bir dergi ise;

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

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

Kaynak bir dergi eki ise;

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

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

Kaynak bir kitap ise;

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

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

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

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

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

Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

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

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

Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;

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

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

Kaynak bir web sitesi ise;

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

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

Kaynak tez ise;

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

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

Editörden

Değerli okuyucularımız;

Akciğer bültenin 2021 yılı son sayısı ile karşınızdayız. Pandemi döneminde digital ortamda çalışmaya devam ederek sizlerle güncel -pratik hayatımıza yönelik- kolay okunabilir yazılar paylaşmak istedik.

Bu sayımızda pandeminin neresinde olduğumuzu Prof. Dr. Tevfik Özlü hocamızın yazısı ile okuyacağız. Postcovid fibrozis, Sistemik Sklerozda Pulmoner Hipertansiyona Yaklaşım, Obezite Hipoventilasyon Sendromu, Yoğun Bakımda Kullanılan Sedatifler, Malign Plevral Efüzyonlar ve Behçet Hastalığı olan bir olgu sunumunu bu sayımızda bulabilirsiniz.



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. Tevfik ÖZLÜ

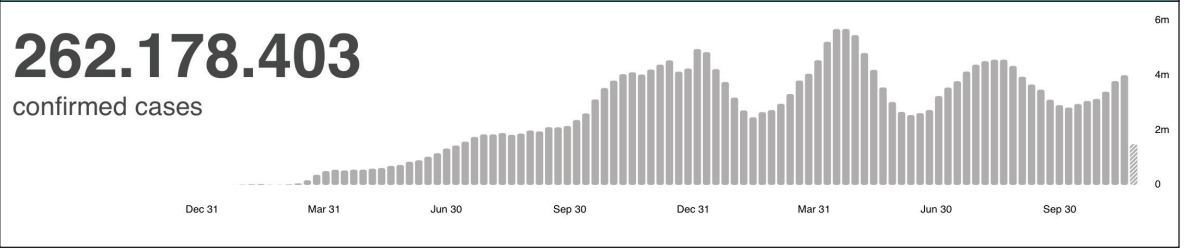
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

Pandeminin Neresindeyiz; Bizi Ne Bekliyor?

Nasıl Başladı?

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Çin Ofisi, 31 Aralık 2019'da, Çinin Wuhan kentinde, Aralık 2019 başından itibaren bir balık ve canlı hayvan pazarı çevresinde kümeleşen etkeni bilinmeyen zatürre olgularının varlığını ve yeni bir virüsün buna neden olabileceğini bildirdi. Takiben 7 Ocak 2020'de bu hastalığın etkeni olarak yeni bir virüs (SARS-CoV-2) tanımlandı; 13 Mart'ta ise Tayland'da ilk ithal vaka bildirildi. Takip eden günlerde virüs diğer ülkelere hızla yayıldı. DSÖ 11 Mart'ta salgını pandemi olarak tanımladı. Geçen yaklaşık iki yıl içinde dünyada COVID 19 tanısı alan 260 milyon civarında olgu ve 5 milyon aşkın ölüm bildirildi. Halen günde 600 bin civarında yeni vaka ve 8 bin civarında ise ölüm bildiriliyor. Rakamlar, salgının başlangıcında hayatın adeta durduğu; kapatma, yasaklama ve kısıtlamaların uygulandığı Mart-Haziran 2020'deki ilk dalgadakinden çok daha kötü. Şekil 1'de görüldüğü üzere beşinci dalganın yükselen kolunda görülmüyoruz. Her ne kadar kapatma, yasaklar, kısıtlamalar büyük oranda geride kalmış gibi görünse de, salgın, dalgalanmalar halinde süregidiyor. Maalesef pandemi hızını

Şekil 1. Dünyada günlük COVID 19 vaka sayılarının seyri (https://covid19.who.int/?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiA-eeMBhCpARIsAAZfxZCZKJlepW5H52rI97Vz6MYLdZ5E3CtkCQItVuM-c5zshyy1JR8k8xEaApCoEALw_wcB; 21.11.2021).



kesmiş, kontrol altına alınmış değil. Virüs yayılmaya, hastalandırmaya ve öldürmeye devam ediyor. Avrupa ülkelerinde de yükselen yeni bir dalga söz konusu. Kapatmalar, yasaklar ve kısıtlamalar yeniden gündemde. Ülkemizde ilk olgu 11 Mart 2020'de bildirilmişti, halen günde 20-25 bin civarında yeni tanı konan olgumuz ve 200'ü aşkın vefatımız var. Bölgelerimizde haftalık vaka sayıları gel-git dalgaları şeklinde artıp azalıyor.

Neler Yaşadık?

Oysa iki yıl önce "bir virüs çıkacak, üç ayda tüm dünyaya yayılacak; 8 milyar insan eve kapanacak; okullar, alışveriş merkezleri, mağazalar kapanacak; tüm uçuşlar iptal edilecek; petrolün fiyatı negatife düşecek; milyonluk metropollerde sokaklar caddeler boşalacak; vahşi hayvanlar şehrin caddelerinde turlayacak; market raflarında ürün kalmayacak; evlerin kapısı çivilenecek; maskesiz sokağa çıkılamayacak; spor müsabakaları iptal edilecek; ibadethaneler kapanacak; kongreler, toplantılar, düğünler iptal edilecek; restoranlar, kafeler kapanacak; hastalar, hastane bahçelerinde sedyelerde tedavisiz boğularak ölecekler; hekimlere yoğun bakıma alacağınız hastaları seçin denilecek; devlet başkanları halka elinizdeki maskeleri getirin sağlık çalışanlarımıza maske bulamıyoruz diyecek; devletler tıbbi cihaz ve malzeme taşıyan uçaklara el koyacak; medya 7 gün 24 saat salgını konuşacak; uzaydan gelmiş kılıklı adamlar kent sokaklarında, kapalı mekanlarda oraya buraya kimyasal boca edecek; devlet başkanları cilt altına çamaşır suyu enjekte edilmesini önerecek" denilseydi acaba ne düşünürdük? Sanırım "Hollywood senaryolarıyla veya komplo teorileriyle kafayı yemiş" birinin saçmalıkları der geçerdik. Oysa, bunlardan çok daha fazlasını yaşadık, yaşıyoruz.

Neredeyiz?

Yaklaşık iki yıl içinde pandemiyi durdurmayı başaramadık ama olumlu gelişmeler de yok değil. Virüsü ve hastalığı artık çok daha iyi tanıyoruz. Henüz elimizde spesifik bir ilacı yok, ama antienflamatuvar, destek tedaviler ve deneyimlere dayalı geliştirilmiş yönetim algoritmalarıyla ağır/kritik olgular %0.4'e; fatalite oranı ise %2'lere düşmüş görünüyor. İlk dalgada en gelişmiş ülkelerde bile yaşanan boş hastane yatağı, yoğun bakım yatağı ve mekanik ventilatör cihazı bulunamaması; hastaların hastane bahçelerinde sedye üzerinde ölüme terk edilişi gibi manzaralar artık yaşanmıyor. Salgını daha iyi yönetebilir hale geldik.

Aşılar Ne Kattı?

Bu duruma gelişimimizde aşıların rolü de çok büyük. Aşılananlarda hastalık daha hafifi seyrediyor ve ağır/kritik vaka ve ölüm oranları çok daha düşük. Bilim COVID 19'a karşı çok etkin ve oldukça güvenli pek çok aşığı çok kısa zamanda geliştirmeyi başardı. Aşıların işe yaradığı ve yarar/zarar oranına bakıldığında güvenli olduğu sadece, Faz 1, 2, 3 çalışmalarında değil; milyonlarca insanın aşılandığı pek çok ülkede gerçek yaşam verilerinde görüldü. DSÖ ve CDC gibi kurumlarca erişkinler yanında çocuklar ve gebeler gibi daha hassas popülasyonlar için de aşılar acil kullanım izni verildi ve aşılamaya önerileri yapıldı. Ne var ki Aralık 2020 itibarıyla başlanan aşılamaya çalışmaları istenildiği gibi gitmiyor. Dünya nüfusunun sadece %53'ü henüz tek doz aşılanmış durumda. Toplam uygulanan aşı dozu 7,66 milyar. Bu aşılama büyük bir heterojenite yani adaletsizlik olduğunu gösteriyor. Düşük gelirli ülkelerde insanların sadece %5'i tek doz aşı yaptırabilmiş iken; bazı ülkelerde dördüncü dozlar yapılmaya başlandı. Ülkemizde aşıya ulaşım sorunu yok. Nüfusumuzun yaklaşık %60'ı çift doz; %66'sı tek doz aşı halde. Aşıya ulaşım sorununun olmadığı ülkelerde de aşılama kısıtlayan aşı tereddütü ve aşı karşıtlığı söz konusu. Aşılamaya ile kişisel korunma sağlanıyor, ancak aşılamaya hızlı ve yaygın

yapılamayı, aşılama ile toplumsal bağışıklık oluşturularak pandeminin durdurulması umudunu giderek azaltıyor. Çünkü bir taraftan aşılama ile bağışık kişi havuzu doldurulurken; diğer yandan aşılarla oluşan bağışıklığın kullanılan aşı platformuna ve kişinin bağışıklık sistemine bağlı olarak üç-altı ayda azalarak havuzun boşaması söz konusu. Bu durum, tekrarlayan dozlara gereksinimi ortaya çıkardı. Ancak aşılama pandemi dinamiklerini değiştiriyor. Yaşlı ve komorbiditesi olan popülasyonun nispeten daha erken ve daha yüksek oranda aşılama nedeniyle virüs artık daha çok gençler arasında yayılıyor. İlk dalganın aksine, hastalık artık gençlerde de sık görünüyor ve onlar da hastalanıyor”.

Salgını Durdurabilecek miyiz?

Uzayan pandemi süreci tedbirlere uyumu azalttı ve kısıtlamalara tepkiler artıyor. Yara soğumaya başladıkça, salgının yol açtığı hastalık, sakatlanma ve ölüm gibi sağlıkla ilgili hasarlar kanıksanıyor. Ekonomik, politik ve sosyal travmaların olumsuz tarafları daha fazla hissedilmeye başladı. Bu durum pandeminin kontrolünü zorlaştırıyor.

Küresel olarak aşılamanın yetersiz oluşu, tedbirlere uyumsuzluk geniş hasta havuzu içerisinden varyantların ortaya çıkmasına yol açıyor. Virüsün geçirdiği mutasyonlar zamanla ona avantaj sağlamış görünüyor. Alfa ve Delta varyantının çok daha kolay bulaştığını ve daha hızlı yayıldığını biliyoruz. Bulaşma hızının (Rt) artışı, toplumsal bağışıklığı elde etmek için ulaşmamız gereken aşılama oranlarını neredeyse %90'lara yükselmiş durumda. Bu noktaya ulaşılması çok zor görünüyor. Delta varyantı, son iki dalgalanmalarda baskındı. Varyantlarda korkulan bir başka husus ise: virüsün aşılama veya hastalığı geçirerek kazanılan bağışıklıktan kurtulması. Henüz böyle bir durum tam olarak gerçekleşmiş değil. Ama aşıların Delta varyantına karşı koruma gücü daha sınırlı olduğu da bir gerçek.

Bizi Ne Bekliyor?

Gelelim hemen herkesin merak ettiği soruya: “Salgın duracak mı, bu iş nasıl sonlanacak, salgın ne kadar sürecek?” Filmin sonunu söyleyip, işin tadını kaçırmak istemem. Mutlu sonla biten romanlardan da, yazarlarından da çok hoşlanırım. Ne var ki, hayat filmlerde/romanlarda olduğu gibi seyretmeyebiliyor.

Salgınlar genellikle biter, ama bitmeyenler de var: örneğin tüberküloz. İnsanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarından biri olmasına rağmen, halen her yıl yaklaşık 10 milyon kişiyi hastalandırıp, 1,5 milyon insanı öldürmeye devam ediyor. Üstelik neredeyse %100'e yakın

tedavi başarısına sahip çok sayıda etkili ilaçları ve yaygın olarak uygulana gelen bir aşısı da var. Grip de tüm kıtalarda her yıl milyonlarca insanı hastalandırıp onbinlercesini öldürmeye devam ediyor. Tüm olası senaryolar böylesine kötü değil kuşkusuz. Örneğin; SARS salgını 8 ay içinde kendi kendine sonlanıvermişti. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID 19 pandemisinin geleceğiyle ilgili birkaç farklı olası senaryo söz konusu. En iyiden en kötüye, bunları sıralayalım.

Mutasyonla Virülansın Azalması

Virüsün virülansı bir mutasyonla azalır ve salgın kendi kendine sonlanır. Hepimiz derin bir “ohh” çeker, hasar tespitine gireriz. Bunun olma olasılığı düşük tabii ki. Virülansını kaybetmiş mutant virüsün, bu mutasyonu geçirmemiş diğer virüslerin yerini alacak şekilde seçilip yayılması ve daha virülan virüsün kaybolup gitmesi için, insanın lehine olan mutasyonun virüsün de lehine olması, yani, virüsün daha kolay bulaşabilir ve çoğalabilir hale gelmesi gerekir. Aslında virüslerin amacı bizi öldürmek değildir. Çünkü biz ölürsek, taşıdığımız virüsler de ölür. Virüsün amacı yaşam döngüsünü sürdürmek. Yani yeni duyarlı hücreler bulup enfekte etmek ve onların alt yapısını kullanarak çoğalmak. Çünkü virüsler, sadece genetik dizilimden ibaret varlıklardır. Çoğalmaları için gerekli enerji ve ortamı, bir canlının hücresine girip onun organellerini kullanarak gerçekleştirirler. Virüs tarafından ele geçirilen hücre, artık alt yapısını virüsün kontrolüne kaptırır ve virüse hizmet etmeye başlar. Virüs yaşayabilmek, çoğalabilmek için bu hücreye ve hücredeki yaşamın devamına muhtaçtır. Dolayısıyla, virüsün hücreyi ve canlıyı öldürmesi, kendi aleyhine bir durumdur. O işgal ettiği hücre ve canlı ile birlikte yaşamak ister. Konakçıyı enfekte etmesini kolaylaştıracak ama hastalandırmayacak ve öldürmeyecek şekilde virüsün geçireceği bir mutasyon salgını durdurabilir. Artık, diğer pek çok virüs gibi SARS-CoV-2 virüsüyle de birlikte yaşar hale gelebiliriz.

Enfeksiyonu Engelleyecek Aşılar

İkinci bir yol olan aşılama ile salgını durdurmanın pek de kolay olmayacağını yukarıda belirtmiştik. Çiçek, çocuk felci, kızamık gibi tam ya da büyük oranda kontrol sağlayan olumlu aşılama örnekleri var. Ancak bunun olabilmesi için küresel ölçekte çok hızlı ve yaygın bir aşılama

gerçekleştirmemiz lazım. Örneğin; grip aşısı yıllardır elimizde var, ancak ülkemizde aşılınması gereken hedef kitlenin çok azı aşılanıyor. Bir de aşı karşıtlığı denilen bir olgu var ve aşığı reddeden, aşı olmamaya insanları davet eden, göz ardı edilemeyecek bir kitle var. Sonuç: aşılama ile kalıcı veya geçici bir süre bireysel olarak kendimizi koruyabiliriz belki ama, mevcut aşılarla salgını durdurabilmek, kısa zamanda başarılılabilecek, gerçekçi bir hedef olarak durmuyor. Aşıların hastalığı, ağır hastalığı ve ölümleri önlemesi, ancak bulaşma ve bulaştırmayı çok engellemesi; enfeksiyonu engelleyeceği söylenen nazal aşılarla ilgili beklentileri artırmış görünüyor. Bulaşma ve bulaştırmayı önleyen bir aşı, salgını durdurmada çok daha işlevsel olabilir.

İlaçlar İşe Yarayabilir

Üçüncü yol, hastalığın etkili, güvenli ve ucuz bir ilacının, tedavisinin geliştirilmesidir. Bu durumda virüs bulaşır, hastalandırır, ancak tedaviyle ağır hastalık gelişmez, ölüm olmaz, hafif bir hastalık olarak atlatılır. Hastaların tedavisiyle bulaşma da azaltılmış olur. Zamanla diğer mevsimsel korona virüsleri veya grip virüsü gibi süregiden bir tabloya evrilir, önemini yitirir. Bu yol, diğer ilk iki senaryoya göre uzak bir olasılık gibi durmuyor. Nitekim molnupiravir adlı ilaç İngiltere’de acil kullanım izni almış durumda. İlacın hastaneye yatış ve ağır hastalığı %50 oranında azalttığı rapor edildi. Ruhsat başvurusu aşamasında olan başka antiviral ilaçlar da var. Monoklonal antikorlar, kortikosteroidler ve IL 1 ve 6 inhibitörleri gibi ilaçların da olumlu etkilerini biliyoruz. Aşı karşıtı olsa bile insanların hastalandığında ilaç kullanmaya karşı olmaları pek görülen bir durum değil. Yani bu alanda başarılı olma olasılığımız daha yüksek gibi.

Sürü Bağışıklığı

Dördüncüsü salgının devam etmesi, insanlığın büyük çoğunluğunu enfekte edip, sürü bağışıklığı oluşturarak kendi kendisini durdurmasıdır. Süreci kendi haline bırakırsanız, olmasını beklediğimiz durum budur. Ne var ki, bu yol hem çok acı vericidir. Çok sayıda kişi hastalanır, hastaneler dolar, sağlık hizmetlerinin kapasiteleri aşılır, hastalar tedavi edilemez, çok sayıda insan ölür. Bunun örneklerini pandemilerin başlarında, olayı

ciddiye almayan ve sürü bağışıklığından söz eden Avrupa ülkelerinde yaşadık maalesef. Hem de bu olasılık epeyce zaman alabilir ve hatta bağışıklıktan kaçabilen yeni varyantlar nedeniyle çalışmayabilir.

Süregiden Pandemi

Maalesef daha da kötüsü var. Enfeksiyon yeterli ve kalıcı bir bağışıklık bırakmazsa veya virüs, sık mutasyonlarla bağışıklıktan kendisini korursa, pandemi hız kesmeksizin sürer gider.

Dünya Değişti Farkında mıyız?

Gördüğünüz gibi, pandemiyi halen ciddiye almayanlar olsa da, COVID 19 ile ilgili olası senaryolar öyle çok iç açıcı değil. İşimiz öyle kolay görünmüyor. Süreç henüz tamamlanmadı. Bu film nasıl bitecek kimse bilmiyor. Resmin tamamını görmekten uzağız. Bu pandemi herşeyi değiştirecek gibi görünüyor. 31 Aralık 2019’da yattık, 1 Ocak 2020’de sanki yeni bir dünyaya uyandık. Henüz bu köklü değişimi anlamaktan uzağız. Ama hiçbir şey eskisi gibi olmayacak sanırım. Bu salgının el atmadığı alan, değiştirmedığı tarz kalmayacak. Yeme, içme, barınma, seks, eğlenme, çalışma, ekonomi, piyasalar, üretim, tüketim, kentleşme, eğitim, yönetim, ülkelerarası ilişkiler, sağlık, tarım, kentleşme, ulaşım, iletişim, medya, turizm, doğadaki yaşam, gelenekler, inançlar gibi insanla ilgili her şey, her olgu, yeni dünyaya uygun hale gelecek. Geleceği doğru okuyup, erken vaziyet alabilenler kazançlı olacak; eski ezberlerini tekrarlamak isteyenler ise kaybedecekler. Dünya değişti dostlar. Bu değişimin sancılarını giderek daha fazla hissedeceğiz. Nereye evrileceğimizi, gün geçtikçe daha iyi anlayabileceğiz. Bu pandeminin bitmesi güvende olacağımız anlamına gelmeyecek. Pandemiye yol açan yaşam biçimimiz değişmedikçe, başka pandemilerle karşılaşabilmemiz de çok olası.

Son Söz

Hayat sürdüğü sürece son söz söylenmiş olmayacak, hep daha söylenecek sözler olacak. Bitmedi, henüz bir şey bitmedi, henüz nokta konmadı, bir virgül atıp nefes alalım. Umarım iyi senaryo işler. Görünen o ki, henüz hastalanıp iyileşenler ve aşılanmış olanlar da dahil olmak üzere hiç kimse, virüse karşı tam güvende değil. Salgın devam ediyor. Halen maske, mesafe, el hijyeni, kalabalıklardan ve kapalı alanlardan uzak durma gibi tedbirlerle yaşamak zorundayız.



Doç. Dr. Dildar DUMAN

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

Post-COVID-19 Pulmoner Fibrozise Yaklaşım

CCOVID-19, önemli morbidite ve mortaliteye neden olan ve halen devam eden pandemidir. COVID-19 sonrası pulmoner fibrozisin gelişme sıklığı ile ilgili net bilgiye sahip olmamakla birlikte orta ağır covid geçiren vakaların %2-6'sında postcovid pulmoner fibrozis gelişebileceği ve covid nedenli fibrozis prevalansının 10 binde 10-15 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir.

