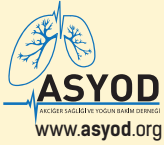


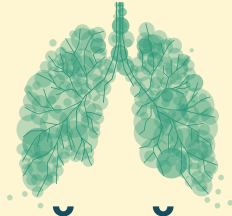
# AKCİĞER BÜLTEN

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

Cilt: 10 • Sayı: 2 • Yıl: 2022



**UASK 2023**



Uluslararası Katımlı

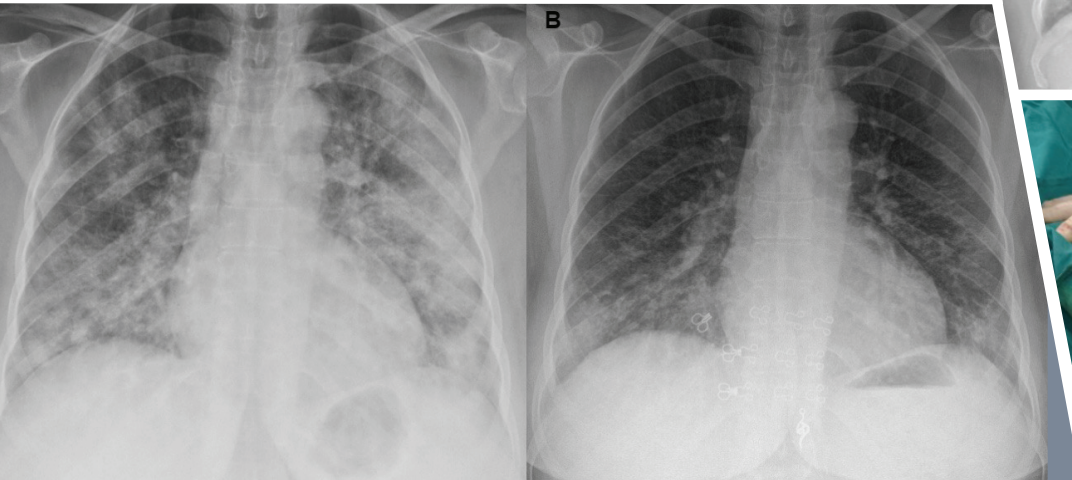
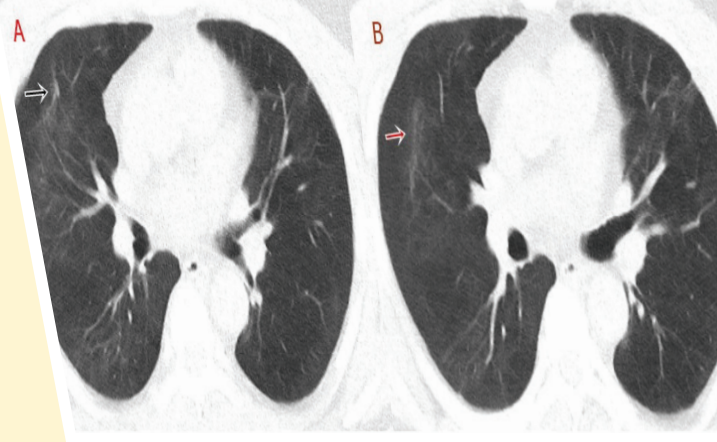
**ULUSAL**

**AKCİĞER SAĞLIĞI**

**KONGRESİ** 15-18 Mart 2023  
Sueno Deluxe Hotel,  
Belek/Antalya

*Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...*

[www.uask2023.com](http://www.uask2023.com)



**5 Omalizumab-Mepolizumab,  
Hangi Hastaya, Ne Zaman?**

Dr. Bahar ARSLAN, Prof. Dr. İnsu YILMAZ

**23 Uzamış Covid'in Akciğere  
Etkileri**

Doç. Dr. Halil İbrahim YAKAR

**42 Koroziv Madde İnhalasyon  
Hasarı Olgusu**

Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ



ISSN: 2667-8020

#### Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına  
Akın Kaya

#### Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akın Kaya

#### Editörler

Gamze Kırkıl  
Nuri Tutar

#### Yayın Kurulu

Ahmet Erbaycu Muzaffer Metin  
Aydın Çiledağ Najib Rahman  
Ayşegül Karelezli Nurhan Saroğlu  
Erdoğan Çetinkaya Özlem Oruç  
Gökhan Mutlu Remzi Bağ  
Halit Çınarka Serir Özkan  
İnci Gülmez Sibel Arınç  
İnsu Yılmaz Tevfik Özlü  
Mehmet Bayram Yılmaz Bülbül  
Mehmet Karadağ Yurdanur Erdoğan  
Murat Kiyık

#### Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

#### Yayın Adı

Akciğer Bülten

#### Yayın Türü

Yerel Süreli

#### Yayın Sekli

4 Aylık (Türkçe)

#### Yayın Tarihi

Temmuz 2022

#### Yayın İdare Merkezi:

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

#### Basım Yeri

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

# İçindekiler

- 5 Omalizumab-Mepolizumab, Hangi Hastaya, Ne Zaman?  
*Dr. Bahar ARSLAN, Prof. Dr. İnsu YILMAZ*
- 11 Latent Tüberküloz ve Tedavisi  
*Doç. Dr. Neslihan ÖZÇELİK*
- 17 Malignite Hastalarında Pulmoner Emboli Tedavisi  
*Doç. Dr. Selvi AŞKAR*
- 23 Uzamış Covid'in Akciğere Etkileri  
*Doç. Dr. Halil İbrahim YAKAR*
- 32 Parapnömonik Plevral Efüzyon ve  
Ampiyemde Videotorakoskopik Cerrahi  
*Doç. Dr. Volkan ERDOĞU, Dr. Semih ERDUHAN*
- 37 Uykuda Solunum Bozukluklarında Kime Hangi Tedavi?  
*Dr. Öğr. Üyesi Burcu BARAN KETENCİOĞLU*
- 42 Koroziv Madde İnhalasyon Hasarı Olgusu  
*Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ*

# Yazım Kuralları

1. Akciğer bülteni dergisi, Akciğer sağlığı ve yoğun bakım derneği (ASYOD) nin süreli yayını olarak yılda üç adet yayınlanmaktadır.
2. Derginin amacı; Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım alanında çalışan profesyoneller için, kolay okunabilen, uygulamaya dönük, yeni, spot bilgiler, olgular, pratik sorular, anekdotlar, haberler içeren bir süreli yayındır. Yazıların tablo ve şekiller içeren günlük pratikte uygulanabilir bilgiler içermesi gerekmektedir.
3. Dergiye davet üzerine yazı-olgu kabul edilmekte olup, bireysel başvurulara da açıktır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır (<http://tdk.org.tr>). Anatomi terimlerin Latince kullanılmasıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler tırnak içinde belirtilmelidir.
4. Yazıların hemen işleme konulabilmesi için belirtilen yazım kurallarına tam olarak uygun olması gereklidir. Editör ve yayın yürütme kurulu yayın koşullarına uymayan yazılar; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir.
5. Gönderilen yazılar yayın yürütme kurulu ve editör tarafından değerlendirilir.
6. Yazılardaki her bölümün bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazarına ait olacaktır. Metin içerisinde referans verilmeyecektir. Metinde kullanacağınız orijinal tablo, şekil ve algoritmaların alıntılanacağı kaynağı mutlaka altında dipnot şeklinde belirtmeniz gerekmektedir. Bunun dışında bölümlerin sonunda az sayıda önerilen kaynak liste şeklinde sıralanacaktır.
7. Bülten bölümleri en fazla 3-5 A4 sayfası (Times New Roman 12 Punto, tek satır aralığı, sayfanın 4 kenarından 2,5 cm boşluk kalacak şekilde) hacminde olacaktır. Online bülten uygun şekilde temel bilgiler ve görsel materyaller, tablolar ve şekiller kullanılmalıdır.
8. Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekil kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Bir Makale Nasıl Yazılır ve Yayınlanır (<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/mak-nasyaz/>)" kaynağına başvurulabilir.
9. Olgu sunumlarında; Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, Özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Kaynak sayısı 8'i geçmemelidir.
10. Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içinde atıfta bulunulan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Tablolar, şekil, grafik ve resimlerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.
11. Her bir tabloya kısa bir başlık verilmelidir. Açıklamalar başlıkta değil, dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡). Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.
12. Şekiller ve grafikler profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğraflanmalı, fotoğraflar dijital baskı kalitesinde olmalıdır. Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları kaydedilmeli ve kaydedilmeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir.
13. Röntgen, BT, MR filmleri ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik örneklerin fotoğrafları JPEG ya da GIF formatında, yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak elektronik dosya şeklinde kaydedilebilir. Resimlerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit, yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır. Resimler mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Eğer hasta(lar)ın fotoğrafı kullanılacaksa, ya hasta(lar) fotoğrafı tanınmamalı ya da hasta(lar) veya yasal olarak hasta(lar)dan sorumlu yakından yazılı izin alınmalıdır.
14. Makale yazarları; eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, şekil, grafik, resim vb. varsa, yayın hakkı sahibi ve yazarlardan yazılı izin almak ve bunu belirtmek durumundadır.
15. **Kaynak Yazımı**

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

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

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

## **Kaynak bir dergi ise;**

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

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

## **Kaynak bir dergi iki ise;**

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

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

## **Kaynak bir kitap ise;**

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

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

## **Kaynak kitaptan bir bölüm ise;**

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

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

## **Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;**

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

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

## **Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;**

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

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

## **Kaynak bir web sitesi ise;**

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

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

## **Kaynak tez ise;**

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

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

Değerli okuyucularımız;

Akciğer bültenin 2022 yılı 2. sayısı ile karşınızdayız. UASK 2022'yi bu yıl da geniş bir katılımıla tamamlamış bulunuyoruz. Şimdiden sizleri 15-18 Martta gerçekleştireceğimiz UASK 2023 kongremiz davet ediyoruz.