Post-ARDS Pulmoner fibrozis, Post inflamatuvar pulmoner fibrozis ya da post viral interstisyel akciğer hastalığı terimleri de kullanılmış olmakla birlikte, ortak olarak Post-COVID-19 Pulmoner Fibrozis (PCPF) teriminin kullanılması tercih edilmektedir. COVID-19 sonrası pulmoner fibrozis, takipte tanımlanan ve genellikle solunum fonksiyon testlerinde bozulma ile tomografide kalıcı ve fibrotik değişikliklerin bütünü olarak tanımlanır. Post-COVID-19 Pulmoner Fibrozis (PCPF) tanısı klinik, radyolojik, histopatolojik bilgiye dayanır. Histopatolojik olarak en sık organize pnömoni paterni görülür.

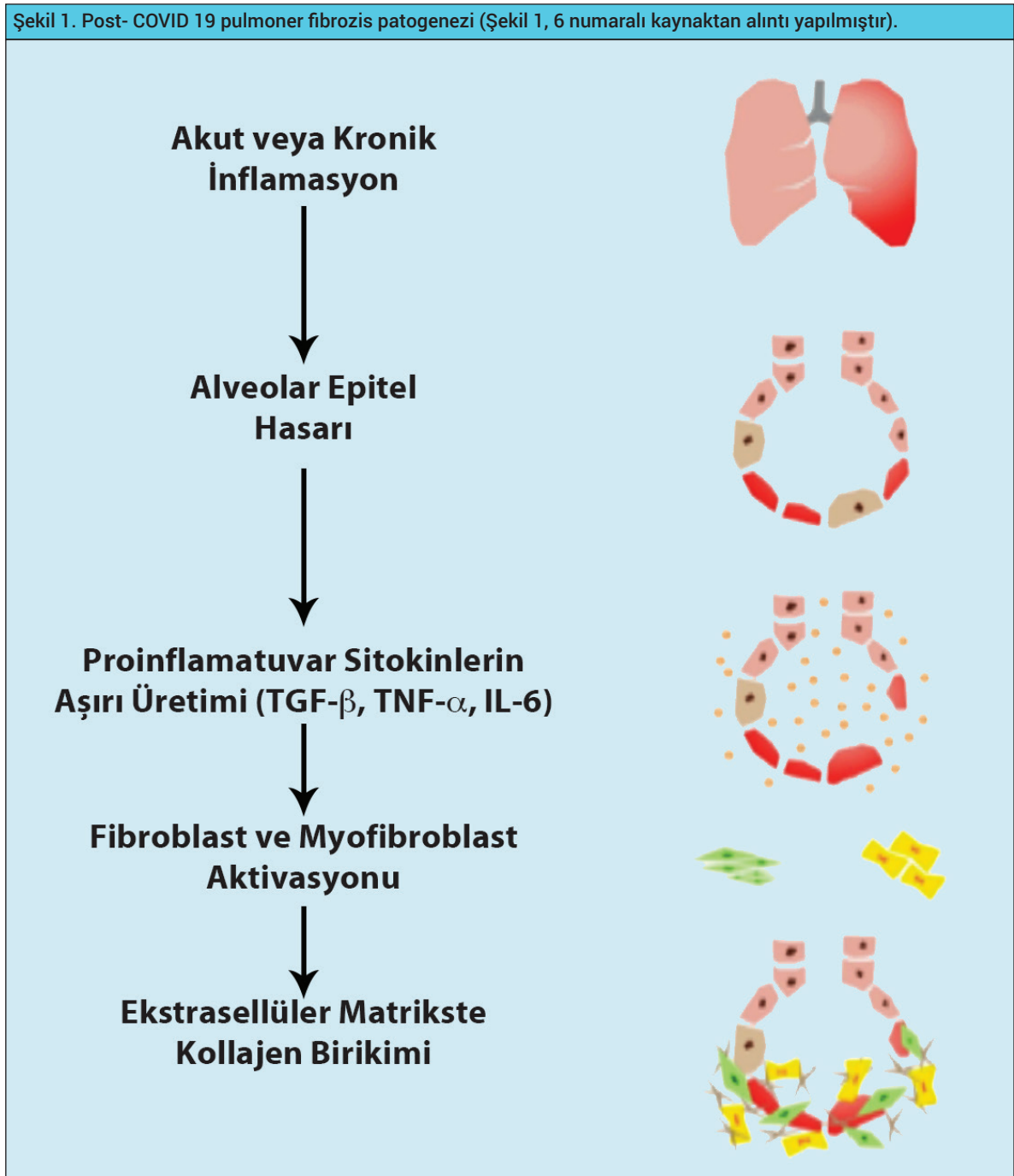
Pulmoner fibroziste temel patoloji olan inflamasyon, sürekli alveolar epitel hasarına neden

olur ve bu da proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonu (TGF- β transforming growth faktör, TNF- α [tümör] nekroz faktör-alfa), IL-6 [interlökin-6]), fibroblastları ve miyofibroblastları aktive ederek aşırı hücre dışı kollajen ve hücre dışı aşırı matrix, kollajen birikmesine neden olur (Şekil 1).

COVID-19'da hafif orta vakaların tamamen iyileştiği, ARDS tablosu gelişen ağır hastaların bir kısmında ise tüm tedavilere rağmen hipok-

sinin ve oksijen ihtiyacının devam ettiği ve pnömoni nedeniyle hastaneye yatanların %4-5'inde ARDS geliştiği bilinmektedir. Hastalık ne kadar ağır geçirildiyse ve ne kadar eşlik eden komorbidite varsa, pulmoner fibrozis gibi postcovid manifestasyonların görülme riski artmaktadır. COVID-19 sonrası pulmoner fibrozis gelişmesi için tanımlanan risk faktörleri ileri yaş, ağır hastalık geçirme, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olması ve süresi, sigara kullanımı ve kronik alkolizmdir.

Şekil 1. Post- COVID 19 pulmoner fibrozis patogenezi (Şekil 1, 6 numaralı kaynaktan alıntı yapılmıştır).



Fibrozisin yaşlı hastalarda daha fazla geliştiğini bilinmektedir. Postcovid pulmoner fibrozisin sigara içenlerde ve alkolizm durumunda daha sık görülmesi, sigara içiminde artmış oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinlerle ilişkilendirilebilir. Kronik alkolizmde bu durum kronik oksidatif stres, glutasyon tükenmesi ve akciğer hasarı ile açıklanabilir. Semptomlara bakıldığında da dispne ve solunum sayısında artış belirgindir, ki bu da bize akciğerde fonksiyonel bir kaybın geliştiğine işaret eder. Hemogram değerleri incelendiğinde lenfopeninin fibrozis gelişen grupta daha derin olduğu gösterilmiştir. Yine CRP ve IL 6 gibi inflamatuvar markerlerin yüksek olması fibrozis gelişiminde büyük rolü olan inflamatuvar hasardan dolayıdır. Fibrozis gelişen gruba bakıldığında hastanede kalış süresinin ve steroid ve antiviral tedavi alma süresinin daha uzun olduğu gösterilmiş olup, bu durum bu hastaların hastalığı daha ağır geçirdiğini ve ağır hastalığın fibrozis riskini artırdığını gösterir. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda pulmoner fibrozis daha çok görülür, ki COVID-19 hastalarının %5-12 arasında bildirilen YBU ihtiyacı olduğu bilinmektedir.

Radyolojik olarak en sık görülen Post-COVID-19 paterni organize pnömonidir. COVID-19 pnömonisinin akciğerlerde fibrozis yapıp yapmadığı, eğer yapıyorsa hastanın yaşam kalitesini etkilemeyen ve solunum fonksiyon bozukluklarına neden olmayan lokalize fibrotik değişiklikler şeklinde mi, yoksa progresif fibrotik akciğer hastalığı şeklinde mi olacağı konusunda net kanıt yoktur. Covid takibinde BT bulguları: tamamen iyileşebilir, septal kalınlaşmalar, kaba retiküler patern, fibröz bant ve irregüler arayüz bulguları kalıcı olabilir, bronşial dilatasyon, mozaik atenüasyon, volüm kaybı gelişebilir. En son olarak akciğer alt loblarında belirgin traksiyon bronşektazisi ve bal peteği akciğer gelişebilir.

Postcovid fibroziste en sık görülen fonksiyonel bozukluk difüzyon kapasitesindeki düşmedir. DLCO daki düşme, respiratuar ventilatuar bozukluk hastalığın ağırlığıyla ilişkilidir. Pulmoner rehabilitasyona yönlendirmede yol gösterici olabilir.

COVID-19 ve sonrasında tüm patogenez yollarını düşünecek olursak antiviral tedavilerle viral replikasyonu önlemek, hiperinflamasyon durumunda antiinflamatuvar steroid tedavisiyle inflamasyonu baskılamak, hastaların yoğun bakım gün sürelerini kısa tutmak, mümkün olduğunca mekanik ventilasyondan uzak durmak ve progresif fibrotik süreç varlığında antifibrotiklerin kullanımı rasyonel gözükmemektedir (Şekil 2).

Poscovid Fibrozis Açısından Dikkatli İzlenmesi Gerekenler:

Ağır Covid geçiren ve mekanik ventilatöre bağlanan,

ARDS gelişen,

Yüksek inflamatuvar belirteç değerleri izlemeye devam eden,

Sınırlı rezervleri olan COVID geçirmiş hastalar (KOA, İPF, ileri yaş vb. hastalar)'dır.

Bu hastalar semptomlar, SFT ve DLCO yanısıra 3, 6 ve 12. ayda BT ile takip edilebilirler.

Post COVID-19 Akciğer fibrozisinin önlenmesi ve tedavisi konusunda yaklaşım, fibrozis için risk faktörlerinden kaçınma, viral replikasyonun önlenmesi, inflamatuvar yanıtın baskılanması ve antifibrotik tedavidir (Şekil 3).

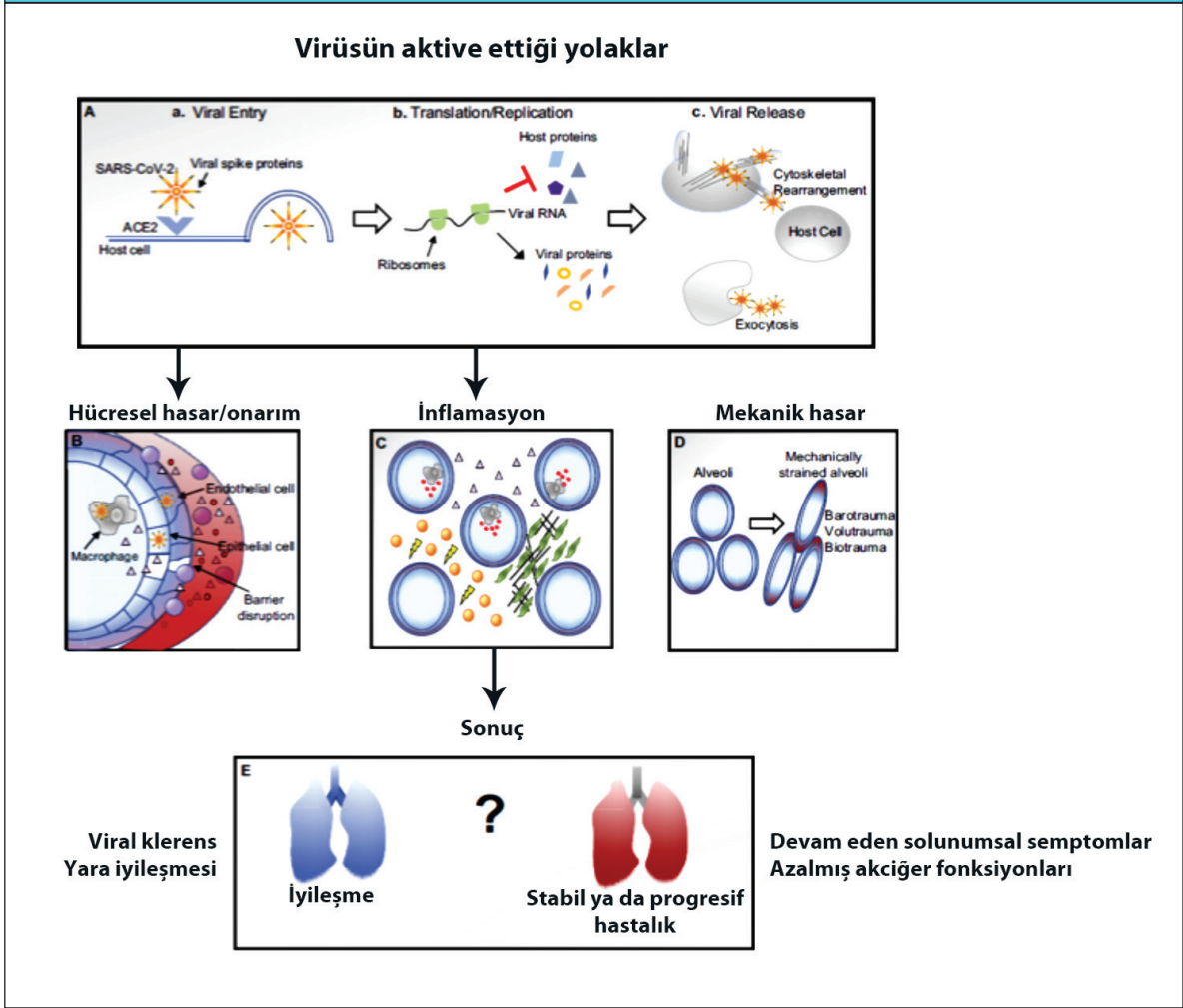
Post COVID-19 Akciğer fibrozisinin tedavisinde steroidler, antifibrotik ilaçlar, kombinasyon tedavisi, yeni ilaçlar, oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon, antikoagülasyon, aşılama, akciğer transplantasyonu söz konusudur ve çalışmalar sürmektedir.

Steroidler, organize pnömoninin birinci sıra tedavisi olarak kabul edilir. COVID sonrası pulmoner fibroziste kortikosteroidlerle erken tedavi iyi tolere edilip, hızlı ve etkili iyileşme sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Şekil 4). 2021 Pulmoner Long COVID İnceleme rehberi interstisyel patern gösteren post covid hastaların, aktif bir enfeksiyonun dışlanması sonrası ampirik steroid tedavisi açısından düşünülmemesini önerir.

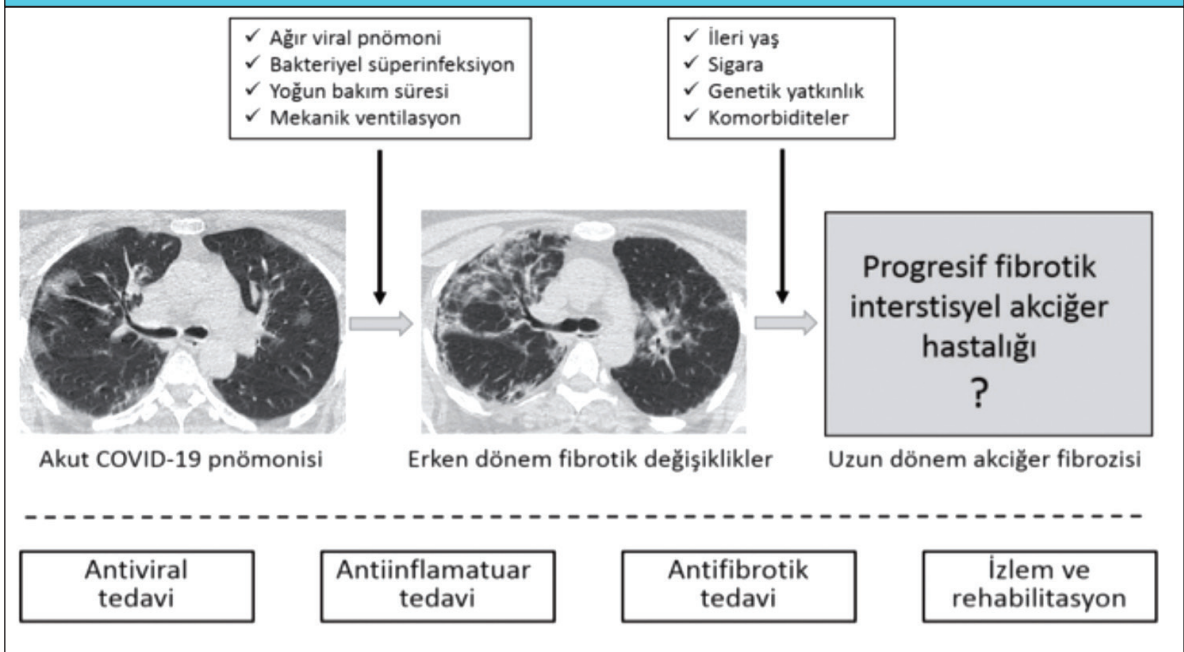
Son yıllarda antifibrotiklerin, progresif seyir gösteren fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında, idiyopatik pulmoner fibroziste olduğu gibi hastalık progresyonunu yavaşlatma ve FVC kaybını önlemede etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Post COVID pulmoner fibroziste de antifibrotiklerin (pirfenidon ve nintedanib) etkin olabileceği öne sürülmüştür.

Ancak etkinliğini gösteren çalışmalar yayınlanıncaya kadar antifibrotik tedavilerin COVID-19 sekellerinin tedavisinde kullanılması henüz önerilmemektedir.

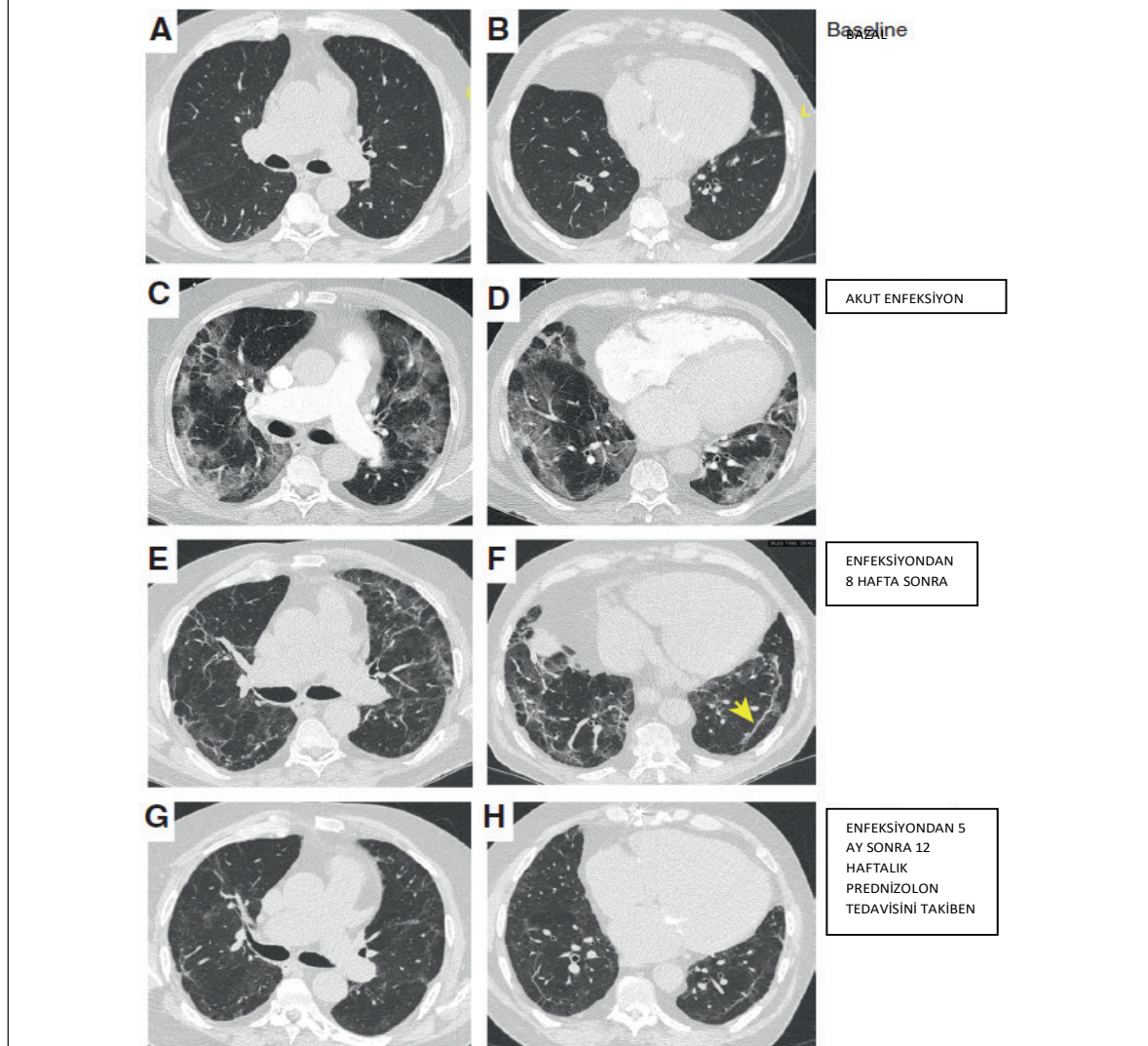
Şekil 2. Viral hasarın hücresel ve moleküler mekanizmaları (Şekil 2, 7 numaralı kaynaktan alınmıştır).