Bu sayımızda ağır astımda biyolojik ajanların tercihi, latent tüberküloz tedavisi, malignite ve emboli ve parapnömonik plöreziyle ilgili günlük pratiğimize yönelik yazılara yer verdik. Ayrıca, halen yeni ataklar gördüğümüz COVID'in uzmaış etkilerinden bahseden bir yazıyı bu sayıda bulabilirsiniz. Son olarak da koraziv maddeye sekonder inhalasyon hasarı olan bir olgu sunumunu sizlerle paylaştık.

İyi okumalar..



**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





Dr. Bahar ARSLAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İmmünoloji Allerji Bilim Dalı, Kayseri



Prof. Dr. İnsu YILMAZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İmmünoloji Allerji Bilim Dalı, Kayseri

# Omalizumab- Mepolizumab, Hangi Hastaya, Ne Zaman?

## ÖZET

Optimum yüksek doz inhaler kortikosteroid ve uzun etkili agonist tedavisine uyum olmasına, astım kontrolsüzlüğüne katkıda bulunan faktörlerin tedavi edilmesine rağmen, astımın kontrolsüz olması ya da yüksek doz tedavi azaltıldığı zaman astım kontrolünün bozulması ağır astım olarak tanımlanır. Son yıllarda T2 inflamasyon bulguları olan ağır astım hastalarında kontrolü sağlamak ve oral kortikosteroid ihtiyacını azaltmak için biyolojik ajanlar kullanılmaktadır ve ülkemizde bu ajanlardan sadece omalizumab ve mepolizumabın ruhsatlandırılması ve geri ödemesi mevcuttur. Bu derlemede bu iki biyolojiji ağır astımdaki endikasyonları ve hangi hastaların hangi biyolojikten daha fazla fayda görebilecekleri ele alınacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Ağır astım, Omalizumab, Mepolizumab

Astım genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ve değişken ekspiratuar hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize toplumda sık görülen heterojen bir hastalıktır (1). Tedavi için genel yaklaşım sunan hem ulusal hem de uluslararası birçok

rehber mevcut olmakla birlikte hastaların bir kısmında semptom ve alevlenmelerin kontrolünü sağlamakta zorlanılmaktadır (1,2). Özellikle ağır astımda kontrolü sağlamak ve oral kortikosteroid (OKS) ihtiyacını azaltmak için son yıllarda biyolojik tedaviler kullanıma girmeye başlamıştır. Bir hastaya ağır astım tanısı konulmadan önce mutlaka astım tanısı konfirme edilmeli, inhaler teknik ve ilaç uyumu kontrol edilmeli, tetikleyiciler ve ko-morbiditeler sorgulanmalı ve tedavi edilmelidir. Bu nedenle zor astım ve ağır astım terminolojilerinin klinik pratikte doğru kullanılması gerekmektedir.

### Tedavisi Zor Astım (Zor Astım)

- Orta-yüksek doz inhaler kortikosteroid (İKS) ile birlikte ikinci bir kontrol edici [genellikle uzun etkili  $\beta_2$ -agonist (UEBA)] veya oral kortikosteroid (OKS) tedavisine rağmen astımın kontrolsüz olması ya da
- Alevlenmeleri azaltmak ve iyi semptom kontrolünü sağlamak için yüksek doz İKS+UEBA gereksinimi olması şeklinde tanımlanmaktadır.
- Fakat bu durum astım tedavisi açısından hastalığın zor olduğu anlamına gelmez. Birçok hastada; ilaç uyumsuzluğuna, uygun olmayan inhaler kullanım tekniklerine, sigara ve ko-morbiditeler gibi modifiye edilebilir faktörlere bağlı olarak ya da astım tanısı yanlış konulmuş olduğu için tedavisi zor astım olabilir.

### Ağır Astım (Refrakter Astım)

- Optimum yüksek doz İKS+UEBA tedavisine uyum olmasına, astım kontrolsüzlüğüne katkıda bulunan faktörlerin tedavi edilmesine rağmen, astımın kontrolsüz olması ya da
- Yüksek doz tedavi azaltıldığı zaman astım kontrolünün bozulması olarak tanımlanmaktadır.