Şekil 3. COVID-19 pnömosinin pulmoner fibroze olası progresyonu (Şekil 3, 8 numaralı kaynaktan alınmıştır.)



Şekil 4. Prednizolon tedavisinden fayda gören COVID 19 olgusunun seyri (Şekil 4 11 numaralı kaynaktan alınmıştır.)



2021 Pulmoner Long COVID İsveç rehberinin önerisi şu şekildedir: son yayınlar antifibrotik tedavilerin postcovid fibroziste yararlı olabileceği yönündedir ancak bu konuda henüz randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir, pirfenidon ve nintedanible yapılan çeşitli çalışmalar sürmektedir. Komite, antifibrotik tedavilerin postcovid fibroziste kullanılabilmesi için çalışmaların sonuçlarının beklenmesi gerektiğini bildirmiştir. Komitenin kişisel deneyimleri göre COVID 19 sonrası fibrozisin geridönüşümlü olacağı yönündedir. Antifibrotik tedavi altta yatan İPF gibi İAH saptandığında kullanılmalıdır. Bunun dışında antifibrotik tedavi vaka bazında değerlendirilmelidir.

Akciğer rehabilitasyonu, kronik solunum hastalığı olanlarda planlanabilir. Post COVID-19 Pulmoner fibrozis gelişmesini ve mortaliteyi öngören biyobelirteçler yararlı olabilir.

SONUÇ

Orta ağır covid geçiren vakaların %2-6'sında postcovid pulmoner fibrozis gelişebileceği öngörülmektedir.

COVID19'dan etkilenen çok sayıda birey göz önüne alındığında, post covid pulmoner fibrozisin büyük bir nüfus düzeyinde önemli sağlık etkileri olacağı açıktır.

YBÜ ihtiyacı olan ve mekanik ventilasyon gerektiren yaşlı hastalarda akciğer fibrozisi gelişme riski en yüksektir.

Şu an için, post COVID-19 fibrozis tedavisi için tam olarak kanıtlanmış seçenekler mevcut değildir.

KAYNAKLAR

1. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Feb 1;320(2):L257-L265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33355522; PMCID: PMC7900916
2. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021 Mar;75(3):e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746. Epub 2020 Nov 3. PMID: 32991035; PMCID: PMC7536922.
3. Bazdyrev, E.; Rusina, P.; Panova, M.; Novikov, F.; Grishagin, I.; Nebolsin, V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 807. <https://doi.org/10.3390/ph14080807>
4. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis- Is it reversible?, *Indian Journal of Tuberculosis*, <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.11.003>
5. Yu Met al. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol*. 2020 Jun;21(6):746-755.
6. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021 Jul;302(1):228-240. doi: 10.1111/imr.12977. Epub 2021 May 24. PMID: 34028807; PMCID: PMC8237078.
7. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Feb 1;320(2):L257-L265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33355522; PMCID: PMC7900916.
8. Türkteş H, Oğuzülgen İK. COVID-19 sonrası akciğer sekelleri: uzun dönem takip ve tedavi [Post-COVID-19 pulmonary sequelae: longterm follow up and management]. *Tuberk Toraks*. 2020 Dec;68(4):419-429. Turkish. doi: 10.5578/tt.70353. PMID: 33448739
9. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, Preston R, Thillai M, Dewar A, Molyneaux PL, West AG. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 May;18(5):799-806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC. PMID: 33433263; PMCID: PMC8086530
10. Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, Soccac PM, Nicod LP, von Garnier C; Swiss COVID Lung Study Group and the Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration*. 2021;100(8):826-841. doi: 10.1159/000517255. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34091456; PMCID: PMC8339046
11. Cottin V, Lafitte C, Sénéchal A, Traclet J. Interstitial Lung Disease after COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 May 15;203(10):1314-1315. doi: 10.1164/rccm.202006-2466IM. PMID: 33735598



Dr. Öğr. Üyesi Burcu BARAN KETENCİOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Sistemik Sklerozda Pulmoner Hipertansiyon

Sistemik skleroz (SSk), deri ve iç organlarda fibrozis, mikrovaskülopati ve immün bozuklukların ön planda olduğu kronik otoimmün bir hastalıktır. SSK'nın prevalansı, Avrupa ve Kuzey Amerika'da sırasıyla 100.000 kişi başına 7.2-33.9 ve 13.5-44.3 olarak raporlanmıştır (1). Kadın cinsiyet daha hakim olmakla birlikte (4.6/1) her yaşta teşhis edilebilir, ancak en yüksek insidans 30 ile 50 yaş aralığındadır (2). Patofizyolojisi net olmamakla birlikte enfeksiyon, toksik ajanlar, ilaçlar, mesleki faktörler gibi çevresel faktörlere maruziyet sonucu genetik yatkınlığı olan kişilerde otoimmünite ve mikrovasküler değişiklikler tetiklenmektedir. SSK'nın doğal seyrinde iki farklı aşama vardır: İlk aşamada mikro-vaskülopati ve değişen derecelerde inflamasyon hakimdir. Bazı hastalarda hiç gelişmeyen geç aşama ise esas olarak deri ve iç organların fibrozisi ile karakterizedir (2). SSK ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

(SSk-PAH) ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH), bu hastalarda morbidite-mortalitede en önemli faktörlerdir ve toplam ölümlerin %60'ından fazlasından sorumludur (3).

SSk hastalarında gelişen PAH'ın patolojik özellikleri değerlendirildiğinde küçük ve orta boy müsküler arterlerin tutulduğu, pulmoner arteriollerde intimada proliferasyon ve fibroza ek olarak mediada hiperplazi, adventisyada fibroz ve sıklıkla insitu tromboz görülmektedir. Önceleri idiyopatik pulmoner hipertansiyon (iPAH) için patognomonik olarak kabul edilen arter lümenlerindeki proliferatif kapiller oluşumlar (pleksiform lezyonlar) SSK-PAH hastalarında daha düşük oranda görülmektedir. Sol kalp sorunu veya ciddi akciğer fibrozu olmayan SSK-PAH hastalarında patolojik olarak dikkati çeken

en önemli özellik alveole yakın damarlarda (arteriol-venül) intimada belirgin fibroz görülmesidir. Bu özellik iPAH hastalarının küçük bir bölümünde vardır. Önemli bir başka fark sadece SSk-PAH hastalarında görülen pulmoner ven tıkanması (veno-oklüzyon) belirtileridir. Büyük pulmoner venler normal olmasına karşın SSk-PAH hastalarının pulmoner venül ve interlobuler venlerde intimada fibroz saptanmıştır ve bu bulgular iPAH hastalarında bulunmamaktadır. SSk'da vasküler lezyonların progresyonu ile pulmoner basınç arasında korelasyon olduğu belirlenmiştir (4).

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler yatağın kaybı ve obstrüktif remodelling sonucu pulmoner arter basıncındaki ve pulmoner vasküler dirençteki (PVR) artış ve ilerleyici sağ kalp yetmezliği ve fonksiyonel düşüşle sonuçlanan ciddi bir klinik durumu kapsar. Ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP) normal değerleri, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)/Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin 2015 yılında yayınlanan ortak kılavuzlarına göre 14 ± 3 mmHg olarak kabul edilirken, yüksek mPAP olması PH olarak tanımlanmaktadır. PH kesin tanısı sağ kalp kataterizasyonu (SKK) ile ölçülen mPAP değerinin 25 mmHg veya daha yüksek olması ile koyulur. SKK, pulmoner arterdeki ortalama basıncı invaziv olarak belirlemeye ek olarak, PH'yi iki gruba ayıran diğer hemodinamik parametreleri de tanımlamamıza olanak sağlar. Prekapiller PH, pulmoner arter kama basıncı (PAWP) ≤ 15 mmHg ve PVR ≥ 3 Wood Units (WU) ile tanımlanır (5). Postkapiller PH, yüksek PAWP > 15 mmHg ile ilişkilidir, ancak PVR değişebilir: izole postkapiller PH'de PVR ≤ 3 WU ve/veya diyastolik basınç gradiyenti (DBG) < 7 mmHg iken, PVR ≥ 3 WU ve/veya DPG ≥ 7 mmHg olması prekapiller ve postkapiller PH birlikteliğini gösterir. "Gri bölge"deki mPAP (20-24 mmHg) basınç değerleri için 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda bir güncelleme önerilmiş ve mPAP için cut-off değeri 20 mmHg olarak belirlenmiştir (Güncellenmiş yeni PH klinik sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir) (6). Özellikle bu durum, bahsedilen aralıkta mPAP'ı olan ve gelecekte PH (bağ dokusu hastalıkları (BDH), kalıtsal PAH) gelişme riski yüksek olan hasta gruplarının yakın takip altında tutulması gerekliliğini göstermektedir.

SSk klinik olarak cilt tutulumunun derecesine göre iki alt gruba ayrılır: sınırlı (limitli) kutanöz (Lk-SSk) ve iç organ tutulumu ile seyreden diffüz kutanöz (Dk-SSk). Lk-SSk olan hastalarda, yüz tutulumu olan veya olmayan dirsek ve dizlerin altındaki distal uzuvlarla sınırlı cilt tutulumu mevcuttur ve anti-sentromer antikorları (ACA) ile karakterize immünolojiye sahiptir. Bu hastalarda daha sıklıkla geç bir komplikasyon olarak PAH gelişmektedir. Dk-SSk olan hastalarda genellikle erken süreçte cilt ve iç organ tutulumu ile karakterize daha şiddetli bir hastalık seyrine sahiptir ve önemli ölçüde daha yüksek İAH oranları ile ilişkilidir. Sistemik belirtileri arasında parmaklarda şişlik veya cilt kalınlaşmasının yanı sıra miyopati, eklem tutulumu ve kontraktürler, interstisyel akciğer hastalığı, gastrointestinal dismotilite ve kardiyak tutulum yer alır. Anti-topoizomeras 1 (Scl-70) ve anti-RNA polimeraz III antikorları en sık olarak bu hasta alt grubunda bulunur (2). SSk seyrinde PH'nin en önemli nedeni pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH, grup 1 PH) gelişimidir. Ayrıca, pulmoner veno-oklüzif hastalık, pulmoner kapiller hemanjiyomatoz, akciğerde ileri derecede fibrozis (grup 3) ve sol kalp patolojisi (grup 2-özellikle diastolik disfonksiyon) artmış pulmoner arter basıncına neden olabilir (Tablo 2) (7). SSk ile birlikte olduğunda PAH'in seyri iPAH'tan farklıdır. SSk hastalarında PAH mortalitesi üç yıllık izlemede iPAH hastalarının üç katı bulunmuştur (8).

SSk'lı hastalarda PH tanısına klinik şüphe üzerine yapılan tetkikler sonucunda veya belirli aralıklarla yapılan taramalar ile ulaşılabilir. Bağ dokusu hastalıkları ve özellikle SSk hastaları PAH gelişimi için riskli gruptadır. SSk hastalarında daha önce olmayan ve yeni ortaya çıkan ya da açıklanamayan nefes darlığı şikayeti genellikle en erken semptomdur. Bazı hastalarda buna göğüs ağrısı eşlik eder. Daha ileri dönemlerde ise egzersiz kapasitesinde azalma, senkop ve sağ ventrikül yetmezliği ile ilişkili bulgular ve hemoptizi de tabloya eklenebilir. Fizik muayene, elektrokardiyografi ve toraks radyografisi ciddi PH'sı olan veya sağ ventrikül yetersizliği gelişmiş hastaları belirleyebilir fakat PH'yi erken dönemde tanımakta yararlı değildir. Solunum fonksiyon testlerinde ortaya çıkan bozukluklar PAH gelişimini düşündürülebilir. Akciğer kapasitesini ölçen testler (FVC) normal sınırlarda iken karbon monoksit transferiyle ilgili testlerde (DLCO) patolojik azalma PH olasılığını gösterir. FVC/DLCO oranının > 1.6 olmasının SSk seyrinde PAH hastalarını belirleyebileceği bildirilmiştir. Solunum fonksiyon testleri ile birlikte serum N-terminal proBrain natiüretik peptid (NT-proBNP) düzeylerinde artışın belirlenmesi PAH olasılığı yüksek

Tablo 1. Güncellenmiş pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması (2018).**Grup 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon**

- 1.1 İdiyopatik PAH
- 1.2 Kalıtsal PAH
- 1.3 İlaç ve toksin kaynaklı PAH
- 1.4 Aşağıdakilerle ilişkili PAH:
 - 1.4.1 Bağ doku hastalığı
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Konjenital kalp hastalığı
 - 1.4.5 Şistozomiyazis
- 1.5 Kalsiyum kanal blokörlerine uzun dönem yanıt veren PAH
- 1.6 Pulmoner venöz/kapiller (PVOD/PCH) tutulum özelliklerine sahip PAH
- 1.7 Yenidoğan sendromunun persistan pulmoner hipertansiyonu

Grup 2: Sol kalp hastalığına bağlı PH

- 2.1 Korunmuş LVEF'li kalp yetmezliği ile ilişkili PH
- 2.2 Azalmış LVEF'li kalp yetmezliği ile ilişkili PH
- 2.3 Kalp kapak hastalığı
- 2.4 Postkapiller PH'a yol açan doğuştan/edinilmiş kardiyovasküler durumlar

Grup 3: Akciğer hastalığı ve/veya hipoksiye bağlı PH

- 3.1 Obstrüktif akciğer hastalığı
- 3.2 Restriktif akciğer hastalığı
- 3.3 Karışık restriktif/obstrüktif paternli diğer akciğer hastalığı
- 3.4 Akciğer hastalığı olmayan hipoksi
- 3.5 Gelişimsel akciğer bozuklukları

Grup 4: Pulmoner arter obstrüksiyonlarına bağlı PH

- 4.1 Kronik tromboembolik PH
- 4.2 Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları

Grup 5: Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara sahip PH

- 5.1 Hematolojik bozukluklar
- 5.2 Sistemik ve metabolik bozukluklar
- 5.3 Diğerleri
- 5.4 Kompleks doğuştan kalp hastalığı

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PVOD: Pulmoner veno-okluziv hastalık; PCH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatoz; PH: Pulmoner hipertansiyon; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 2019; 53.

hastaların belirlenmesinde yararlı olmaktadır. SSK ve skleroderma spektrumu olan tüm hastalarda DLCO, transtorasik ekokardiyografi, NT-proBNP ve solunum fonksiyon testlerinin düzenli aralıklarla yapılması gerekliliği son yıllarda vurgulanmaktadır (9).

Birçok çalışmada SSK hastalarında PAH riskini artıran faktörler veya PAH ile ilişkili faktörler araştırılmıştır (Tablo 3). Bu faktörleri taşıyan hastalarda PAH riski yüksek olmakla birlikte PAH gelişimi bu hastalarla sınırlı değildir. PAH hastalarının %30'unun nedeni bağ dokusu hastalığı olup, en sık görülen SSK'dur (3,7,10).

SSK da PH gelişimi birden fazla mekanizma ile olabilmektedir. Bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH (Grup 1.4.) ilk sırayı oluştursa da sol kalp hastalığı, hipoksi ile ilişkili akciğer hastalığına sekonder veya antifosfolipid antikor varlığında riskin daha da arttığı trombotik süreçler sonucunda da PH gelişmektedir. Yirmiiki epidemiyolojik çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde SSK-PAH hastalarının bir, iki ve üç yıllık yaşam beklentisi sırası ile %93, %88 ve %75'tir ve üç yıllık mortalite oranı %33'e ulaşmaktadır (11).

Tablo 2. Sistemik sklerozda gelişen pulmoner hipertansiyon tipleri.

Grup	PH tipi	Özellik
Grup 1.4	Pulmoner arteriyel hipertansiyon	Pulmoner arter ve arteriollerde remodelling ve konstrikasyon, pulmoner vasküler dirençte progresif artış ve sağ kalp yetmezliği
Grup 1	Pulmoner veno-okluziv hastalık	Daha çok venöz/kapiller tutulumun olduğu, kötü prognoz, PAH tedavisine sınırlı yanıt ve tedavi sonrası akciğer ödemi gelişme riski yüksek
Grup 2	Sol kalp hastalığı ile ilişkili PH	Diastolik disfonksiyona neden olan miyokardiyal fibrozis, ileri sürece sistolik bozukluk
Grup 3	Akciğer hastalığı/hipoksi ile ilişkili PH	Akciğerde fibrozis ve ağırlığı ile ilişkili fibrozis ve DLCO'da azalma
Grup 4	Kronik tromboembolik PH	Özellikle antifosfolipid antikor varlığı ile ilişkili protombotik durum

PH: Pulmoner hipertansiyon, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi.
Giucă A, Mihai C, Jurcut C, et al. Screening for Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis-A Primer for Cardio-Rheumatology Clinics. Diagnostics 2021;11: 1013.

Tablo 3. Sistemik skleroz hastalarında pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi için risk faktörleri.

Demografik özellikler	> 60 yaş Erkek cinsiyet
Klinik faktörler	WHO fonksiyonel sınıf IV Sistolik kan basıncı \leq 110 mmHg Dijital ülser varlığı Distal falanksların osteolizisi Raynaud fenomeni ve uzun süreli hastalık varlığı Telenjektaziler
Laboratuvar değerleri	Sedimentasyon yüksekliği IgG yüksekliği Anti-sentromer antikor pozitifliği Antifosfolipid antikor pozitifliği NT-proBNP yüksekliği
6 dakika yürüme testi	< 165 m
Solunum fonksiyon testleri	DLCO < %39 DLCO / FVC > 1.6
Sağ kalp kataterizasyonu	Mean sağ atriyum basıncı > 20 mmHg PVR > 32 WU

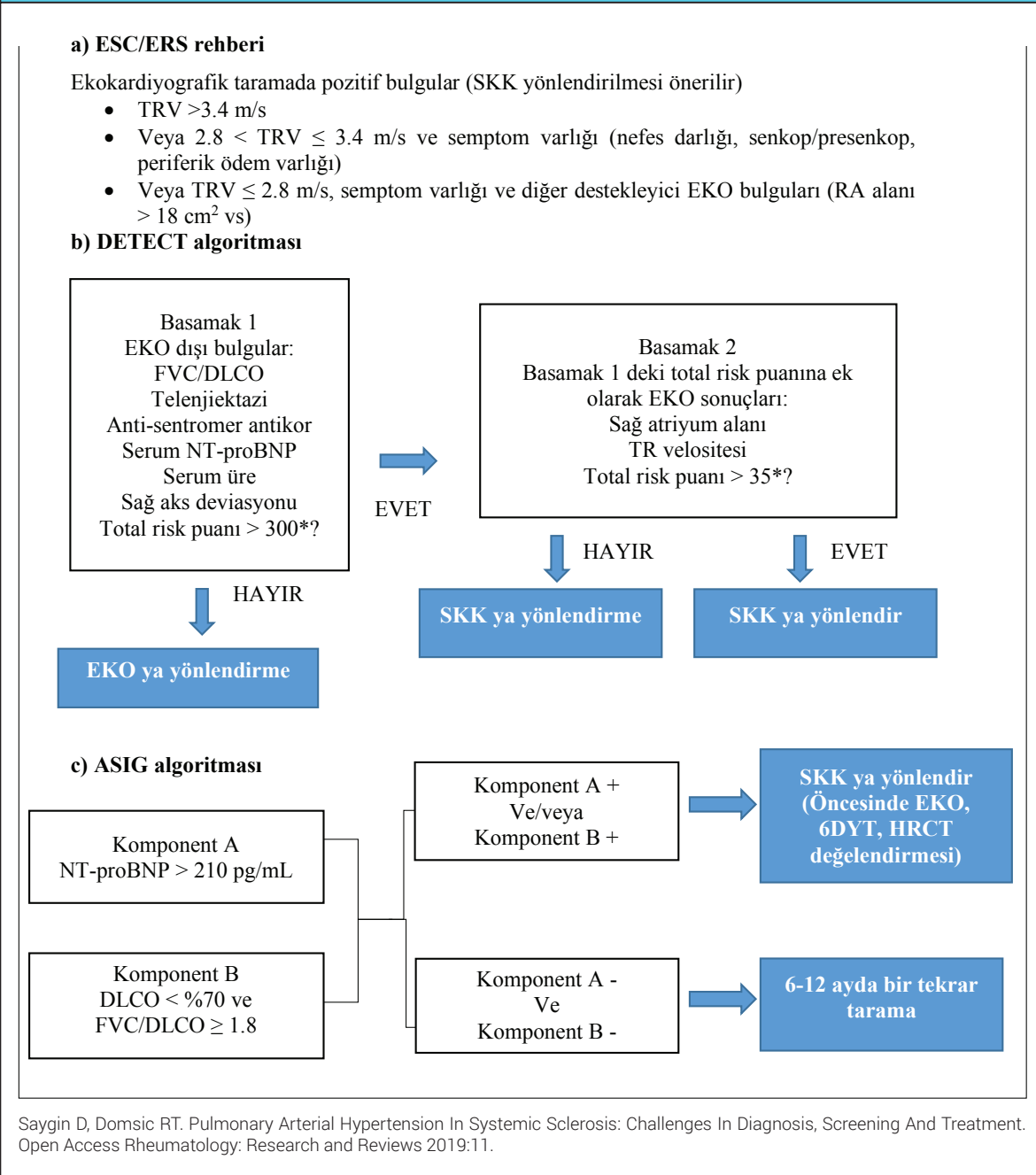
WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IgG: İmmünglobulin G, NT-proBNP: N-terminal proBrain natiüretik peptid, DLCO: karbonmonoksit difüzyon testi, FVC: Zorlu vital kapasite, PVR: pulmoner vasküler direnç.
Giucă A, Mihai C, Jurcut C, et al. Screening for Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis—A Primer for Cardio-Rheumatology Clinics. Diagnostics 2021;11: 1013.

Sistemik Sklerozda Pulmoner Hipertansiyon Tarama Algoritmaları

Son yıllarda SSK hastalarında PH taramasına yönelik dört adet algoritma yayınlanmıştır. Bunlar ESC/ERS, Australian Scleroderma Interest Group (ASIG), American College of Chest Physicians/American Heart Association (ACCF/AHA) ve DETECT algoritmasıdır (Şekil 1) (5,12-15). ESC/ERS ve ACCP/AHA algoritmasında

SSK hastalarında ilk tarama olarak ekokardiyografi (EKO) önerilmektedir. EKO bulgularına göre şüphe var ise SKK önerilmektedir. Nispeten, ASİG algoritmasında ilk tarama olarak NT-proBNP ve SFT yapılması ve bu başlangıç değerlendirme sonuçları pozitif yönde olur ise EKO yapılması önerilmektedir. İlk tarama bulgularının DLCO < %70, FVC/DLCO \geq 1.8 ve/veya NTproBNP > 210 pg/mL olması pozitif kabul edilmektedir. EKO da yüksek olasılıklı olur ise SKK önerilmektedir. İlk tarama testlerinin negatif olması halinde yıllık tekrar edilmesi

Şekil 1. Sistemik sklerozda pulmoner hipertansiyon tarama algoritmaları.



önerilir. DETECT algoritması ise DLCO \leq %60 olan 644 SSK hastasının değerlendirilmesi sonucu oluşturulmuştur. Algoritmada klinik, laboratuvar, EKG ve SFT verilerine göre risk hesaplaması yapılmakta (<http://detect-pah.com>), yüksek riskli çıkması durumunda ekokardiyografik bulgulara göre SKK kararı verilmesi önerilmektedir.

PAH Spesifik Tedavi

PAH'a özgü tedavi, PAH'ın fizyopatogenezine yönelik tedaviyi ifade etmektedir (pulmoner vasküler tonusu

ve/veya yeniden şekillenmeyi değiştiren tedaviler). PAH'a özgü tedavi, yalnızca pulmoner hipertansiyonlu hastaların değerlendirilmesi ve yönetiminde uzman klinisyenler tarafından uzmanlaşmış merkezlerde uygulanmalıdır. SSK-PAH'lı hastaların bakımına yönelik kararlar göğüs hastalıkları, kardiyojoloji, romatoloji ve radyoloji dahil olmak üzere çok disiplinli uzmanlıklar arasında tartışmayı içermelidir. SSK-PAH tedavisi genellikle iPAH tedavisi ile neredeyse aynıdır.

WHO fonksiyonel sınıf I olan hastalara farmakolojik tedavi gerekmemektedir. Bununla birlikte, tedaviyi gerektirebilecek işlevsel bir düzeye hastalığın ilerlemesi açısından hastalar klinik olarak (örneğin, her üç ila altı ayda bir) izlenmelidir. PH'a eşlik eden ve kliniği kötüleştiren durumlar da tedavi edilmelidir (obstrüktif uyku apnesi, kalp hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı gibi). WHO fonksiyonel sınıf II, III veya IV'e sahip hastalar PAH'a özgü farmakoterapi için değerlendirilmek üzere özel bir merkeze sevk edilmelidir. SSk-PAH tedavisinde dört grup medikal tedavi ajanları kullanılmaktadır. Bunlar endotelin-reseptör antagonistleri (ERA), prostosiklin analogları (PA), fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-5i) ve guanilat siklaz stimülatörüdür (GCS). WHO fonksiyonel sınıf II ve III'e sahip SSk-PAH'lı hastaların çoğunda, ilk kombinasyon oral tedavisi tipik olarak uygulanırken, sınıf IV semptomları olanlar tipik olarak bir parenteral prostanoid ve farklı bir sınıftan ikinci bir oral ajan ile tedavi edilmesi önerilmektedir (5).

• Endotelin Reseptör Antagonistleri

Bosentan ve masitentan, hem endotelin-A hem de endotelin-B reseptör sinyalinin inhibe eden seçici olmayan oral ajanlardır. Ambrisentan, oral ve selektif bir endotelin-A reseptör antagonistidir. ERA'lar, bir parenteral prostanoid ile kombinasyon halinde olmadıkça, WHO fonksiyonel sınıf IV'e sahip hastalar için tipik olarak kullanılmaz, ancak WHO fonksiyonel sınıf II ve III'e sahip hastalarda tek başına veya farklı bir sınıftan ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir.

• Prostosiklin Analogları

Prostosiklin yolu agonistleri, birincil pulmoner vazodilatörlerdir. Formülasyonlar arasında parenteral epoprostenol, parenteral veya inhale treprostinil ve iloprost ve oral ajan, selexipag bulunur. SSk-PAH'lı hastalardaki sınırlı veriler, prostosiklin yolu agonistleri ile pulmoner hemodinamik, fonksiyonel sınıf, egzersiz kapasitesi ve muhtemelen hayatta kalmada iyileşme göstermiştir. WHO fonksiyonel sınıf II ve III hastalarına uygulanabilen oral seleksipag dışında, bu ajanlar (epoprostenol, treprostinil, iloprost) sıklıkla WHO fonksiyonel sınıf IV'e sahip hastalar ve akciğer transplantasyonuna köprü ihtiyacı olanlar için ayrılmıştır.

• Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri

PDE-5 inhibitörleri arasında oral sildenafil, tadalafil ve vardenafil bulunur. PDE5'iler, siklik guanozin monofosfatın (cGMP) katabolizmasını azaltarak, endojen nitrik oksit tarafından indüklenen pulmoner vazodilatasyonu artırır. Sildenafil ve tadalafil, PAH tedavisi için onaylanmış PDE5'ilerdir. Vardenafil henüz bu kullanım için onaylanmamıştır. Bunlar, bir parenteral prostanoid ile kombinasyon halinde olmadıkça, WHO fonksiyonel sınıf IV'e sahip hastalar için tipik olarak kullanılmazlar, ancak WHO fonksiyonel sınıf II ve III'e sahip hastalarda tek başına veya farklı bir sınıftan ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilirler. SSk-PAH'lı hastaların çoğunda, yalnızca etkinlik sınırlı olmadığı için, aynı zamanda hastaların yavaş gastrointestinal kanama nedeniyle ilerleyici anemi dahil yan etkiler yaşama olasılığı daha yüksek olduğundan, sildenafil dozunu günde üç kez 20 mg'ın üzerine titre edilmemesi önerilmektedir.

• Guanilat Siklaz Stimülatörü (GCS)

Riociguat, Grup 1 PAH ve Grup 4 (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) olan hastalarda egzersiz toleransını iyileştiren bir çözünen guanilat siklaz uyarıcısıdır. SSk-PAH tedavisinde riociguat'ın güvenilirliği ve etkinliğine ilişkin yalnızca sınırlı veri bulunmaktadır. Riociguat'ın PAH'ta güvenliliğini ve etkililiğini araştıran iki çalışmadan (16,17) elde edilen verilerin bir alt grup analizinde plasebo ile karşılaştırıldığında, BDH ilişkili PAH'lı (çoğu SSk olan) hastalarında riociguat kullanımı ile 6DYM, WHO fonksiyonel sınıfı ve pulmoner basıncalarda düzelme görüldü ve bu etkinlik iki yıl boyunca devam etti (18). İki yıllık sağkalım oranları iPAH hastaları ile benzer bulundu (%93).

SSk için kullanılan hastalık modifiye edici tedavinin pulmoner hemodinamiyi veya SSk ilişkili PAH nedeniyle sağkalımı etkilemesi olası değildir. SSk-PAH olan hastalar tolere edebildiği şekilde egzersiz yapmalı, rutin aşıları olmalı, sigara içmeye (tütün ve esrar) ve hamileliğe karşı bilgilendirilmeli ve endike olduğunda oksijen, diüretik ve digoksin tedavisi gibi destekleyici önlemlerle tedavi edilmelidir. Ssk-PAH hastalarında antikoagülan tedavi rutin olarak önerilmemektedir. Vazoreaktivite testi pozitif olabilen iPAH hastalarından farklı olarak, SSk-PAH hastalarının tipik olarak yüksek doz kalsiyum kanal blokörü (KKB) ile tedavi edilmesi önerilmemektedir. Ancak, SSk-PAH hastaları Raynaud fenomeni için vazodilatasyon amacı ile sıklıkla düşük doz KKB ile tedavi edilir. Akciğer transplantasyonu, SSk-PAH'a bağlı ciddi semptomları olan ve tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyon halinde sistemik bir prostanoidle ya-

nit vermeyen uygun operatif adaylar için bir seçenek olmaya devam etmektedir. SSK-PAH'li hastalarda akciğer transplantasyonunun morbidite ve mortalitesi, başka nedenlerle akciğer transplantasyonu yapılan erişkinlerden önemli ölçüde farklı görünmemektedir. PAH, SSK'li hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür ve PAH'ın şiddeti SSK-PAH'li hastalarda mortaliteyi öngörmede yol göstericidir (19,20). Kohort analizlerinden elde edilen veriler, PAH'a yönelik yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ile SSK-PAH'den sağkalım iyileşmiş olsa da, özellikle interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon bileşenleri olduğunda, prognoz daha kötü olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, SSK multi-sistemik vaskülopati ve fibrozisle seyreden bir hastalık olması nedeni ile PH gelişme mekanizmaları ve klinik yansıma çok yönlü olabilmektedir. Yeni tedavi seçenekleri ve kombinasyon tedavilerinin hastalık seyri üzerine olumlu etkileri olsa da halen iPAH'a kıyasla daha mortal seyretmektedir. Özellikle akciğer parankim hastalığının da eklenmesi tabloyu daha da ağırlaştırmaktadır. Erken dönemde tespit etmeye yönelik tarama programları ve spesifik tedavi seçenekleri ile günümüzde hastalığı en azından stabil tutmak amaçlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin. Epidemiol.* 2019; 11: 257-273.
2. Dennis L, Kasper ASF, Hauser SL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed.* McGraw-Hill Education: New York, NY, USA, 2015; Volume 2.
3. Schoenfeld S.R, Castellino F.V. Evaluation and management approaches for scleroderma lung disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2017; 11: 327-340.
4. Sasaki N, Kamataki A, Sawai T. A histopathological study of pulmonary hypertension in connective tissue disease. *Allergology Int* 2011;60(4):411-7.
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 67-119.
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53.
7. Giucă A, Mihai C, Jurcut C, et al. Screening for Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis—A Primer for Cardio-Rheumatology Clinics. *Diagnostics* 2021;11: 1013.
8. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3043-50.
9. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev.* 2019;28:190023.
10. Fischer, A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 303-310.
11. Schwaiger JP, Khanna D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev.* 2013; 22: 515-525.
12. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation.* 2009;119:2250-2294.
13. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1340-1349. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203301.
14. Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R143. doi:10.1186/ar3876.
15. Saygin D, Domsic RT. Pulmonary Arterial Hypertension In Systemic Sclerosis: Challenges In Diagnosis, Screening And Treatment. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2019;11.
16. Ghofrani HA, GalièN, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ, PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013 Jul;369(4):330-40.
17. Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:361.
18. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):422.
19. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2412.
20. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinAIR-Sclérodemie study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(3):304.



Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ekrem ÇAMAŞ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Isparta



Prof. Dr. İsa DÖNGEL

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Isparta

Malign Plevral Efüzyonlar

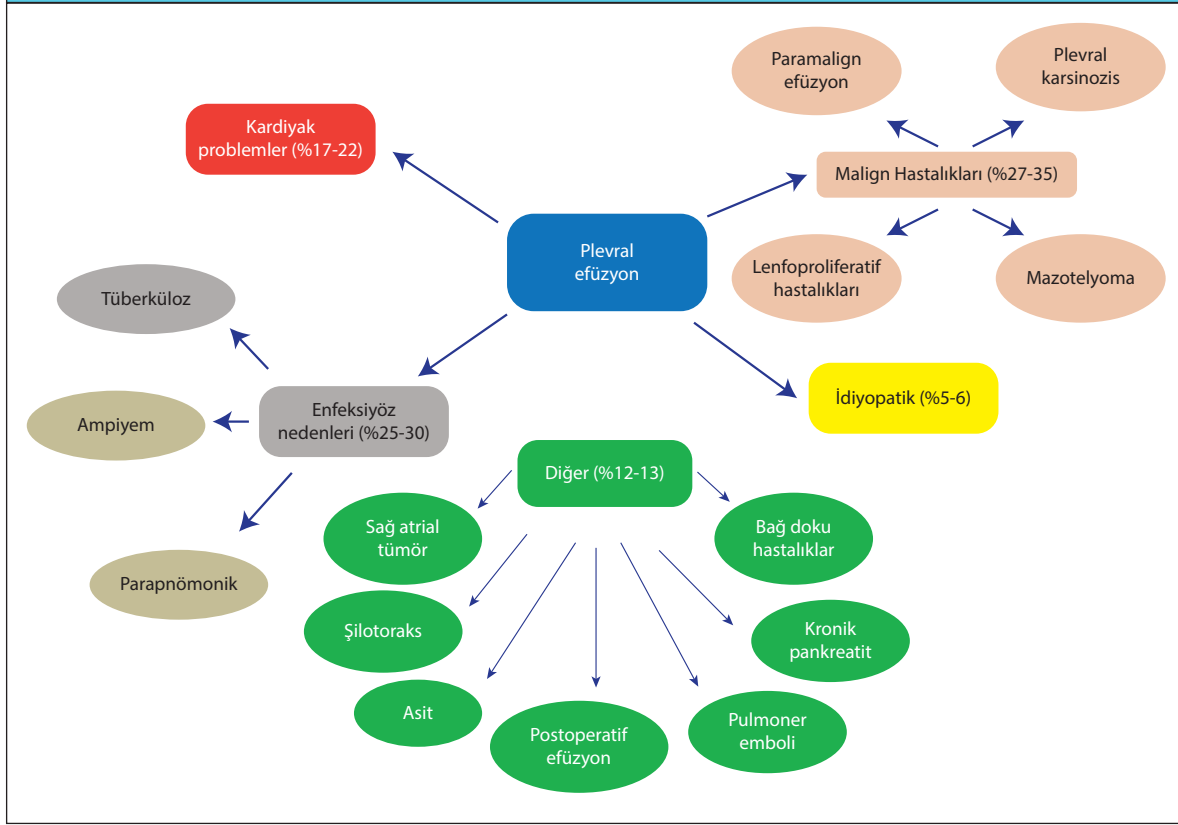
22

Malign plevral efüzyon (MPE) tanısı, plevra sıvısının sitolojik olarak değerlendirilmesinde malign hücre gözlenmesi ile konulur. MPE ve parapnömonik efüzyonlar, eksuda niteliğindeki plevral sıvıların en sık sebebidir (1). Tüm kanserli hastaların %15'inde hastalık sürecinin bir safhasında plevral efüzyon gözlenir. En sık MPE sebepleri sırasıyla akciğer, meme, hematolojik, jinekolojik maligniteler ve malign mezotelyoma şeklinde sıralanabilir (2). Plevral efüzyon yapan hastalıkların en yaygın

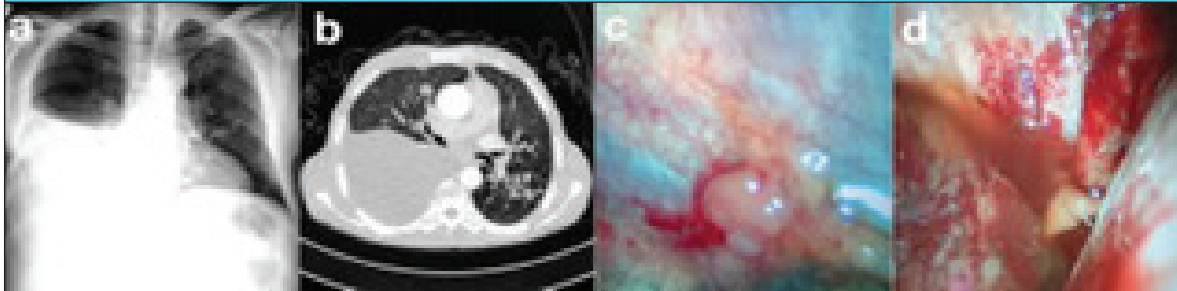
nedenleri Şekil 1'de gösterilmiştir (3). Plevral sıvıda sitolojik olarak malign hücrelerin tespit edilmiş olması, kanserin ileri evre olduğunu gösterir ve bu durum hastaya radikal cerrahi planının yapılmaması gerektiğinin bir bulgusudur (Evre IV- TNM 8. Evreleme). MPE'lu hastalarda sağkalım mevcut kanser tipine göre değişiklik göstermekle beraber 3 ile 12 ay arasında değişmektedir (4).

MPE'lu hastalarda klinik olarak en sık gözlenen semptom nefes darlığı olup, nefes darlığına ek olarak öksürük, göğüs ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ve buna bağlı olarak malnütrisyon bulguları da eşlik edebilir. Fakat hastaların %25'inde ise MPE'un erken döneminde semptom gözlenmeyebilir (5). MPE'lu hastalarda radyolojik olarak, akciğer grafisinde basit sinüs küntlüğünden bir hemitoraksı dolduran, hatta mediastinel şift oluşturarak karşı akciğeri baskılayan miktarlarda masif plevral efüzyonla uyumlu mayi gözlenebilir. Torasik patolojilerde bilgisayarlı tomografi (BT) altın standarttır. BT'de sıvının lokülasyonu, yoğunluğu, plevral ve perikardiyal nodülerite, atelektazi olup olmadığı ve akciğer parankimi hakkında daha net bilgi elde edilir (Resim 1). Malign hastalığın evrelemesi sırasında yaygın olarak kullanılan pozitron emisyon tomografisi (PET)'in benign ve malign plevral efüzyon ayırımında rutin bir rolü yoktur. PET taraması malign mezotelyoma başta olmak üzere plevrada tutulum gösteren alanları göstererek biyopsi alınacak lokalizasyonu belirlemede yardımcı olur (Resim 2).

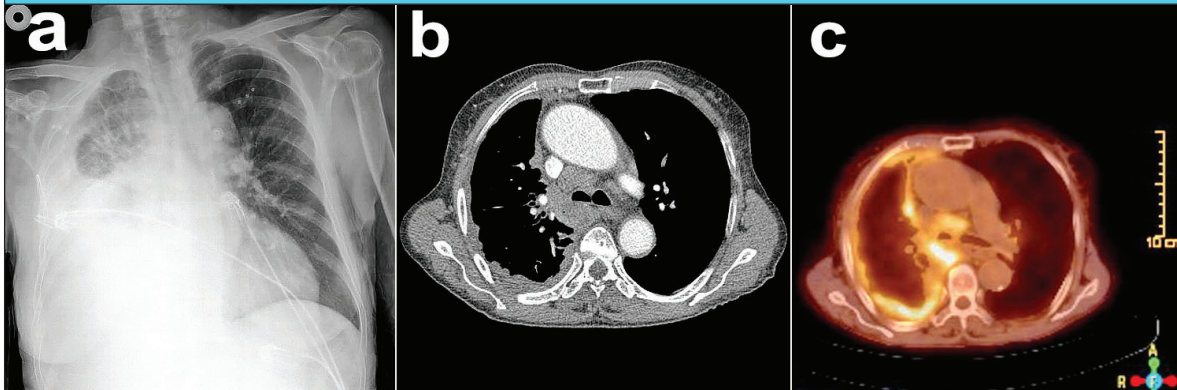
Şekil 1. Plevral efüzyonun etiyolojik nedenleri.



Resim 1. Hematolojik malignite tanısı olan hastanın görüntüleri. A. Postero-anterior akciğer grafisi (PA) grafisi, B. Bilgisayarlı tomografi (BT), C. İntra-operatif plevrada metastaz, D. İntra-operatif malign plevral efüzyon görüntüsü.



Resim 2. Malign mezotelyoma tanılı hastanın. A. PA akciğer grafisinde sağ taraflı plevral efüzyon, B. BT'sinde plevrada kalınlaşma ve düzensizlik, C. PET'inde sağ taraflı plevrada yaygın FDG tutulumu görüntüsü.