Yüksek doz İKS altında alevlenme ve/veya persistan semptomları olan hastalarda yani ağır astım hastalarında klinik ya da inflamatuvar fenotipler belirlenmelidir. Ağır astımda add-on (ekleme) tedavide; lökotrien reseptör antagonisti (LTRA), azitromisin, uzun etkili muskarinik antagonist (UEMA) ve biyolojikler tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmelidir. Bu ekleme tedavilerin yanıtlarına bakılmalı, etkisiz

olan tedaviler kesilmeli ve alternatif seçenekler dikkate alınmalıdır. Burada önemli bir nokta GINA raporunda LTRA, UEMA gibi non-biyolojik tedavilerin biyolojik tedaviler öncesi konumlandırılmasıdır. Bir başka ifade ile yüksek doz İKS+UEBA ile birlikte LTRA ve/veya UEMA ile kontrol altına alınamayan ya da bu tedavi ile yüksek İKS dozu azaltılmayan hastalarda biyolojik tedaviler önerilmektedir (3). Yapılan çalışmalarda astımda kullanılan biyolojik tedavilerin tip 2 (T2) astım fenotipinde etkili oldukları gösterilmiştir (Sadece 2021 yılının sonunda onaylanan tezepelumabın T2 astımda daha etkili olmakla birlikte astım fenotipinden bağımsız olarak da onayı bulunmaktadır). Bu nedenle biyolojik tedavileri eklemeye önce mutlaka astım fenotipinin belirlenmesi gerekmektedir. Hava yolundaki T2 inflamasyon, Thelper 2 (Th2) hücreleri tarafından üretildiği kabul edilen sitokinler interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve interlökin-13'ün (IL-13) varlığı ile karakterize edilir. Bu sitokinler ayrıca, enfeksiyöz ajanlara, iritanlara ve diğer "alerjik olmayan" uyarılara yanıt olarak hava yolu epitel hücrelerinden üretilen, alarmin olarak ta adlandırılan IL25, IL33 ve Timik stromal lenfopoetin (TSLP) gibi sitokinlerin uyarısı ile doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC2) tarafından da üretilir. IL-4 ve IL-5, sırasıyla immünglobülin E (IgE) ve eozinofillerin üretimini teşvik ettiğinden, bu inflamasyon sıklıkla eozinofili ile karakterizedir ve atopi eşlik edebilir (4).

T2 inflamasyonun tanımlanabilmesi için bazı klinik ve laboratuvar parametreleri kullanılır. T2 inflamasyon sıklıkla eozinofili ya da artmış fraksiyone ekshale nitrik oksit (FeNO) düzeyi ile karakterize iken, atopi de eşlik edebilir.

- Kan eozinofil düzeyinin > 150 hücre/ $\mu$ L olması
- Balgam eozinofil düzeyinin > %2 olması
- FENO düzeyinin > 20 ppb olması
- Allerjenlerin semptomlara neden olduğu astım T2 inflamasyonla uyumlu bulgulardır (1).

Günümüzde T2 inflamasyonda görev alan IgE, IL-5, IL-4/IL13, TSLP gibi mediatörleri hedef alan biyolojik ajanlar ağır astım tedavisinde kullanılmaktadır. T2 inflamasyonu olan ağır astımlı hastalarda güncel literatürlerin önerisi doğrultusunda kullanım onayı alan biyolojik tedavilerden omalizumab; IgE'yi, mepolizumab ve reslizumab; IL-5'i, benralizumab; IL-5 reseptörünü (IL-5R $\alpha$ ), dupilumab; anti-IL-4R $\alpha$ 'yı ve tezepelumab TSLP'yi hedeflemektedir (1,5,6).

T2 inflamasyonu olan ağır astımlı hastalarda biyolojik ajan seçimi yapılırken aşağıdaki kriterler de göz önünde bulundurulmalıdır.

- Biyolojiklerin ulaşılabilirliği
- Hastanın bulunduğu bölgedeki geri ödeme koşullarına uygunluğu
- Nazal polip ve atopik dermatit gibi T2 ko-morbiditlerin varlığı
- Biyolojiklere iyi yanıtın göstergeleri
- Maliyet
- Uygulama yolu
- Doz aralığı
- Hastanın tercihi

Mevcut biyolojik ajanlardan sadece omalizumab ve mepolizumab ülkemizde ruhsatlı olup Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından geri ödemesi yapılmaktadır. Bu derlemede ülkemizde bulunan biyolojiklerden omalizumab ve mepolizumabın hangi hastalarda hangi kriterlere göre tercih edilebileceği ele alınmıştır.

## OMALİZUMAB

IgG1 yapısında bir anti-IgE monoklonal antikoru olan omalizumab, perennial aeroalerjenlere duyarlılık gösteren altı yaşından büyük hastalarda alerjik (atopik) ağır astım fenotipinin tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan ilk biyolojik tedavidir. Omalizumab, serbest serum IgE'nin constant  $\epsilon 3$  bölgesine bağlanarak IgE'nin mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyindeki Fc $\epsilon$ RI reseptörüne bağlanmasını sınırlar. Bu blokaj, allerjenle karşılaşma sırasında etkötör hücrelerin aktivasyonu ile indüklenen spesifik inflamatuvar yanıtta bir azalmaya yol açar (7). 2003 yılından beri dünya genelinde ağır atopik astım tanılı hastalarda kullanılmaktadır. Ülkemizde ise 2006 yılında ruhsatını almış ve 2008 yılında SGK geri ödeme kapsamına alınmıştır. Hastanın kilosu ve total IgE düzeyine göre doz ve doz aralıkları belirlenir, IgE-kilo doz belirleme şemasına uygun bir şekilde iki veya dört haftada bir subkutan uygulanır (8).