MPE'larda tedavi seçenekleri sınırlı olup, genellikle palyatif, hastayı rahatlatıcı semptomlara yönelik tedavi şeklinde olmaktadır. Tedavide yapılacak cerrahi girişimin şeklini belirlemede, başta nefes darlığı olmak üzere semptomlarının durumu, kanserin primer akciğer ve/veya metastaz olup olmaması, beklenen yaşam süresi önem arz eder.

Tedavi seçenekleri;

- Gözlem,
- Torasentez,
- Göğüs tüpü ile drenaj sonrasında plöredez,
- Torakoskopi-plöredez,
- Video Yardımlı Toraks Cerrahisi (VATS)-Plörektomi,
- Kalıcı plevral kateter ve/veya şant takılması şeklinde sınıflandırılabilir.

Gözlem

MPE tanısı sitolojik olarak doğrulanmış, semptom gelişmemiş, klinik olarak şikayeti olmayan hastalar için daha uygun bir tedavi yaklaşımıdır.

Torasentez

MPE'lu hastalarda genellikle yaşam beklentisi kısa, bir aydan az olan hastalar için daha uygun bir tedavi yaklaşımıdır. Torasentez sayısı arttığı zaman oluşan kanamalara bağlı plevra yaprakları arasında kısmi plöredezis şeklinde yapışıklıklar gelişebilir. Bu yapışıklıklar sonrasında yapılacak olan cerrahi işlemleri zorlaştırmakta ve komplikasyonları arttırmaktadır. Bu nedenle sonrasında cerrahi girişim planlanan hastalarda tekrarlayıcı torasentez girişimi yapılmadan önce dikkatli karar verilmelidir. Ayrıca, malign mezotelyomaya bağlı MPE'larda tekrarlayıcı torasentez işleminin yapılması hem yapışıklıkların artmasına hem de tümörün toraks duvarına yayılımına sebep olduğundan, malign mezotelyomada tekrarlayıcı torasentez işleminin uygun olmadığı kanaatindeyiz.

Torasentez işlemi sonrasında oluşabilecek pnömotoraks, interkostal damar yaralanması ve ampiyem gelişebilmesi açısından da dikkatli olmak gerekir. Torasentezle günlük bir seferde alınan plevral mayı yaklaşık olarak, ampiyem tanısı ve/

veya ampiyemle uyumlu görüntü ve klinik yoksa reekspansiyon ödemi açısından 1500 cc'yi geçmemelidir.

Göğüs Tüpü ve Plöredez

MPE'lu hastalarda plevral kateter ve/veya genellikle 28-32F göğüs tüpü takılması tercih edilir. Özellikle genel durumu bozuk, uygulanacak torakoskopik cerrahi girişimi tolare edemeyecek, plevral poşları olan hastalarda, tüp torakostomi uygulanması tercih edilir. Göğüs tüpü takıldıktan sonra drenaj miktarı (100-150 cc/gün) azalması ile birlikte başta talk olmak üzere farklı ajanlarla (homolog kan, povidon iyot, tetrasiklin, rifampisin, bleomisin vb.) plöredez işlemi yapılabilir (6).

Plöredezisin etkili olması için göğüs tüpünde günlük gelen drenaj miktarının yaklaşık olarak 100-150 cc'nin altında olması, radyolojik olarak akciğerin ekspansiyon olması, plevral yaprakların birbiri ile temas etmesi gerekmektedir. Bununla birlikte kısmi plevral temas olması durumunda bile plöredez yapılması, plevral sıvı miktarının azalması ve semptomların gerilemesini sağlayabilir (5).

Yapılan çalışmalarda tüp boyutunun drenaj açısından bir fark oluşturmadığı bildirilmekle birlikte (7-9), klinik tecrübemiz özellikle ankiste poşları olan, fibrin yoğunluğu fazla hastalarda lümeni daha geniş 28-32F göğüs tüpü takılmasının daha uygun olduğu kanaatindeyiz. Bununla birlikte ankiste poşu olmayan pür MPE'larda küçük kalibreli göğüs tüplerinin ve/veya kateterlerin takılmasının da işlevsel, daha az ağrılı ve daha konforlu olduğu bildirilmektedir (10-13).

Plöredez için bu güne kadar bir çok sklerozan ajanlar denenmiş olmasına rağmen, halen günümüzde en ideal ajanın hangisi olduğu konusunda tartışmalar devam etmekte birlikte, bir çok çalışma plöredezdeki en başarılı ajanın talk olduğunu göstermektedir (14,15).

Plöredezisde kullanılan talkın steril, büyük partiküllü olması ve asbest içermemesi gerekir. Talkın plöredezis etkinliği açısından pudraj veya bulamaç halinde kullanılmasının daha etkili olduğu yönünde tartışmalar halen devam etmektedir (16). Kendi klinik tecrübelerimize göre tüp torakostomi ile yapılan plöredezis işleminde tüpün yeri ve şekli uygunsa hastaya pozisyon vermenin çokta etkili olmadığı kanaatindeyiz. Bu fikrimizi yapılan farklı çalışmalarda desteklemektedir (17).

Plöredezis işlemi sonrasında klinik olarak; göğüs ağrısı, nefes darlığı, ateş, atelektazi, solunum yetmezliği, pnömoni, tromboz, pulmoner emboli ve kardiyak ritim bozukluğu şeklinde komplikasyonlarla karşılaşılabılır (14). Bu hastalar genel olarak ileri evre kanserler ol-

duğu için tecrübelerimize dayanarak, yapılan işlemler sonrası mortal seyredilmesi nedeniyle işlem öncesi tüm hazırlıkların yapılması, beklenmedik komplikasyonlara karşı hasta yakınlarının detaylı bilgilendirilmesi ve onamlarının alınması önem arz eder.

Kalıcı Plevral Kateter ve/veya Şant

Tuzak akciğere sahip ve/veya akciğer ekspansiyon problemi yaşanan farklı yöntemlerle kontrol altına alınamayan MPE'lu hastaların hastanede kalım süresini azaltılmak için tercih edilen bir yöntemdir (Şekil 2) (18). Ayrıca, plödezis işlemini kabul etmeyen tekrarlayan MPE hastalarında uygun bir tercih olabilir.

VATS Plörektomi

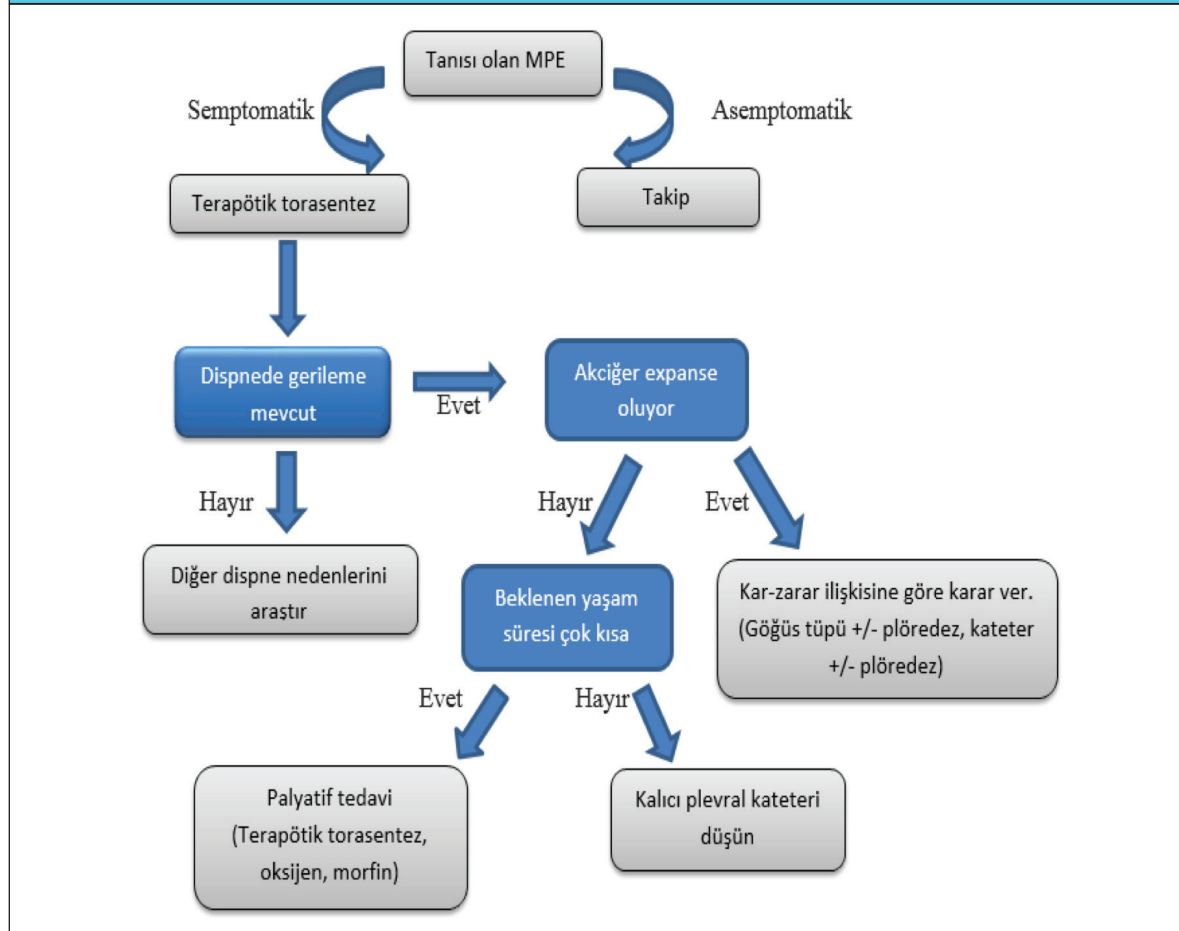
Genel durumu iyi, yaşam beklentisi uzun, tekrarlayan MPE olan hastalarda tercih edilir. VATS ile aynı seansta lokule efüzyonlar, ankiste poşlar birleştirilip, plevral biyopsiler alınabilir ve aynı seansta plevral sıvı drenajı sağlanır. Ayrıca, plevral yapışıklıkları sağlamak için plörektomi-dekortikasyon işlemi yapılabilir (Resim 3).

Torakoskopi

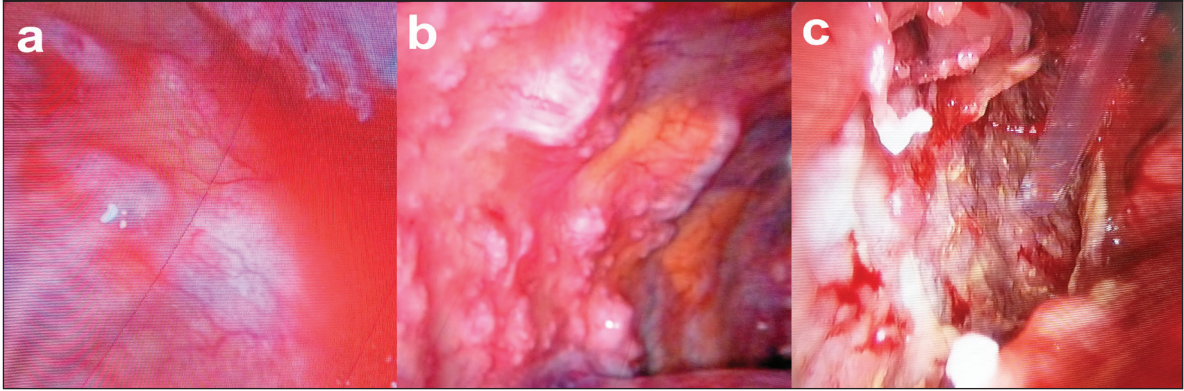
Torakoskopi genel durumu iyi olan hastalarda MPE'ların tanı ve tedavisinde seçilmiş hastalarda, sedasyon ve/veya genel anestezi altında, düşük morbidite ve mortalite oranları ile uygulanabilir (19,20).

Sonuç olarak; MPE'li hastalara en uygun tedavi yönetimi günümüzde hala belirsizliğini korumaktadır. Yapılan işlemler asıl hastalığa yönelik olmamakla beraber, hastanın şikâyetlerini gidermeye yöneliktir. MPE'li hastalarda gözlemlenen kısa sağkalım süresi göz önüne alındığında, MPE'lerin yönetimi için çeşitli palyatif prosedürler geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir. Günümüzde halen en uygun tedavi seçeneğinin hastalık yoktur hasta vardır prensibine göre belirlenmesi, MPE'lu terminal dönem hastaların hayatlarının son dönemlerinde, yaşam kalitesini daha da arttıracak şekilde yapılacak girişimsel işlemin şekline karar verilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Şekil 2. Malign plevral efüzyona klinik yaklaşım ve tedavi şeması.



Resim 3A,B,C. Malign plevral efüzyonlu hastanın intra-operatif cerrahi görüntüleri.



KAYNAKLAR

1. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695-702.
2. Skok, K., Hladnik, G., Grm, A., & Crnjac, A. (2019). Malignant pleural effusion and its current management: a review. *Medicina*, 55(8), 490.
3. Nemanič, T.; Rozman, A.; Adamič, K.; Marc Malovrh, M. Biomarkers in routine diagnosis of pleural efusions. *Zdr. Vestn.* 2018, 87, 15–21.
4. Van de Molengraft FJ, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol* 1989; 33:911-6.
5. Roberts, M. E., Neville, E., Berrisford, R. G., Antunes, G., & Ali, N. J. Malign Plevral Efüzyonların Tedavisi: Britanya Toraks Derneği Plevral Hastalıklar Rehberi 2010.
6. Döngel İ, Sunam GS, Külahcı Ö, Ceran S. A comparison of the efficacies of heterologous blood, rifamycin, and talc as pleural sclerosants in rabbits: An experimental study. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012;20(3):590-595 doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2012.112
7. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, Dennie C, Bociek G. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 19-25.
8. Clementsen P, Evald T, Grode G, Hansen M, Krag Jacobsen G, et al. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. *Respir Med* 1998; 92: 593-6.
9. Caglayan B, Torun E, Turan D, et al. Efficacy of iodopovidone pleurodesis and comparison of small-bore catheter versus large-bore chest tube. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2594-9.
10. Seaton KG, Patz EF Jr, Goodman PC. Palliative treatment of malignant pleural effusions: value of small-bore catheter thoracostomy and doxycycline sclerotherapy. *AJR* 1995; 164: 589-91.
11. Morrison MC, Mueller PR, Lee MJ, et al. Sclerotherapy of malignant pleural effusion through sonographically placed small-bore catheters. *AJR* 1992; 158: 41-3.
12. Parker LA, Charnock GC, Delany DJ. Small bore catheter drainage and sclerotherapy for malignant pleural effusions. *Cancer* 1989; 64: 1218-21.
13. Patz EF Jr, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: A prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with smallbore catheter drainage. *Chest* 1998; 113: 1305-11
14. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Machairiotis N, et al. Malignant pleural effusion and algorithm management. *J Thorac Dis* 2013; 5(4): 413-419.
15. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22(6): 607-616.
16. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 827-32.
17. Lorch DG, Gordon L, Wooten S, et al. Effect of patient positioning on distribution of tetracycline in the pleural space during pleurodesis. *Chest* 1988;93:527-9. (3).
18. Stermann, D.H.; DeCamp, M.M.; Feller-Kopman, D.J.; Maskell, N.A.; Wahidi, M.M.; et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018, 198, 839–849.
19. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128: 1431-5.
20. Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW, et al. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. *Chest* 1995;108:828-41. (4).



Doç. Dr. Asiye KANBAY

Medicana Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,
İstanbul

Obezite Hipoventilasyon Sendromu

ÖZET

Ülkemizde ve dünya ülkelerinde olduğu gibi obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması çalışma raporuna göre Türkiye’de obezite sıklığı erkeklerde %20.5, kadınlarda %41 ve toplamda ortalama %30.3 oranında raporlanmıştır. Obezite başta metabolik ve kardiyovasküler sistem olmak üzere insan sağlığını olumsuz olarak etkilemektedir. Akciğerlerin iş yükünün artması, santral solunum dürtüsünün bireysel farklılıkları ve pek çok mekanizma sonucunda solunumsal komplikasyonlar obez bireylerde sıkça görülmektedir. Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS), obezitenin en önemli solunumsal komplikasyonlarından birisidir. Bu derlemede OHS’ nin patofizyolojisi, etiyojisi, hasta yönetimi ve tedavisi tartışılacaktır.

GİRİŞ

Obezite başta kardiyovasküler ve solunum sistemi olmak üzere tüm sistemleri etkilemesi nedeniyle mortalitesi ve morbiditesi yüksek önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye’de obezite sıklığı erkeklerde %20.5, kadınlarda %41 ve ortalama %30.3 oranında raporlanmıştır. Ülkemizde ve tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır. İlişkili komplikasyonlar sonucunda obez bireylerin tedavi maliyetleri diğer hastalara oranla çok daha yüksektir (1-3). Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS), obez bireylerin solunum iş yükünü karşılayamaması sonucunda gelişir. Uluslararası tanımlamalarda OHS tanı kriterleri:

- Uyanık dönemde kronik hipoventilasyon (arteryel kan gazı değerlendirmesinde veya end-tidal PCO_2 veya transkutanöz $PaCO_2 > 45$ mmHg)
- Obezite (beden kitle indeksi (BKI) > 30 kg/m^2 ; çocuklar için cinsiyete göre büyüme eğrisinde çocuğun vücut ağırlığının > 95 persantilin üzerinde olması)
- Hipoventilasyonun sadece obeziteye bağlı gelişmesi; primer olarak akciğer parankim ve/veya hava yolu hastalığı, pulmoner vasküler hastalık, göğüs duvarı bozuklukları, ilaç kullanımına bağlı gelişen durumlar, nöromusküler hastalık, idiyopatik veya santral alveolar hipo-

ventilasyon sendromu gibi hiperkapniye neden olabilecek durumların bulunmaması (4).

Etiyoloji

Obezite OHS için ana nedendir. BKİ > 35'in olgularda OHS gelişme riski %30 olarak bildirilmiştir (5-7).

Epidemiyoloji

BKİ 40 kg/m² üzerinde olan olgularda OHS gelişme sıklığı %0.15-%0.3 oranında değişmektedir. Bu olgularda aynı zamanda Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) sıklığı yüksek orandır. Yapılan araştırmalarda bu sıklık %10-20 oranında değişmektedir. Hastaneye yatan hastalar arasında BKİ > 35 olgularda OUAS sıklığı %31'lere kadar yükselmektedir. Erkek cinsiyet hakimiyeti OUAS'da olduğu gibi bu grup arasında da belirgindir (8).

Patofizyoloji

Uyanıklıktan uykuya geçişte ventilasyon stabilitesi bozulur. Obezite vücutta oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini arttırarak akciğerlerin iş yükünü çoğaltmaktadır. Basit obezitede solunum için yapılan işin normalden %70, harcanan enerji veya oksijen miktarının normalden dört kat daha fazla olduğu görülmektedir. OHS'de, ise yapılan iş normalden %280, harcanan enerji 10 kat daha fazladır. Obezite aynı zamanda solunum mekaniğini, solunum kas kuvvetini, pulmoner gaz değişimini, solunum kontrolünü, akciğer fonksiyon testleri ve egzersiz kapasitesini olumsuz yönde etkileyerek, istenmeyen değişikliklere neden olur. Obez bireylerde yüksek frekanslı, düşük hacimli yüzeysel solunum vardır. Yağ dokusunun etkisi ile göğüs kafesi ekspansiyonu azalmış ve göğüs duvarı kompliyansı belirgin düşmüştür (9). Supin pozisyonda diyafragmanın normalden daha fazla gerilmesi, solunum kas kuvvetinde ve veriminde azalmaya neden olmaktadır. Diyafragmanın yağ hücreleri tarafından infiltrasyonu ve fonksiyonundaki bozulma ile beraber, küçük hava yollarının kollapse; mikroateletezilere ve ekspiratuvar rezerv hacimde (ERV) azalmaya yol açar (10). OHS gelişiminde etkili bir diğer faktör leptindir. Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin, vücut yağ dağılımını etkileyerek beslenme ve enerji homeostazını sağlamaktadır. Aynı zamanda santral sinir sisteminin solunum duyarlılığına katkı sağlar.

Leptin direnci ile bazı obez hastalarda solunum kontrolünde küntleşme olmaktadır. Leptinin solunum kontrolü üzerindeki etkisi gece daha belirgindir, bu da leptin eksikliği ya da leptin rezistansının uyku ile ilişkili solunum bozukluğu patogenezinin katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Obez olgulara kıyasla OHS olgularda inhale karbondioksit verilen solunum yanıtı belirgin azalmıştır (11).

TANI

Bu hastaların önemli bir kısmına geç tanı konmaktadır. Birçok hastada önceden hastanede yatış öyküsü mevcuttur. Çoğu hasta kronik asidozun akut alevlenmesi nedeniyle semptomatik olur. Nefes dalığı, kor pulmonale bulguları ve periferik ödem en belirgin klinik bulgularındır. Ancak hastalar göğüs hastalıkları uzmanlarına başvurdıklarında ya da yoğun bakım yatışları sırasında tanı almakta; bu da gecikmelere yol açmaktadır. Biyokimyasal testlerde en sık bulgu hipoksemi ve buna bağlı sekonder polisitemidir. Arter kan gazında solunumsal asidoza bağlı HCO₃ düzeyinde yükselme siktir. Yapılan çalışmalarda OUAS tanısı alan hastaların kan gazlarında serum bikarbonat seviyesinin 27 mEq/L üstünde olmasının OHS için duyarlılığı %92, özgüllüğü %50 saptanmıştır (12). Polisomnografide en belirgin bulgu ciddi uzun süreli çanak şeklinde düşme gösteren desatürasyonlardır. Bu hastalarda hipoventilasyona bağlı belirgin noktürnal hipoksemi olmaktadır. Gece uykudaki en düşük oksijen değerinin 100 olması OHS tanısında değerli bulunmuştur (13). OHS tanılı hastaların %90'ında eşlik eden OUAS mevcuttur, ancak %10 kadar hastada AHİ engellemek, OUAS varsa düzeltmek ve uyku yapısını düzelterek gündüz uyku halini azaltıp yaşam kalitesini arttırmaktır. Bunun için solunum merkezi kontrolünü düzeltmek, solunum iş yükünü azaltmak, solunum kas yorgunluğunu engellemek ya da kasları dinlendirmek amaçlanır.

TEDAVİ

1. Kilo Verme

Öncelikli tedavi, nedeni ortadan kaldırmaktır. Uygun diyetle kilo veremeyen hastalar obezite cerrahisi açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda operasyon ve anestezi riski yüksektir, dolayısıyla cerrahi öncesinde hastaların non-invaziv mekanik ventilasyon ile tedavi edilmeleri önerilmektedir (14).

2. Eşlik Eden Ek Hastalıkların Tedavisi

Hipotroidi gibi eşlik eden ek hastalıkların tedavisi, hastalığın tedavisi açısından önemlidir.

3. Kolaylaştırıcı Etkenlerin Kontrolü

OHS'li hastalar, solunum merkezini baskılayabilen alkol, benzodiazepin, narkotik ve barbitürat gibi ajanları kullanmamalıdır.

4. Medikal Tedavi

Bu konuda net etkinliği kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Progesteron, OHS tedavisinde verildiği sürece solunumu uyararak hipoksemi ve hiperkapniyi düzeltir, ancak progesteron kesildiğinde bu etki kaybolur. Asetazolamid, metabolik asidoz yaratarak santral solunum yanıtını artırır. Özellikle akut solunum yetmezliğine girmiş OHS'de bikarbonat fazlalığının renal atılımı arttırmak için kullanılabilir. Teofilinde solunum uyarandır, ancak OHS'de etkisi tam olarak gösterilememiştir. Bir trisiklik antidepressan olan protriptilin OUAS'da REM süresini kısaltarak apne sayısını düşürmektedir. Ancak yan etkileri çok fazla olan bu ilacın OHS üzerine etkisi gösterilememiştir.

5. Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

Özellikle solunum iş yükünün arttığı ve solunum kas yorgunluğunun söz konusu olduğu OHS'de solunum

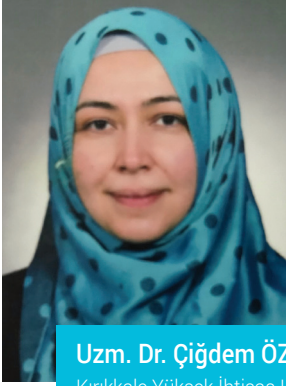
yetmezliği de gelişmişse NIMV uygulamak etkin tedavi yöntemidir. Noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi ile yapay yolla hastaya gerekli tidal hacim sağlanır, mikroatelektazik alanlar açılır, toraks kompliansı düzelir, akciğer hacimleri artırılır, inspiratuar solunum kaslarının iş yükü azalır, yorgun kaslar dinlendirilir ve solunum merkezinin karbondioksit duyarlılığı artırılır. Bu tedavi yöntemi, özellikle alveoler hipoventilasyonun ön planda olduğu akut ve kronik solunum yetmezliklerinin tedavisinde endikedir. Obezite hipoventilasyon sendromlu hastalarının önemli bir kısmında eşlik eden OUAS olması sebebi ile öncelikle devamlı pozitif hava yolu basıncı "Positive Airway Pressure (PAP)" cihazları ile uykudaki anormalliklerin önüne geçilmeye çalışılması, PAP cihazının noktörsal gaz değişimine etkisinin ortaya konması önerilmektedir (15).

6. Trakeostomi

PAP tedavisine dirençli olgular, morbid obezler ve ağır solunum yetmezliği olan olgularda hayat kurtarıcı tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

- Murphy PB, Suh ES, Hart N. Non-invasive ventilation for obese patients with chronic respiratory failure: Are two pressures always better than one? *Respirology* 2019; 24: 952-61.
- Orr JE, Coleman J, Criner GJ, et al. Automatic EPAP intelligent volume-assured pressure support is effective in patients with chronic respiratory failure: A randomized trial. *Respirology* 2019; 24:1204-11.
- Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MÁ. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* 2019.
- Lemyze M, De Palleja G, Guiot A, Bury Q, Jonard M, Granier M, Thevenin D, Mallat J. Outcome of Frail Do-Not-Intubate Subjects With End-Stage Chronic Respiratory Failure and Their Opinion of Noninvasive Ventilation to Reverse Hypercapnic Coma. *Respir Care* 2019; 64: 1023-30.
- Athayde RAB, Oliveira Filho JRB, Lorenzi Filho G, Genta PR. Obesity hypoventilation syndrome: a current review. *J Bras Pneumol* 2018; 44: 510-8.
- Nicolini A, Ferrando M, Solidoro P, Di Marco F, Facchini F, Braido F. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Minerva Med* 2018; 109 (6 Suppl 1): 1-5.
- Markussen H, Lehmann S, Nilsen RM, Natvig GK. Health-related quality of life as predictor for mortality in patients treated with long-term mechanical ventilation. *BMC Pulm Med* 2019; 11: 19 (1).
- Iftikhar IH, Roland J. Obesity Hypoventilation Syndrome. *Clin Chest Med J* 2018; 39: 427-36.
- Ballard HA, Leavitt OS, Chin AC, Kabre R, Weese-Mayer DE, Hajduk J, Jagannathan N. Perioperative anesthetic management of children with congenital central hypoventilation syndrome and rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation undergoing thoracoscopic phrenic nerve-diaphragm pacemaker implantation. *Paediatr Anaesth* 2018; 28: 963-73.
- Lemyze M, Guiot A, Mallat J, Thevenin D. The obesity supine death syndrome (OSDS). *Obes Rev* 2018; 19: 550-6.
- Piper AJ, BaHammam AS, Javaheri S. Obesity Hypoventilation Syndrome: Choosing the Appropriate Treatment of a Heterogeneous Disorder. *Sleep Med Clin* 2017; 12: 587-96.
- Kaupert CA, Dvorak I, Kollert F, Heinemann F, Jörres RA, Pfeifer M, Budweiser S. Pulmonary hypertension in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2013; 107: 2061-70.
- Carron M, Zarantonello F, Ippariello G, Ori C. Obesity and perioperative noninvasive ventilation in bariatric surgery. *Minerva Chir* 2017; 72: 248-64.
- Oga T, Windisch W, Handa T, Hirai T, Chin K. Health-related quality of life measurement in patients with chronic respiratory failure. *Respir Investig* 2018; 56: 214-21.
- MacIntyre EJ, Asadi L, Mckim DA, Bagshaw SM. Clinical Outcomes Associated with Home Mechanical Ventilation: A Systematic Review. *Can Respir J* 2016.



Uzm. Dr. Çiğdem ÖZGÜN

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi,
Yoğun Bakım Kliniği, Kırıkkale

30

Yoğun Bakım Ünitesinde Uygulanan Sedatif İlaçlar

Sedasyon, hastanın solunum ve laringeal reflekslerinin korunarak intravenöz (IV) veya inhalasyon yoluyla oluşturulan, derinliği kontrollü olarak düzenlenebilen süreçtir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ), özellikle mekanik ventilatörde (MV) izlenen hastalarda yaygın olarak uygulanır. Yeterli sedasyonun sağlanması, stres yanıtın azaltılması yanı sıra morbidite ve mortaliteye de yararlı etkilere sahiptir. Sedasyon uygulanmasının yetersiz (kateter, dren, endotrakeal tüp çıkması, ajitasyon, hasta-ventilatör uyumsuzluğu, deliryum, posttravmatik stres bozukluğu) veya aşırı/uzun süreli (nöromusküler güçsüzlük, MV ve hastane kalış süresinde uzama, farmakolojik yan etkiler) olarak yönetilmesinin istenmeyen etkilerini önlemek için, etki düzeyinin bireyselleştirilmiş olarak izlenmesi önemlidir. Hastalarda sedasyon gereksinimi değişkenlik göstermesine rağmen, intrakraniyal hipertansiyon, ciddi solunum yetersizliği, status epileptikus ve farkındalığın azaltılması gibi olgularda uzun süreli derinleştirilmiş uygulama gerekli olabilir. Sedatif ilaçların uygulanması, amnezi, anksiyetenin giderilmesi ve uygulayıcıya konfor sağlayacaktır. Bununla birlikte, ilaçların uzun süreli uygulanması, ilacın farmakokinetik etkilerinin öngörülemez değişimine neden olabilir.

YBÜ'de ağrı, ajitasyon, sedasyon, deliryum, hareket-sizlik ve uyku bozukluğunun önlenmesi ve yönetimi

rehberinde (PADIS) ağrı, "gerçek veya olası doku hasarı ile ilişkili veya bu hasar açısından tanımlanan hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel deneyim," olarak belirtilmiştir. MV'deki hastaların çoğu, cerrahi girişim veya travma olmamasına rağmen, standart bakım işlemleri sırasında belirli düzeye kadar (orta ile ciddi arasında) ağrı deneyimine sahip olabilirler. Hastalarda endişelenmeye neden olan ağrı, endojen katekolamin aktivasyonu, hipermetabolizma, uyku düzensizliği, anksiyete ve deliryum gibi patofizyolojik sorunların düzeltilmesi için uyarıcı olabilir. Bu nedenle, sedasyon uygulanması sırasında analjezinin de yönetilmesi önemlidir. Ağrı düzeyinin değerlendirilmesinde, hasta tarafından belirtilen ölçeklendirme (vizuel ağrı skalası-VAS) yaygın olarak uygulanmasına rağmen, YBÜ'de iletişim sağlanamayan hastaların davranışsal ağrı (BPS) ve kritik hasta ağrı gözlem (CPOT) ölçeği ile değerlendirilmesi önerilir (Tablo 1). Rehberler, erişkin kritik hastalarda ağrı düzeyinin belirlenmesi ve yeterli yönetilememesi nedeniyle gözlenebilecek kısa ve uzun süreli olumsuz etkilerinin önlenmesi için, değerlendirmeye dayalı ve standart ağrı yönetimi protokollerinin uygulanmasını, VAS \geq 3'ün tedavi düzenlenmesi için anlamlı kabul edilmesini önermektedir. YBÜ'de yeterli ağrı kontrolü, anksiyete, deliryumun önlenmesi ve tedavisi yanı sıra hasta konforunun sağlanması, primer hedef olmalıdır. Sedasyon düzeyinin belirlenmesinde, ölçeklendirme skalalarının rutin olarak uygulanması önerilmesine rağmen, skalaların yeterince değerlendirilmediği, kontrolsüz ve uzun süreli ilaç uygulaması ile hastanın mekanik ventilatörde, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinin uzamasına neden olduğunu gözlenmiştir. Rehberlerde (PADIS, SCEPTER) yeterli sedasyon düzeyinin belirlenmesinde, Richmond ajitasyon ve sedasyon skalası (RASS/-2 ile 0 puan arası) veya Sedasyon-ajitasyon skalasının (SAS) günde en az dört saat ara ile değerlendirilmesi ve Ramsay sedasyon skalasının ise uygulanmaması önerilmektedir (Tablo 2).

YBÜ'de ağrı, anksiyete ve deliryum genellikle birlikte gözlenir ve bileşenler ayrı olarak belirlenebilir veya birbirleri için predispozan faktör olabilirler (Şekil 1). Bileşenlerin tanınmasının ve tedavilerinin geciktirilmesi, mortalite ve morbidite artmasına neden olabileceği için, sedatif ve analjezik ilaçlarının uygun ve etkin yönetilmesinin sağlanması önemlidir.

YBÜ'de, ağrı, ajitasyon ve deliryumun birlikte değerlendirilerek sedasyonun yönetilmesi, hastaların nörolojik/bilişsel değerlendirilmeleri için ilaç uygulamalarına günlük ara verilme dönemlerinin veya hafif sedasyon uygulanmasının sağlanması önerilir (Şekil 2).

BENZODİAZEPİNLER (BZD)

Benzodiazepinler anksiyolitik, amnestik, hipnotik, sedatif ve antikonvülzan etkilere sahiptirler. Analjezik özelliğe sahip olmayan benzodiazepinler (diazepam, lorezapam, midazolam) santal sinir sisteminde başlıca korteks ve limbik sistem olmak üzere SSS'de inhibitör nörotransmitter γ -aminobütirik asit A (GABA-A) reseptörlerini aktive ederler. GABA-A reseptörleri, 2α , 2β ve 1γ alt birimini içeren 5 glikoprotein bileşeninden oluşur. BDZ'ler α ve γ alt birimlerinin birleşimindeki özellikli alana bağlanarak GABA-A reseptöründe yapısal değişim ile reseptörün klorür kanalının açık kalmasına ve hücrenin hiperpolarizasyonuna neden olurlar. Lipid çözünürlüğü yüksek olan benzodiazepinlerin etki başlama süresi hızlıdır ve amnezi özelliği ile orantılıdır. İlacın lipid çözünürlüğü, proteinlerine bağlanma ve moleküler özellikleri dağılım volümünü etkiler. Gastrointestinal sistemden iyi absorbe olurlar ve parenteral uygulama ile SSS'e hızlı difüzyona ve redistribüsyona uğrarlar. BZD'ler, karaciğerde metabolize (sitokrom P450 enzim, glukuronid konjugasyon) edilirler ve idrarla atılırlar. Midazolam ve diazepamın, aktif metabolitleri olması nedeniyle hepatik ve renal yetersizliklerde dikkatli uygulanmalıdır. BZD'ler kısa (1-12 saat) orta (12-40 saat) ve uzun etkili (40-250 saat) olarak sınıflandırılırlar. BZD'lerin istenmeyen etkileri arasında letarji, yorgunluk, motor koordinasyon bozukluğu, baş dönmesi, vertigo, konuşma bozukluğu, bulanık görme ve öfori yer alır. Renal atılımların yavaş olması, uzun süreli tekrarlanan dozlarda birikimine neden olur. Tolerans, bağımlılık ve yoksunluk, uzun süreli uygulama ile ilişkili yan etkilerdir. BZD'lerin kardiyovasküler ve hemodinamik etkileri opioidler ile birlikteliğinde belirgin olur. Solunum depresyonu etkileri doza bağımlıdır ve KOAH hastalarında belirgindir.

Lorezapam

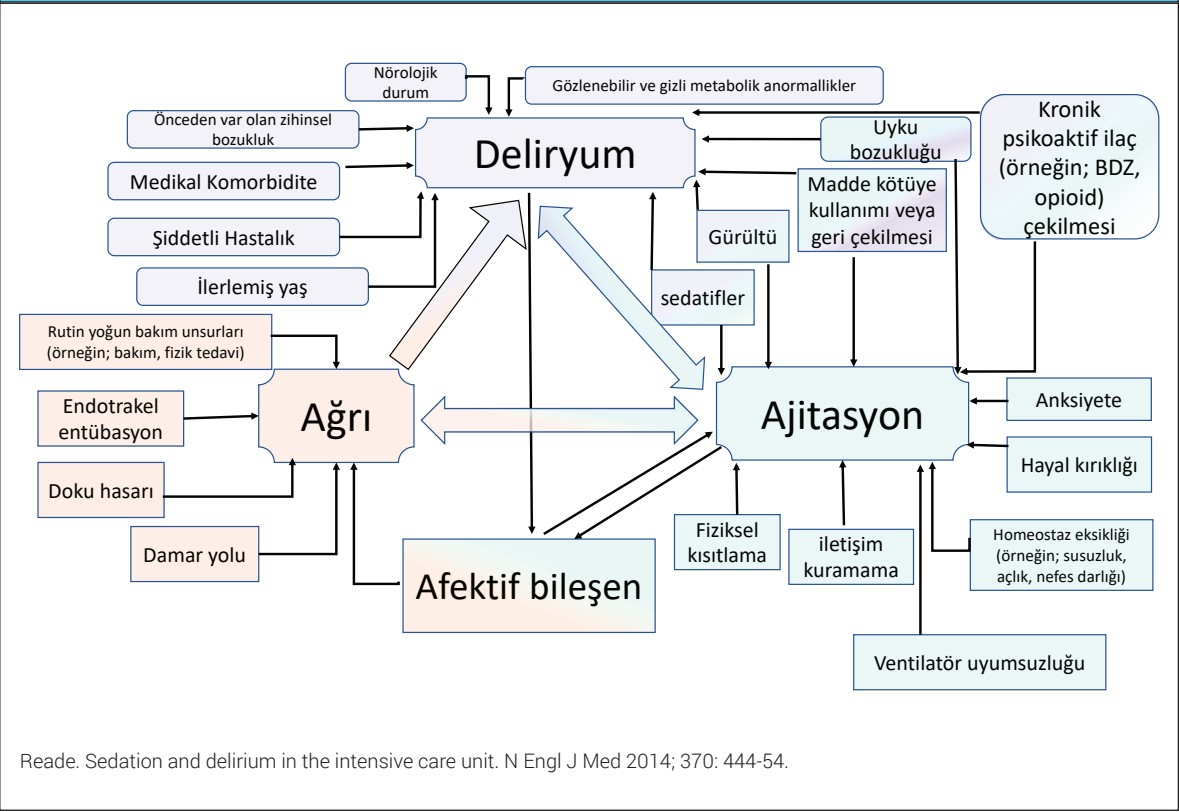
Kısa etkili yüksek potensli olan lorazepam antikonvülzan özelliğinin yanı sıra akut ajitasyon ve maninin tedavisinde antipsikotiklerle birlikte uygulanır. İntramusküler lorazepam hızla ve tamamen emilirken sublingual uygulamadan 60 dakika sonra maksimum plazma seviyelerine ulaşır. Sitokrom p450 metabolizması olmaksızın doğrudan glukuronidasyona uğradığından hepatik ve renal fonksiyon bozukluğunda minör etkilere

Tablo 2. YBÜ'de kullanılan sedatif ilaçlar.