GINA raporunda, basamak 5 non-biyolojik tedavilere rağmen astımı kontrol altında olmayan ağır alerjik astımı olan hastalarda omalizumabın kullanması önerilmektedir. Hanania ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek eozinofil düzeyine ( $\geq 260$  hücre/uL) sahip grup-

ta; 48. haftada, omalizumab ile ilk astım atağına kadar geçen sürenin plaseboya göre anlamlı olarak daha uzun olduğu, yüksek FeNO ( $\geq 19.5$  ppb ) grubunda; atak oranlarında anlamlı düşme, ilk atağa kadar geçen sürenin daha uzun olduğu ve Astım Yaşam Kalitesi Anket (AQLQ) skorlarında anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (9). Busse ve ark. tarafından yapılan bir başka randomize kontrollü çalışmada, eozinofil düzeylerine göre subgroup analizi yapıldığında, eozinofil düzeyinin yüksek olduğu grupta 24. haftada atak oranlarında belirgin düzelme olduğu raporlanmıştır (10).

Yukarıdaki çalışmalar ve GINA raporu dikkate alındığında aşağıdaki kriterlere sahip olan ağır alerjik astımlı hastaların anti-IgE tedavisinden daha fazla fayda görebileceği beklenebilir.

- Kan eozinofil düzeyinin  $> 260$  hücre/uL
- Çocukluk çağı başlangıçlı astım
- FENO  $> 20$  ppb olması ve/veya,
- Allerjen ile güçlü maruziyet-semptom ilişkisi olması
- Bazal IgE düzeyi yanıtı öngörmez.

Daha önce de belirttiğimiz gibi literatür bilgilerinin yanı sıra lokal geri ödeme kriterleri de biyolojik ajan seçiminde önem arz etmektedir. Ülkemizde SGK Sağlık Uygulama Tebliğine göre "allerjik (atopik) ağır astım" tanılı hastalarda omalizumab uygunluk kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

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

Biyolojiklerin etkinliği yanında istenmeyen ilaç reaksiyonları da tedavi yönetimin etkileyen bir

durumdur. Omalizumabın güvenilirliğini araştıran birçok çalışmada sonuçlar plasebo ile benzer bulunmuş ve oldukça iyi bir güvenilirlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir (11,12).

### MEPOLİZUMAB

İlk anti IL-5 antikorunu olan mepolizumab, 2015 yılında FDA onayı aldıktan sonra kontrolsüz ağır eozinofilik astımı olan hastalarda eklemeye tedavide kullanılmaya başlanmıştır (3). Mepolizumab, IL-5'i hedefleyen ve eozinofilik inflamasyonu inhibe eden bir "IgG1 kappa" sınıfı hümanize monoklonal antikordur. Erişkinler ve adölesanlar için subkutan uygulanan lisanslı doz 100 mg'dır (13). GINA raporunda, basamak 5 non-biyolojik tedavilere rağmen hastalığı kontrol altında olmayan ağır eozinofilik astımı olan hastalarda mepolizumab kullanımını önerilmektedir.

Farklı eozinofil düzeyine sahip olup mepolizumab başlanan hastaların tedavi yanıtının karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Dream çalışmasının post-hoc analizinde eozinofil sayısı en az 150 hücre/ $\mu$ L olan grupta astım atak sıklığını %52 azalttığı, 500 hücre/ $\mu$ L'den daha yüksek olan grupta ise astım atak sıklığını %70 azalttığı bildirilmiştir. FEV<sub>1</sub> düzeyindeki artış ise eozinofil 150 hücre/ $\mu$ L ve 300 hücre/ $\mu$ L olan gruplarda benzer (64 mL vs. 68 mL) saptanırken, eozinofil sayısı 500 hücre/ $\mu$ L'den yüksek olanlarda daha (106 mL) yüksek olduğu, yani eozinofil düzeyi yükseldikçe tedavi başarısının arttığı gösterilmiştir (14). Bu sonuca benzer şekilde 2014 yılında yapılan MENSA çalışmasında da en az bir yıldır astım tanılı, 12 aydan daha uzun süredir yüksek doz İKS+UEBA kullanan, son bir yılda en az iki atak geçirmiş, eozinofil sayısı 150 hücre/ $\mu$ L'den fazla veya son bir yılda herhangi bir dönemde 300 hücre/ $\mu$ L'den fazla olan ve yüksek doz İKS+UEBA ve ek kontrol edici ilaç alan hasta grubunda; astım atak sayısında azalma, prebronkodilatör ve postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> düzeyinde artma, Astım Kontrol Anketi(ACQ-5) ve Saint George Solunum Anketi (SGRQ) skorlarında anlamlı düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (15). Farklı kilo ve beden kitle endeksinde(BMI) sahip hastaların karşılaştırıldığı bir post-hoc analiz çalışmasında ise kilo ve BMI den bağımsız olarak tüm gruplarda mepolizumabın astım atak sayısında azalma ve ACQ ve SGRQ'de anlamlı düzelmeye neden olduğu raporlanmıştır (16).