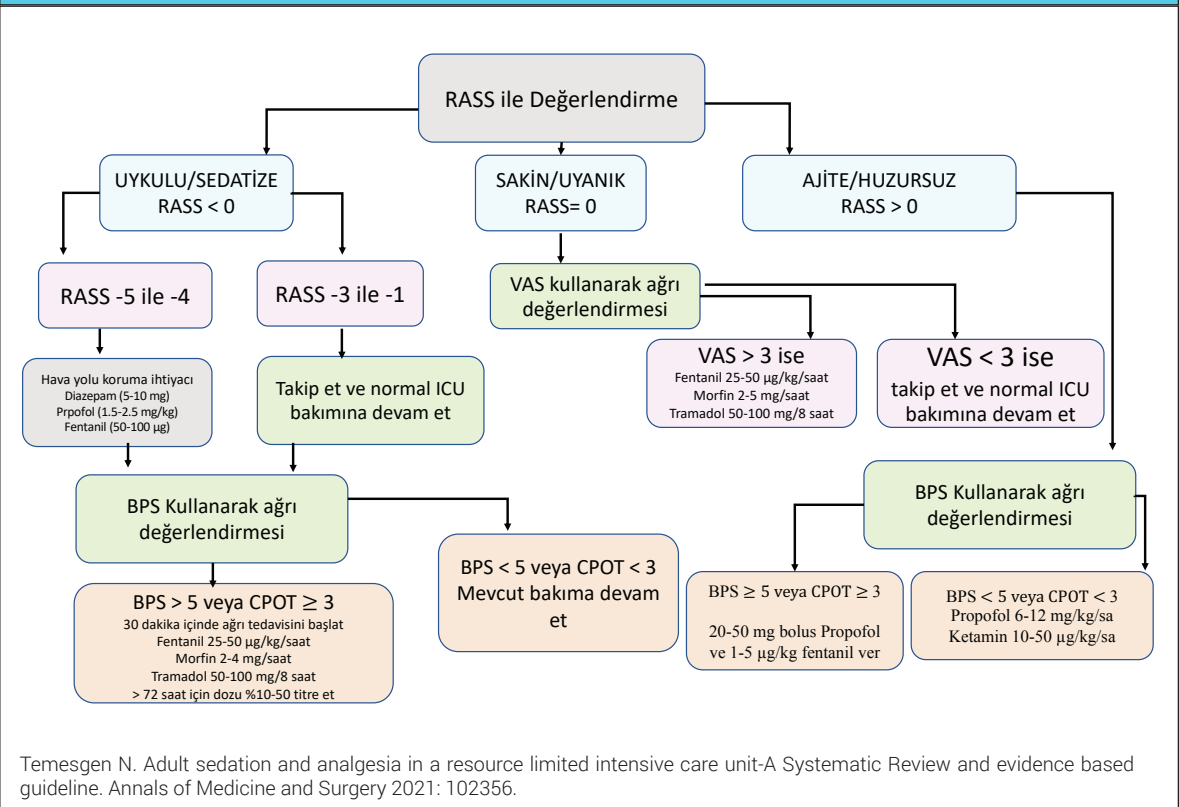
İlaç	Etki	Erişkin doz	Farmakokinetik özellik	Yan etki
Midazolam	GABA-A agonist	Bolus, 1-5 mg; 1-5 mg/sa infüzyon	t1/2: 3-11 saat; hepatik oksidasyon ile metabolize edilir, renal atılır. Aktif metabolit, uzun süreli infüzyonda birikir.	Diğer sedatiflere göre daha yüksek deliryum ve tolerans riski
Lorazepam	GABA-A agonist	Bolus, 1 ila 4 mg; 1-5 mg/sa infüzyon,	Midazolam veya diazepamdan (2-5 dakika) daha yavaş başlangıç (5-20 dakika), t1/2, 8-15 sa; aktif metaboliti olmaksızın hepatik glukuronidasyon ile metabolize edilir, bu nedenle kritik hastalıkta denge midazolamından daha öngörülebilir olabilir.	Diğer sedatiflere göre daha yüksek deliryum ve tolerans riski
Diazepam	GABA-A agonist	Bolus, 1-5 mg	t1/2, 20-120 sa. hepatik demetilasyon ve hidroksilasyon ile metabolize edilir; aktif metabolit renal yetmezlikte birikir.	Suda az çözünür, uzun süreli periferik intravenöz infüzyon flebite neden olabilir; Diğer sedatiflere göre daha yüksek deliryum ve tolerans riski
Ketamin	NMDA antagonist	0.1-0.5 mg/kg bolus 0.2-0.5 mg/kg/sa infüzyon	10-15 dakika içinde tepe plazma seviyesi Proteine a fimesi az, lipofilik . Redistribüsyona bir kısmı karaciğerde aktif metabolit olan "norketamin" e metabolize olur,renal atılır. Enzim indüksiyonu yaptığı için artan dozlarında tolerans gelişimi.	Tükürük sekresyonunda artış, travmatik ve miyokard iskemisi olan hastalarda deliryum, halüsinasyon, taşiaritmi ve kardiyojenik şok
Propofol	GABA-A agonisti, glutamat ve kannabinoid reseptörleri üzerinden diğer etkiler	50- 200 mg/sa veya 1-3 mg/kg/sa	t1/2, inf. sonrası 30-60 dakika; uzun süreli inf. da yağ dokusundan redistribüsyon nedeniyle daha uzun etki; hepatik glukuronidasyonu ve hidroksilasyonu ile metabolize edilir.	Hipotansiyon veya bradikardiye neden olan vazodilatasyon ,negatif inotropi, çoğunlukla > 4-5 mg/kg/saatlik uzun süreli infüzyon hızları ile ilişkili propofol infüzyon sendromu (laktik asidoz, aritmi ve kalp yetmezliği), hipertriglisideremi, pankreatit
Deksmedetomidin	α2Agonist	0.2 to 1.5 µg/kg/sa	t1/2, iki saat; uzun süreli infüzyonla birikmez; aktif metabolitleri olmadan hepatik glukuronidasyon ve oksidasyon ile metabolize edilir.	Geçici hipertansiyon, ardından hipotansiyon; bradikardi, ağız kuruluğu, bulantı
Remifentanil	µ- Opioid agonisti (ayrıca κ-opioid agonist etkisi)	0.5-2 µg/kg/dak; 0.4-0.8 µg/kg/hk yükleme	t1/2, 3-4 dakika; uzun süreli infüzyonla birikmez; plazma esterazları tarafından metabolize edilir, organ fonksiyonundan etkilenmez .	Bulantı, kabızlık, solunum depresyonu, bradikardi
Fentanil	µ- Opioid agonisti (ayrıca κ-opioid agonist etkisi)	20-100 ug/sa 50-100 µg yükleme dozu	t1/2, 1.5-6 sa; yağda yüksek oranda çözünür, hızlı etki başlangıcı ancak uzun süreli infüzyonla birikir; hepatik oksidasyon ile metabolize edilir; aktif metabolit yok.	Yüksek bolus dozları ile bulantı, kabızlık, solunum depresyonu, kas rijiditesi

Reade M. Sedation and delirium in the intensive care unit. New England Journal of Medicine 2014; 370: 444-54.

Şekil 1. YBÜ'nde ağrı, ajitasyon, deliryum etkileşimi.



Şekil 2. YBÜ'de, analgosedasyon değerlendirme.



sahiptir. Anksiyoliz için günde üç kez oral 2-3 mg/gün (max 10 mg) ile başlanır. YBÜ'de sedasyon için, 0.01-0.1 mg/kg/saat intravenöz olarak kullanılabilir.

Midazolam

Diazepam'dan yaklaşık 1.5-2 kat daha potent ve hipnotik etkiye sahip, kısa etkili BDZ olan midazolam bu özelliği nedeniyle çoğu zaman operasyon öncesi anksiyolitik ve sedatif hipnotik ajan olarak tercih edilir. İntravasküler, intramusküler, sublingual, oral, rektal ve intranasal uygulanabilir. Parenteral preparatın pH'sının 3.5 olması suda çözünür hale gelmesine izin verir. Fizyolojik pH'da ise lipofilitesi artarak KBB'den hızlı difüzyon ile birlikte hızlı etki başlangıcına neden olur. Hızla redistürübüsyona uğramasından dolayı etki süresi ve eliminasyon yarı ömrü kısadır. Bu özelliği midazolam'ı sürekli infüzyon için elverişli hale getirir. Diğer BZD'lere benzer şekilde (diazepamdan daha belirgin) periferik vazodilatasyona ve ardından arteriyel kan basıncında düşüşe neden olur. Öncelikle sitokrom p450 tarafından aktif metaboliti olan "1-hidroksimidazolam'a" metabolize edilir. Uzun süreli infüzyonlarda birikime neden olur. Midazolamın anterograd amnezik etkileri diazepamdan fazla lorazepamdan daha azdır.

Diazepam

Antikonvülsan, anksiyolitik, sedatif etkili, kas gevşemesini potansiyelize edebilen uzun etkili BDZ dir. İntramusküler, intravenöz, oral ve rektal olarak kullanılabilir. Düşük dozlarda limbik sistemdeki reseptörleri üzerinden anksiyolitik etki, daha yüksek dozlarda ek olarak medullaspinalis ve motor nöronlardaki reseptörler üzerinden miyorelaksan etki oluştururlar. Daha yüksek dozlarda ise sedasyon ve anterograd amnezi oluştururlar. Karaciğerde aktif metabolitlerine (oksazepam, temazepam ve desmetildiazepam) metabolize olduğundan uzun etki süresine sahiptir. Bu metabolitler 40 yaşın üzerindeki her yıl için yaklaşık bir saat artan uzun eliminasyon yarı ömrüne yol açar (örneğin; 75 yaşındaki bir kişide diazepam eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 75 saattir). Enjeksiyon yerinde ağrı, tromboflebit gibi istenmeyen etkileri olan propilen glikol çözeltisi kullanılarak intravenöz kullanıma elverişli hale getirilmiştir. Anksiyolitik etki için; 2-10 mg oral, semptom şiddetine ve hastanın yaşına bağlı olarak günde iki-dört kez IM/IV. Antiepileptik tedaviye ek olarak veya kas gevşemesi için günde dört defaya kadar oral 2-10 mg önerilir. Status epileptikus için başlangıçta maksimum 30 mg'a kadar her 15 dakikada bir 5-10 mg intravenöz olarak uygulanabilir. Gerekirse bu doz iki-dört saat sonra tekrarlanabilir.

OPIOİDLER

YBÜ'deki çoğu hasta için opioidler, nöropatik olmayan ağrı için birinci basamak tedavidir. İletişim kurabilen ve yalnızca hafif-orta şiddette ağrıları olan bazı kritik hastalarda, nonopioid analjezikler yeterli olabilir. Tüm opioidler, agonistler, antagonistler ve karışık agonist-antagonistler dahil olmak üzere bir opioid reseptöründe aktiviteye sahiptir. Opioid kullanımında; bilinçte bozulma, solunum refleksinin azalması, halüsinasyonlar ve deliryum, histamin salınımı (kızarıklık, taşikardi, hipotansiyon, kaşıntı ve bronkospazm vs.) kemoreseptör tetik bölgesinin uyarılmasına bağlı bulantı, kusma, ileus, idrar retansiyonu, kafa içi basınç (ICP) artışı, tolerans (uzun süreli, yüksek doz opioid kullanımında istenen ağrı kontrolünü sağlamak için daha yüksek dozlara gereksinim duyulması), hiperaljezi (opioidlere maruziyeti sonucu nosiseptif duyarlılıkta artışa bağlı) ve yoksunluk gibi istenmeyen etkiler gözlemlenebilir. Yoksunluk, uzun süre yada yüksek günlük doz opioid uygulamasının hızla azaltılması veya aniden kesilmesi sonucu meydana gelebilir. Akut yoksunluk semptomlarını önlemek için, daha uzun süre infüzyon alan kritik hastalarda opioidler yavaş yavaş kesilmelidir. Yoksunluktan şüphelenildiğinde, opioid dozu geçici olarak arttırılabilir veya daha uzun etkili bir opioid kullanılabilir. Histamin salınımı, analjezik potensi ile ters orantılıdır ve yüksek dozlarda meperidin veya morfin ile en fazla, fentanil ve remifentanil ise çok azdır. Opioid etkisinin antagonize edilmesinde opioid reseptör antagonisiti olan naloksan IM: 0.4 ila 0.8 IV: 0.2 mg tek doz şeklinde uygulanır. 30 saniye sonra, yoksunluk belirtileri varsa, uygulama durdurulur ve semptomatik olarak tedavi edilir. Vitalleri stabil olan hastada 24 saat içinde 20 dakikalık aralarla doz tekrarı yapılabilir.

MORFİN

Uzun etkili bir opioid olan morfin, YBÜ'de yüksek etkinlik, kuvvetli analjezi, öforik etki ve düşük maliyeti nedeniyle en sık kullanılan intravenöz sedatif ajandır. Uygulama sonrası 20 dakika içinde maksimum etki oluşturur. İki-yedi saat arasında bir etki süresi vardır. T1/2 1.5 ila 2 saattir. Hepatik yüksek ekstraksiyona tabi tutulur. İlk geçiş metabolizması nedeniyle düşük oral biyoyararlanımına sahiptir. Morfin membranlara pasif difüze olur ve üridin 5'-di-

fosfoglukuronosiltransferaz (UGT) enzimi tarafından metabolize edilir. Bağırsakta metabolize edilebilmesine rağmen, esas olarak organik katyon taşıyıcı (OCT) 1 tarafından karaciğere alınır, burada esas olarak UGT2B7 tarafından ana metabolitleri morfin-3-glukuronide (M3G) ve morfin-6-glukuronide hızla metabolize edilir. İntermittant ve sürekli infüzyonlar için 0.05-0.1 mg/kg IV yükleme dozu ile başlanılır. 4-6 mg/saate kadar doz arttırılabilir. YBÜ hastasında ilaç dağılım hacmi ve protein bağlanmasındaki değişiklikler nedeniyle abartılı ya da azalmış yanıtlar alınabilir. Histamin salınımını ve diğer istenmeyen etkilere neden olması kullanımını kısıtlamaktadır.

FENTANİL

Sentetik morfin türevidir. Diğer opioidlere kıyasla fentanil, histamin salınımına çok az neden olduğu için hemodinamik instabilitesi veya bronkospazmı olan hastalarda tercih edilebilir. Morfinden 100 kat daha güçlüdür ve yüksek lipofilitesinden dolayı KBB'ye kolay penetre olur. Hızlı etki başlangıcına sahiptir. YBÜ'de fentanil sürekli IV infüzyon (yan etki oluşumu açısından yakın takip) ya da aralıklı bolus/30-60 dakika (ani ağrının oluşmasına izin vermesi dezavantajı) şeklinde uygulanabilir. Morfine göre, kısa (iki-üç saat) yarı ömrü vardır. KC'de, daha sonra idrarla atılan inaktif bir metabolit olan "nor-fentanil"e metabolize edilir. Her ne kadar renal yetmezlik farmakokinetiğini etkilemiyor gibi gözüksede, uzun süreli infüzyonların kesilmesinden sonra yağ ve diğer dokularda biriken opioidler dolaşıma geçerek uzun süreli sedasyona neden olabilmektedir. Juang ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif tek merkezli 1147 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında opioid kullanılan hastalarda deliryum sıklığının nonopioid sedatif ajan kullananlardan anlamlı olarak fazla bulmuşlardır. Her iki durumun mortalite üzerine etkisi benzer olsada hastane yatış sürelerinde anlamlı farklılık olduğunu tespit etmişlerdir. Fentanilin klinik kullanımı sırasında, SSS'deki, μ -opioid reseptörlerinin, dopaminerjik yolağın aktivasyonu ile iskelet kası rijiditesine neden olan, solunum yetmezliği ile sonuçlanabilen göğüs duvarı rijiditesi "wooden chest sendrom" açısından dikkatli olunmalıdır. WCS'den şüphelenildiğinde, yüksek doz fentanil kullanılan hastalarda, yoksunluk semptomlarının hızla ge-

leşebileceği göz ardı edilmeden etkisi nalokson ile antagonize edilebilir. Roküronyum ve cisatrakuryum gibi nöromusküler bloke edici ajanlar ile nikotinik reseptörler düzeyinde nöronal sinyal iletimini yarışmalı inhibisyon ile çizgili kas tonusunun azalması sağlanabilir. Ya da son olarak da hastanın tolere edebileceği düşünülüyorsa ilaç stoplanarak etkisinin geçmesini beklenebilir. Hu ve arkadaşları ARDS riski taşıyan ve ARDS olan yoğun bakım hastalarında sedasyonda fentanil ve morfin kullanımını olumsuz sonuçlarla ilişkili bulmuş, Fentanilin morfine göre daha düşük ölüm oranı ve daha yüksek eve taburculukla ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

REMİFENTANİL

Kanda nonspesifik esterazlar tarafından inaktif metabolitlere metabolize edilen, bu nedenle hepatik veya renal yetmezliğinde doz titrasyonu gerekmeyen, dokularda birikmeden derin analjezik etki oluşturabilen ultra kısa etkili bir opioiddir. Remifentanilin muhtemel NMDA reseptörleri üzerinden olduğu düşünülen hiperanaljezik etkisi mevcuttur. NMDA antagonisti olan ketaminin birlikte uygulanması hiperanaljezi yanıtını modüle edebilir. Ayrıca, remifentanilin hızlı eliminasyonundan dolayı bazı durumlarda infüzyon kesildikten sonra hastaların analjezi gereksinimleri açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir. Cerrahi hastalar arasında kısa YBÜ yatışlarında remifentanil, MV süresinde, sedasyon kesildikten sonra ekstübasyona kadar geçen sürede ve YBÜ'de kalış süresinde küçük azalmalar ile ilişkilidir. Bununla birlikte, remifentanil ile ilgili sınırlı kanıt mevcuttur ve yoğun bakım ünitesinde analjezik olarak kullanımı için küresel standartlar oluşturulmamıştır.

Yükleme dozu: 1.5 μ g/kg; idame dozu: 0.008 ila 0.25 μ g/kg/dakika (veya 0.5 ila 15 μ g/kg/saat)

Remifentanil'in intravenöz infüzyon hızlarının lipofilik özelliğinden dolayı TBW'den ziyade yağsız vücut ağırlığı (LBW) esas alınarak hesaplanması önerilmektedir.

BMI > 40 olanlar için IV: AdjBW= (IBW + 0.4 [TBW-IBW]) veya IBW'yi kullanılarak klinik etkiye göre doz titrasyonu önerilmektedir.

PROPOFOL

Fenol türevi olan diisopropilfenoldür. Soya fasulyesi yağı, gliserol ve yumurta lesitini içeren, su içinde %1 yağ emülsiyonu olarak formüle edilmiştir. Yumurta alerjisi varlığı kullanımına kontraendikasyon oluşturmaz. Propofol, GABA-A reseptör kompleksindeki spesifik bölgesine bağlanarak agonist etki ile reseptör aktivasyonu, klorür kanal iletkenliğinde artış ve hiperpo-

larizasyon oluşturarak postsinaptik nöron inhibisyonu yapar. Ayrıca, eksitatör NMDA glutamat reseptörlerini de inhibe ederek Ca^{++} girişini azaltır. Postsinaptik inhibisyona neden olur. Bu mekanizmalar ile sedasyon oluşturur. Propofol, lipofilik özelliğinden dolayı KBB'ni hızla geçerek saniyeler ile dakikalar içinde etkisi başlar. Anti epileptik, nöroprotektif özelliğinin yanı sıra hipotansif etkisi venöz ve arteriyel tonustaki azalmanın ve kalp debisinin azalmasının bir sonucu olarak sık görülen bir durumdur. Ancak bu etki volüm resüsitasyonlu hastalarda belirgin değildir. Lipid emülsiyonu içinde formüle edildiğinden sürekli infüzyon alan hastalarda trigliserit düzeyleri her üç-yedi günde bir izlenmelidir. Ayrıca, bu hastalarda kalori hesaplanırken propofolden kaynaklanan 1.1 kcal/mL enerjide dikkate alınmalıdır. Uzun süreli yüksek doz (> 48 saat, > 4 mg/kg/saat) infüzyon alan hastalar, metabolik asidoz, rabdomyoliz ve hiperkalemiye sekonder asistoli ile sonuçlanabilen bradikardi ve kalp yetmezliği ile karakterize advers reaksiyon olan Propofol infüzyon sendromu (PRIS) açısından dikkatli olunmalı pH, laktat ve kreatin kinazın düzeyleri monitorize edilmelidir. 1-2 mg/kg başlangıç bolus ve 75-250 µg/kg/dakika intravenöz sedasyon dozları tavsiye edilmektedir. YBÜ'ne kabul edilen sedasyon uygulanan yetişkin hastalarda -yoğun bakımda kalış süresi, MV süresi ve ekstübasyona kadar geçen süre açısından- propofol ve midazolamın karşılaştırıldığı meta analizde propofolün, YBÜ'nde sedasyon için non-benzodiazepin kullanımına ilişkin PADIS önerileri ile korele daha iyi sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur. Yi Liu ve arkadaşları; > 70 yaş sedasyon verilen YBÜ hastalarında dexmetomidin ile propofolün kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırdıkları prospektif klinik çalışmalarında, propofolün kognitif fonksiyonlar üzerine deksmetomidinden daha az etkili olduğunu sonucunu çıkartmışlardır. Hughes ve arkadaşları ise MV'deki septik hastaların sedasyonunda propofol ve dexmetomidini karşılaştırdıkları çalışmalarında ise hafif sedasyonda heriki ajanın hasta sonuçlarını benzer bulmuşlardır.

KETAMİN

Ketamin, ilk kez klinik olarak tanımlanan bir fensiklidin türevi nonvolatil anestezi ajanıdır. Anestezi etkisini NMDA antagonizması ile analjezik etkisini μ ve diğer opioid reseptörlerini uyarak gösterir. Subterapotik dozlarda bile halüsinojenik etkilere sahiptir. Talamusu limbik korteksten ayırarak disosiyatif anestezi (göz açma, yutkunma, kas kasılması gözlenir, ancak hasta duyuşsal inputları değerlendiremez) oluşturur. Serebral kan akımı, oksijen tüketimini arttırır. Sempatik sinir

sisteminin santral yol ile uyarılması sonucu norepinefrinin reuptake inhibisyonuna neden olarak ikincil pozitif inotropi ve vazokonstriksiyon gibi diğer sedatiflerden farklı kardiyovasküler etkileri olsada, ketaminin kendisi miyokard üzerinde depresan etkiye sahiptir. Bronkodilatatör etkinliği yüksektir. Tükrük sekresyonunda artış, travmatik ve miyokard iskemisi olan hastalarda deliryum, halüsinasyonlar, taşiaritmiler ve kardiyojenik şok, kafa içi basıncını artırma gibi potansiyel yan etkileri kullanımını sınırlamıştır. IV yada IM uygulanmasının ardından 10-15 dakika içinde maksimum plazma seviyesine ulaşır. Proteine afinitesi azdır, lipofilik özelliktedir. Redistribüsyona uğrar. Bir kısmı karaciğerde aktif metabolit olan "norketamin"e dönüştürülür. Enzim indüksiyonu yaptığı için artan dozları toleransa sebep olabilir. Son ürünler renal yol ile atılır. Etkileri: her ne kadar hava yolu reflekslerini süprese etmesede aspirasyon riski yüksek olan hastalarda entübasyon düşünülmeli antikolinergik ajan ile premedikasyon tercih edilmelidir.