Ağır astımda önemli bir sorunda sık OKS ihtiyacı olması ve OKS bağımlı astımlı hastalarda OKS'nin uzun süre kullanımına bağlı yan etkilerin gelişebilmesidir. OKS bağımlı ağır astımlı hastaların değerlendirildiği SIRIUS çalışmasında, en az altı ay OKS kullanan eozinofilisi olan ağır astımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, günlük OKS dozunda ve astım atak sıklığında azalma, ACQ ve SGRQ'de anlamlı iyileşme izlenmiştir (17). Bu çalışma ile OKS bağımlı hastalarda mepolizumabın, OKS dozunun azaltılabilmesini hatta kesilebilmesini sağlayabildiği gösterilmiştir.

Ülkemizden yapılan bir gerçek yaşam çalışmasında da, mepolizumabdan daha iyi yanıt alınabilme kriterleri dikkate alınarak OKS bağımlı, sık atak geçiren, kan eozinofil düzeyleri daha yüksek olan kronik rinosinüzi nazal polipi olan eozinofilik ağır astımı olan hastalarda mepolizumab eklemeye tedavisi ile tüm hastalarda anlamlı klinik yanıt elde edilmiştir (18).

Yukarıdaki çalışmalar ve GINA raporu dikkate alındığında aşağıdaki kriterlere sahip olan hasta grubunun anti-IL5 tedavisinden daha fazla fayda görebileceği beklenebilir.

- Son bir yılda geçirilen ağır astım alevlenme sayısının daha fazla olması
- Daha yüksek kan eozinofil düzeyleri
- Geç başlangıçlı astım
- Öncesinde idame kortikosteroid kullanımı
- Nasal polipozis
- Daha düşük akciğer fonksiyonları (FEV<sub>1</sub>'in < %65 olması)

Ancak omalizumab kullanımında olduğu gibi mepolizumab için de ulaşılabilir olması ve lokal geri ödeme kriterlerinin karşılanması gerekmektedir. Ülkemizde SGK Sağlık Uygulama Tebliğine göre "eozinofilik ağır persistan astım" tanılı erişkin hastalarda mepolizumab uygunluk kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

- > 6 yaş
- Kan eozinofil sayısının  $\geq$  300 hücre/ $\mu$ L olması (idame OKS kullanan hastalarda ise  $\geq$  150 hücre/ $\mu$ L olması),
- En az altı aydır düzenli sistemik steroid altında kontrollü veya kontrolsüz astımı olması ve/veya
- Yüksek doz İKS (> 800  $\mu$ g/gün budesonid veya eşdeğeri) ve inhaler UEBA kombinasyonunu en az bir



yıldır kullanmakta olmasına rağmen kontrolsüz astımı (en az üç gün sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren yılda en az iki atağı olması) olması durumunda mepolizumab uygulanabilmektedir.

Mepolizumabın güvenilirliği ile yapılan çalışmalarda da yan etki profili plasebo ile benzer bulunmuştur (19,20).

Omalizumab ve mepolizumab alan hastaların fenotipik özelliklerini tanımlamak için yapılan bir çalışmada omalizumab hastalarının daha genç, daha erken astım tanılı, daha fazla rinit eğilimi olduğu, mepolizumab kullanan hastaların ise daha yaşlı, daha geç astım tanılı, daha fazla nazal polip eğilimli fakat daha az disfonksiyonel solunuma sahip olduğu, her iki tedavinin de atakları, acil servis ve hastane başvurularını, idame OKS dozunu azalttıkları, astım kontrol testinde iyileşmeye neden oldukları gösterilmiştir (21).

Sonuç olarak; T2 inflamasyon bulguları olan ağır astım hastalarında T2 inflamasyon yolaklarını hedef alan

biyolojik ajanlar kullanılmaktadır ve ülkemizde bu ajanlardan sadece omalizumab ve mepolizumabın SGK tarafından geri ödemesi mevcuttur. Omalizumab ile en az bir perennial allerjen duyarlılığı olan ve semptomların alerjenle tetiklendiği, çocukluk çağı başlangıçlı astım öyküsü olan, kan eozinofil > 260 hücre/uL, FeNO düzeyinin  $\geq$  20 ppb olduğu allerjik astımlı olgularda daha iyi yanıt alınması beklenebilir. Mepolizumab ile daha yüksek eozinofil düzeylerine sahip, nazal polipozisin eşlik ettiği, OKS ihtiyacı daha fazla olan geç başlangıçlı eozinofilik ağır astım hastalarında daha iyi yanıt alınması beklenebilir. Hem atopisi hem de kan eozinofilisi olan ağır astım hastalarında iki biyolojik ajan arasında tercih yapılması gerektiğinde; yukarıda bahsedilen tedavide yanıtı öngörebilme potansiyeli olan klinik ve laboratuvar belirteçler göz önünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 (Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/> Last accessed date 16 May 2022
2. Çelik GE, Soyer Ö, Aydın Ö (Eds.) (2020) Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği & Türk Toraks Derneği. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi. . Erişim tarihi: 15 Haziran 2022. Available from: <https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2020/12/astim-rehberi-2020.pdf>.
3. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients Diagnosis and Management. The Global Initiative for Asthma 2021. <https://ginasthma.org/severeasthma/>
4. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015; 16:45-56.
5. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 2015;70:727-54.
6. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017;377(10):936-46.
7. Presta L. C., Lahr S. J., Shields R. L., Porter JP, Gorman CM, Fendly BM et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *The Journal of Immunology*. 1993;151(5):2623-2632.
8. European Medicines Agency. Xolair summary of product characteristics. 2016.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf). Accessed July 21, 2016.
9. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;15;187(8):804-11
10. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(2):485-6.e11.
11. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD003559.
12. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154(9):573-82.
13. Mepolizumab (NUCALA) US prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125526Orig1s000Lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1s000Lbl.pdf).

14. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9842):651-9
15. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1198-207.
16. Albers FC, Papi A, Taillé C, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res* 2019;20(1):1-10.
17. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Eng J Med* 2014;371(13):1189-97.
18. Yılmaz I, Türk M, Bahçecioğlu SN, Tutar N, Gülmez I. Efficacy of mepolizumab treatment in oral corticosteroid-dependent severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: single center, real life study. *Turk J Med Sci* 2020;50(2):433-41.
19. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(5):390-400.
20. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360(10):985-93.
21. Fong WCG, Azim A, Knight D, Mistry H, Freeman A, Felongco M, et al. Real world Omalizumab and Mepolizumab treated difficult asthma phenotypes and their clinical outcomes. *Clin Exp Allergy* 2021;51(8):1019-32.



**Doç. Dr. Neslihan ÖZÇELİK**

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize

# Latent Tüberküloz ve Tedavisi

## TANIM

*Mycobacterium tuberculosis* kompleks basilleri tarafından oluşturulan Tüberküloz hastalığı (TB), bilinen en eski hastalıklardan biridir. Bugün etkin bir tedavisi olmasına rağmen tüm dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1,5 milyon ölümlerle (HIV ile enfekte olanlar dahil) yaklaşık 5,8 milyon kişiye TB hastalığı teşhisi konduğunu tahmin etmiştir. Dünya nüfusunun dördte birinin *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) ile enfekte olduğu öngörülmektedir. Aynı zamanda son yıllarda tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisi tüberküloz bildirim oranlarında azalmaya sebep olmuş, hasta kişilerin tedaviye ulaşımında ve takibinde sorunlar yaşanmış, hatta tüberküloza bağlı ölüm oranlarında artış olduğu bildirilmiştir.

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE); tüberküloz hastalığının semptomları, radyolojik ve laboratuvar bulgularını göstermeyen bir durumdur. Bulaştırıcı tüberküloz (TB) hastası ile karşılaşan kişide enfeksiyon gelişir ise bu kişilerin %95'i LTBE olarak kalır ancak %5-15'i aktif TB hastası haline gelir. Bu LTBE hastalarının da ilerleyen dönemlerde %5'inde reaktivasyon riski mevcuttur.

LTBE'de Mtb antijenlerine karşı kalıcı bir immün yanıt oluşmuştur. Bu kişiler bulaştırıcı değildir, ancak bir kısmı aktif hastalık gelişme riski taşır. Hastalık aktivasyonu genellikle enfeksiyondan sonraki ilk beş yıl içinde olmaktadır.

### Latent Tüberküloz Enfeksiyona Tanısal Yaklaşım

LTBE'nin tanımlanması ve tedavisi, hastalık gelişme riskini %90'a kadar azaltabilir ve dolayısıyla gelecekteki potansiyel enfeksiyon kaynaklarının sayısını azaltarak bireylerin ve halkın sağlığını koruma potansiyeline sahiptir. TB hastalığına ilerleme açısından yüksek risk altında olan kişiler ve risk grupları Tablo 1'de görülmektedir.

Hastalık semptomları olmadığından LTBE'ye klinik olarak tanı koymak zordur. LTBE tanısını kesin olarak belirleyen bir test yoktur, aktif tüberküloz hastalığının dışlanmasıyla konulan klinik bir tanıdır. Aktif hastalığın dışlanması için DSÖ tarafından oluşturulmuş algoritma Şekil 1'de verilmiştir.