IV: Başlangıç: 0.1 ila 0.5 mg/kg bolus (ajite hasta için 1- 2 mg/kg), 0.2 ila 0.5 mg/kg/saat sürekli infüzyon; (Solunum depresyonu ve apne riskini azaltmak için > 30-60 saniye boyunca IV bolus dozları önerilmektedir). Obez hastalar için, ideal vücut ağırlığını veya ayarlanmış vücut ağırlığı kullanılması önerilir.

DEKSMETOMİDİN

SSS'de norepinefrin salınımını inhibe eden bir selektif α_2 (α_1 : α_2 = 1:1600) agonistidir. Locus sereleustaki reseptörler aracılığıyla sedatif, medulla spinalisteki reseptörler üzerinden azaltılmış nosiseptif iletim yoluyla spinal ve supraspinal analjezik etkileri vardır. Diğer sedatif ilaçların aksine solunum depresan etkisi yoktur. Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde de etkilidirler. Etki mekanizması nedeniyle deksmedetomidin, GABA-mimetik sedatiflerin sınırlamalarının üstesinden gelebilir, opioid tüketimini azaltabilir ve dolayısıyla deliryum riskini azaltabilir. Adrenal medullada steroid sentezi üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir. Bu ilaç, kısa süreli sedasyonda kullanım için FDA tarafından onay almıştır. Altı dakikalık bir dağılım yarı ömrüne sahiptir. %94 oranında proteine bağlanır. Önerilen dozlarda 14 güne kadar süren tedavilerde vücutta birikmediği gösterilmiştir. Deksmetomidin, CYP450 sistemi yoluyla da

dahil olmak üzere büyük ölçüde hepatik olarak metabolize edilir. Tüm metabolitler ihmal edilebilir farmakolojik aktiviteye sahiptir. Uygulanan dozun %95'i renal yolla atılır, geri kalanı GİS'ten atılır. Şiddetli renal yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur, ancak önemli ölçüde hepatik sentez fonksiyonu bozulmuş hastalarda artan serbest ilaç fraksiyonlarına maruz kalabilirler ve bu da eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık 1.9 saatten 2.5 saate kadar uzamasına neden olabilir. Riker ve arkadaşları yoğun bakımda midazolam ile karşılaştırıldığında deksmedetomidinin daha az deliryum ve daha az mekanik ventilasyon günü ile sonuçlandığını bulmuşlardır. Birçok çalışma sedasyonda deksmedetomidin kullanılan hastaların daha az opioid ve diğer sedatif ajanlara ihtiyaç duyduğunu, daha erken weaning olduğunu ve YBÜ'de daha kısa sürede kaldığını ve daha az deliryumla ilişkili olduğunu desteklemektedir. İnfüzyonunun birincil önemli yan etkisi bradikardi ve hipotansiyon (yükleme dozundan kaçın ve yavaş infüzyon hızı ile başla)'dur. Buna ek olarak, ajitasyon, taşikardi ve hipotansiyon ile karakterize bir yoksunluk sendromu ise uzun süreli infüzyonun ani kesilmesinde gözlemlenebilir.

Birkaç meta-analizde, yoğun bakım hastalarında deksmedetomidinin deliryum üzerindeki önleyici etkisine ilişkin tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Lorazepam ve midazolam ile karşılaştırıldığında deksmedetomidin daha az deliryum, yoğun bakım ünitesinde veya hastanede kalış sürelerinde azalma ve daha kısa MV süresi ile ilişkili bulunmuştur. Propofol ve deksmedetomidin gibi kısa etkili ve titre edilebilir iki ilaç karşılaştırmasında, hedef sedasyon düzeyinde harcanan süre ve MV süresi veya yoğun bakımda kalış süresi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. SPICE III çalışmasında, Deksmetomidinin, klavuzda -2-0 aralığında önerilen RASS skoruna karşılık gelen sedasyon düzeyini sağlayabilmesi için ek sedatif ilaç gerektirdiğini göstermiştir.

Sonuç olarak; klavuzlarda, YBÜ'de tedavi edilen hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerinde önemli etkisi olduğu için sedasyonun derinliğinin, ağrı ve deliryumun varlığının günlük rutin olarak izlenmesini önerilmektedir. Ancak uygun ve ideal sedatif, analjezik ajanın hangisi olması gerektiği konusunda halen bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle klinisyenler YBÜ'de sedoanaljezi uygulamalarında kullanılan ilaçların etki potansiyeli konusunda yüksek farkındalığa sahip olmalıdır. Ajan tercihlerini hasta bazında kar zarar dengesini gözeterek yapmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Zalieckas J & Weldon C (2015, February). Sedation and analgesia in the ICU. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 24, No. 1, pp. 37-46). WB Saunders.
2. Sessler CN, Gosnell MS, Grap M J, et al (2002). The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(10), 1338-1344
3. Reade M C, Finfer S (2014). Sedation and delirium in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine*, 370(5), 444-454.
4. Schweickert W D & Kress J P (2008). Strategies to optimize analgesia and sedation. *Critical Care*, 12(3), 1-10.
5. Temesgen N, Chakol B, Tamir T et al (2021). Adult sedation and analgesia in a resource limited intensive care unit—A Systematic Review and evidence based guideline. *Annals of Medicine and Surgery*, 102356
6. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ: Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 1994, 51:1539-1554.
7. Devlin J W, Skrobik Y, Gélinas C et al (2018). Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical care medicine*, 46(9), e825-e873. PADIS
8. Patel S B & Kress J P (2012). Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(5), 486-497
9. Bengalorkar GM, Bhuvana K, Sarala N et al (2011). Fospropofol: clinical pharmacology. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 27(1), 79.
10. Garcia R, Salluh J I, Andrade T R et al (2021). A systematic review and meta-analysis of propofol versus midazolam sedation in adult intensive care (ICU) patients. *Journal of Critical Care*.

11. Liu Y, Ma Y, Liu Yat al (2021). Propofol shows less negative effects on cognitive performances than dexmedetomidine in elderly intensive care unit patients. *Neurological Sciences*, 1-8.
12. Hughes C G, Mailloux P T, Devlin J at al (2021). Dexmedetomidine or propofol for sedation in mechanically ventilated adults with sepsis. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1424-1436.
13. Wu C M, Zhang W S, Liu J at al (2021). Efficacy and Safety of Fospropofol Disodium for Injection in General Anesthesia Induction for Adult Patients: A Phase 3 Trial. *Frontiers in Pharmacology*, 2423
14. Pandharipande P, McGrane S, Parsons Pat al (2016). Pain control in the critically ill adult patient. *Hentet*, 25, 16.
15. Juang P, Yeary J, Lashinsky J at al (2021). 822: Effect of ICU Delirium on Fentanyl Requirement in the ICU. *Critical Care Medicine*, 49(1), 407.
16. Rosal N R, Thelmo Jr F L, Tzarnas S at al(2021). Wooden Chest Syndrome: A Case Report of Fentanyl-Induced Chest Wall Rigidity. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 9, 23247096211034036
17. Angst M S, Koppert W, Pahl I at al (2003). Short-term infusion of the μ -opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain*, 106(1-2), 49-57.
18. Aoki Y, Niwa T, Shiko Y at al (2021). Remifentanil provides an increased proportion of time under light sedation than fentanyl when combined with dexmedetomidine for mechanical ventilation. *Journal of International Medical Research*, 49(3), 03000605211002683.
19. Kim TK, Obara S, Egan TD et al; the Remifentanil Pharmacokinetics in Obesity Investigators. Disposition of remifentanil in obesity: a new pharmacokinetic model incorporating the influence of body mass. *Anesthesiology*. 2017;126(6):1019-1032. doi:10.1097/ALN.0000000000001635 [PubMed 28509796]
20. Erstad BL, Barletta JF. Drug dosing in the critically ill obese patient—a focus on sedation, analgesia, and delirium. *Crit Care*. 2020;24(1):315. doi:10.1186/s13054-020-03040-z [PubMed 32513237]
21. Substance Abuse and Mental Health Services Administration(SAMHSA). Medications for Opioid Use Disorder. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 63. Publication No. PEP20-02-01-006. Substance Abuse and Mental Health Services:Administration;2020. https://store.samhsa.gov/sites/default/files/SAMHSA_Digital_Download/PEP20-02-01-006.pdf. Accessed January 28, 2021.
22. Schauer S G, Naylor J F, Davis W T at al (2021). An Analysis of Prolonged, Continuous Ketamine Infusions. *Military Medicine*
23. Bonfield S, Garland A & English W Use of Dexmedetomidine for Sedation in Adult Critical Care.
24. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489–499.
25. Ayatollahi V, Mansourimanesh M, Hatami M at al(2021). Comparing Efficacy of Propofol and Dexmedetomidine in Conscious Sedation During Stapedotomy Surgery. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 1-8.
26. Wang S, Hong Y, Li Sat al (2021). Effect of dexmedetomidine on delirium during sedation in adult patients in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, 69, 110157.
27. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM et al(2012). Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-1160
28. Faust A C, Rajan P, Sheperd L A at al (2016). Impact of an analgesia-based sedation protocol on mechanically ventilated patients in a medical intensive care unit. *Anesthesia and analgesia*, 123(4), 903.
29. Ashraf A. Dahaba, Tanja Grabner, Peter H. Rehak at al; Remifentanil versus Morphine Analgesia and Sedation for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: A Randomized Double Blind Study. *Anesthesiology* 2004; 101:640–646 doi:
30. Sjöstedt N, Neuhoff S, Brouwer K L at al (2021). Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Morphine and Morphine 3 Glucuronide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109(3), 676-687.
31. Hu A M, Shan Z M, Zhang Z J at al (2021). Comparative Efficacy of Fentanyl and Morphine in Patients with or At Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Drugs in R&D*, 21(2), 149-155.



Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN, Dr. Meliha HASTEKKEŞİN,
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BARAN KETENCİOĞLU, Prof. Dr. Nuri TUTAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

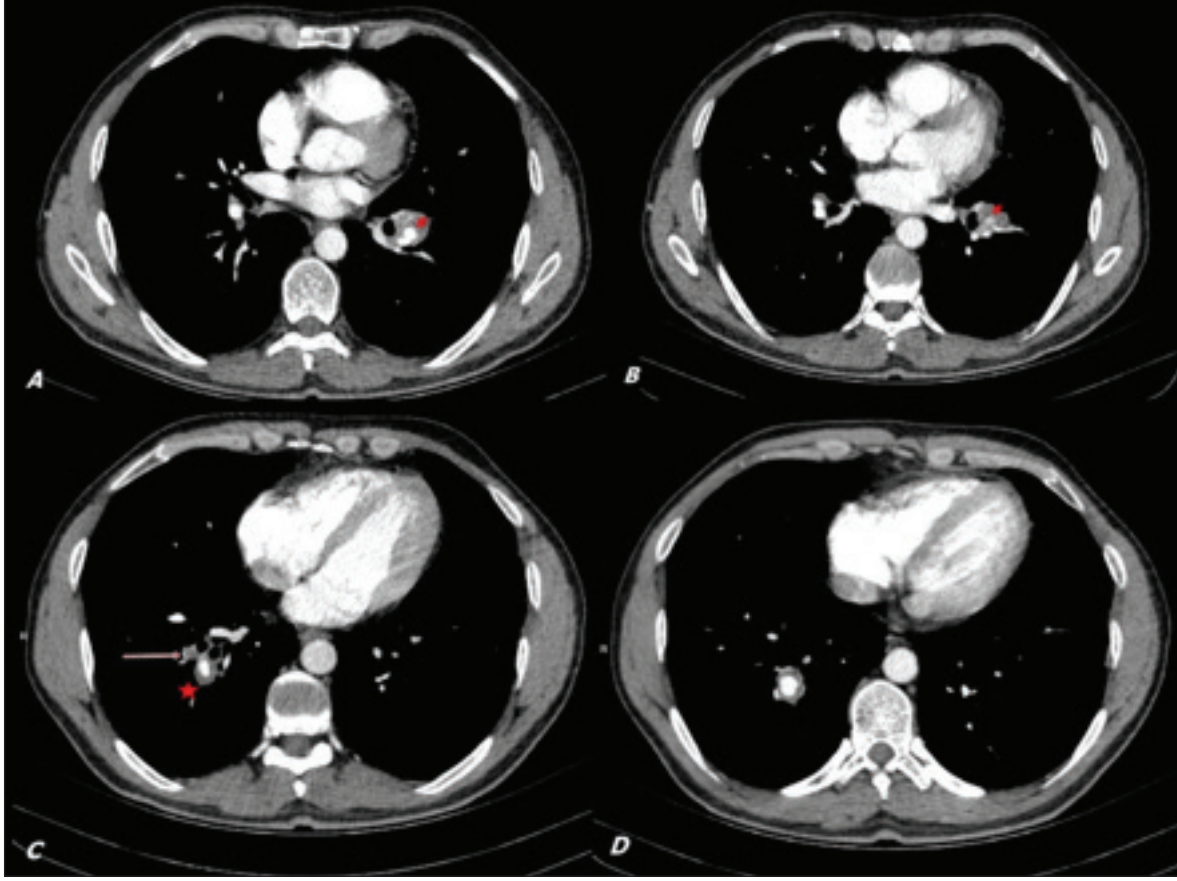
40

Behçet Hastalığında İmmünsüprese Tedavi ile Anevrizma ve Pulmoner Arter Trombozunun Regresyonu: Bir Olgu

GİRİŞ

Behçet hastalığı günümüzde genetik olarak yatkın bireylerde enfeksiyon ve çevresel faktörlerin tetiklediği bir "otoinflamatuvar hastalık" olarak kabul edilmektedir (1). Oral ve genital aft, kutanöz lezyonlar, oküler, gastrointestinal, nörolojik tutulum ve artrit gibi değişken klinik belirtilerle karakterize kronik, tekrarlayıcı sistemik bir hastalıktır (2). Hastalık genellikle 20-40 yaşları arasında başlar. Klinik bulgularının çoğunun vaskülitte bağlı olduğu düşünülmektedir. Diğer klasik vaskülit tiplerinden farklı olarak Behçet sendromlu hastalar hem arteriyel hem de venöz tutulum ile başvuruabilirler. Vasküler Behçet sendromu, Behçet sendromlu hastaların sadece yaklaşık %15'inde bulunmasına rağmen, bunlar arasında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (3). Ayrıca, derin ven trombozu insidansı yüksek olmasına rağmen, pulmoner arter trombozu nadir görülen bir komplikasyondur. Pulmoner arter anevrizması ise %25 oranında yüksek mortaliteye sahiptir. Behçet sendromlu 2319 Türk hasta üzerinde yapılan bir çalışmada vaskülitli olan hastaların %53.3'ünde yüzeysel venöz tromboz, %29.8'inde derin venöz trombozu ve %3.6'sında arteriyel tromboz saptanmıştır (4). Burada hem pulmoner arter anevrizması hem de pulmoner arter trombozu olup antikoagülan tedavi olmadan sadece immünsüprese tedavi ile hem anevrizması hem trombozu düzelen bir hastayı sunuyoruz.

Resim 1A,B. Sol inen pulmoner arter dalında anevrizmatik dilatasyon ve trombusle uyumlu dolum defekti, C. Ok: Sağ alt loba giden subsegmental dalda trombusle uyumlu dolum defekti, Yıldız: Anevrizmatik dilatasyon ve parsiyel dolum defekti, D. Sağ alt loba giden subsegmental dalda anevrizmatik dilatasyon ve parsiyel dolum defekti.



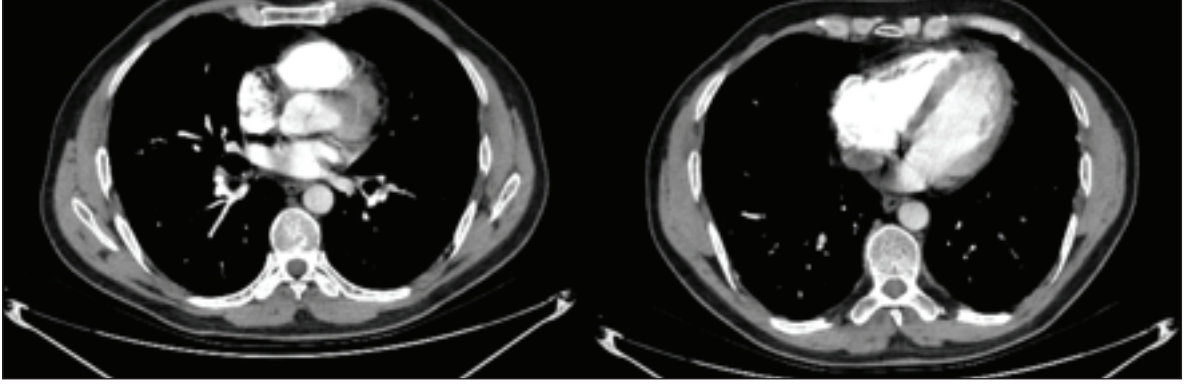
OLGU

Kırkiki yaşında erkek hasta yaklaşık bir haftadır devam eden göğüs ağrısı, nefes darlığı ve ara ara olan hemoptizi şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Ayrıntılı anamnezinde iki yıldır Behçet tanısı ile takipli olduğu ve metilprednisolon 4 mg/gün ve kolşisin aldığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde nabız:118/dakika, solunum sayısı: 20/dakika, oda havasında parmak saturasyonu: %92 olarak saptandı. Hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde sol inen pulmoner arter dalında anevrizmatik dilatasyon ve trombusle uyumlu dolum defekti, sağ alt loba giden subsegmental dalda hem anevrizmatik dilatasyon hem de trombusle uyumlu dolum defekti saptandı (Resim 1). Hastaya 1000 µg metilprednisolon ve 1 g siklofosamid yükleme dozu verildi. Semptomları gerileyen hasta metilprednisolon tedavisi azalan dozlarda taburcu edildi. Hastaya mevcut steroid tedavisi yanında aylık 1 g olmak üzere altı ay boyunca siklofosamid tedavisi uygulandı. Takiplerinde altı ay sonraki kontrol görüntülemesinde anevrizmanın ve arteriyel trombozların tamamen gerilediği izlendi (Resim 2).

SONUÇ

Behçet sendromunda vasküler olaylarının patogenezinde inflamatuvar ve koagülasyon bileşenlerinin katkısını anlamak, en etkili terapötik stratejiyi belirlemek açısından çok önemlidir. Vasküler trombozun kontrolü antikoagülanlardan ziyade immünsüpresan ilaçlarla sağlanır. İmmünsüpresif tedavinin rolü iyi bilinse de, antikoagülan tedavinin faydası ile ilgili bir tartışma mevcuttur ve veriler yetersizdir. Özellikle derin ve yüzeysel ven trombozlu olgularda düşük doz kortikosteroidlerle birlikte azatioprin ve siklosporin kullanımı düşünülmeli, arteriyel tutulumda ise steroid ve siklofosamid ile anti-TNF- α ajanları ile tedavi etkin bir şekilde kullanılabilir.

Resim 2. Sağ ve sol inen pulmoner arterlerde hem trombozun hem anevrizmatik dilatasyonların gerilediği izlenmekte.



KAYNAKLAR

1. Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clinics in dermatology*. 2017;35(5):421-34.
2. Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Current rheumatology reports*. 2010;12(6):429-35.
3. Alakkas Z, Kazi W, Mattar M, Salem EAW, Seleem NF. Pulmonary artery thrombosis as the first presentation of Behçet's syndrome: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*. 2021;15(1):322.
4. Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(3):402-10.

ASYOD

etkinlik



ASYOD

AKCIĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ



www.uask2021.com

ULUSAL AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

ULUSAL AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

ULUSAL AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

ULUSAL AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

ULUSAL AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

16-20 Mart
Sümer Delfer
Belek-Antalya

ASYOD

etkinlik



ASYOD

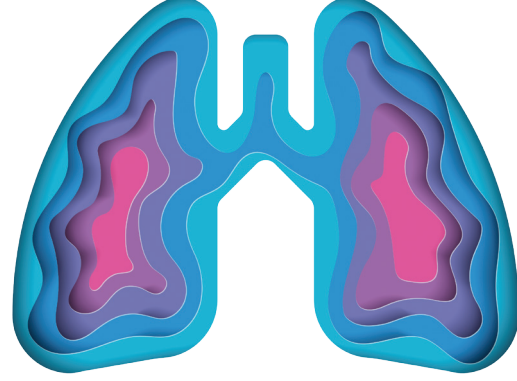
AKCIĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ



SOLUNUM BULUŞMALARI NEVŞEHİR

13-14 Kasım 2021
Crowne Plaza Kapadokya, Nevşehir





Uluslararası Katılımlı

ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

16-20 Mart 2022
Sueno Deluxe Hotel,
Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

OCT
MICE

Organizasyon Sekreteryası

OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.

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

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

info@uask2022.com