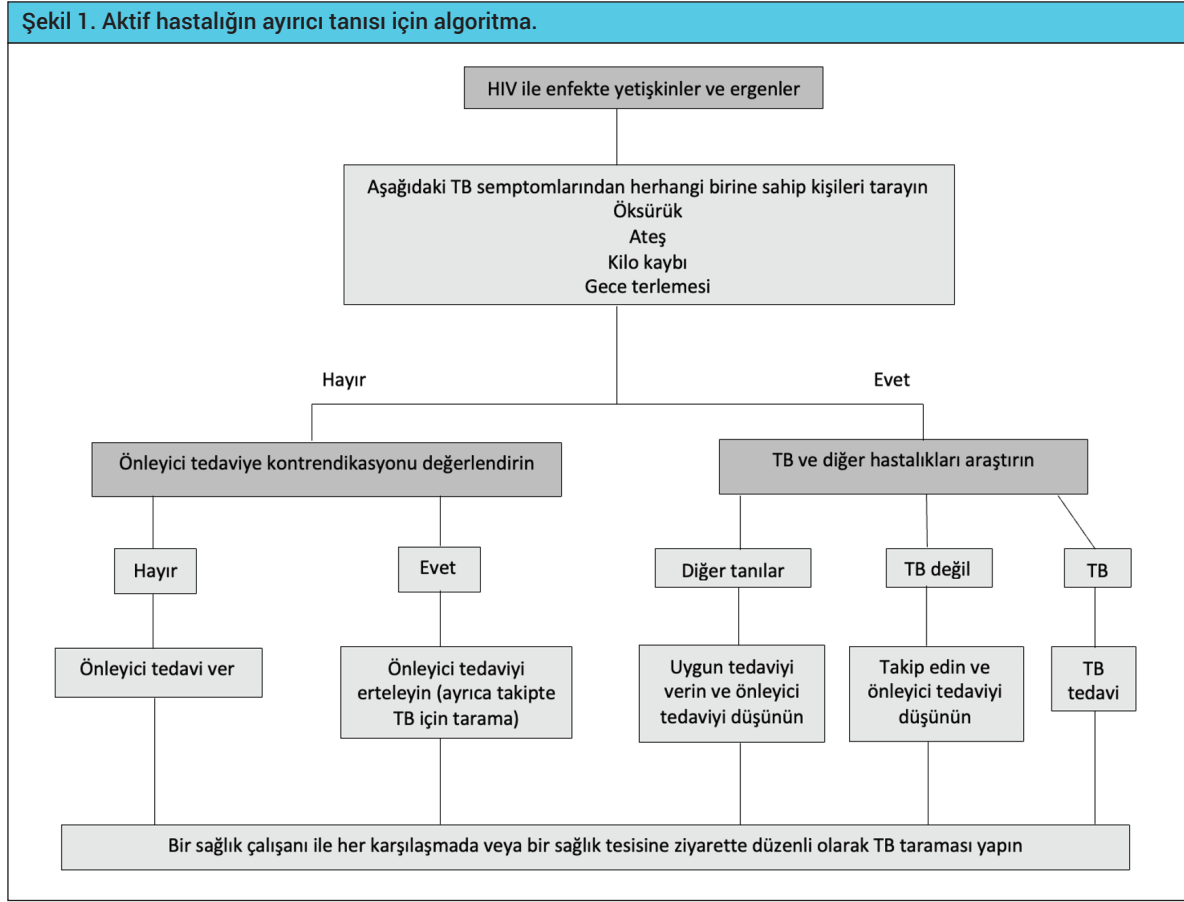
### Tanı Testleri

LTBE tanısında kullanılan altın standart bir test olmamakla birlikte, Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve Interferon Gama Salınım Testi (IGST) kullanılmaktadır. Bunlar, mikobakterilere maruz kalmanın ve enfeksiyonun ardından oluşan mikobakteriyel protein antijenlerine karşı bağışıklık duyarlılığını (Tip IV veya gecikmiş tip aşırı duyarlılık) ölçer.

Tablo 1. LTBE'den aktif TB progresyon riski olan hasta grupları (Uptodate).	
Risk Faktörü	Bilinen bir risk faktörü olmayan kişilere göre tahmini TB riski
Yüksek risk	
Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS)	110 ila 170
İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu (HIV)	50 ila 110
Transplantasyon (Bağışıklık baskılayıcı tedavi ile ilgili)	20 ila 74
Silikoz	30
Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği	10 ila 25
Baş ve boyun karsinomu	16
Yakın zamanda tüberküloz (TB) enfeksiyonu ( $\leq 2$ yıl)	15
İyileşmiş TB'ye özgü apikal fibronodüler değişikliklerle birlikte anormal göğüs radyografisi (granülom değil)	6-19
Tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa inhibitörleri	1,7-9
Orta risk	
Glukokortikoidlerle tedavi	4.9
Diabetes mellitus (tüm türleri)	2-3,6
Enfekte olduğunda genç yaş ( $\leq 4$ yıl)	2,2-5
Hafif artan risk	
Zayıf (ideal vücut ağırlığının $< \%85$ ); çoğu birey için bu vücut kitle indeksi (BMI) $\leq 20$ 'ye eşittir	2-3
Sigara içen (1 paket/gün)	2-3
Soliter granüломlu göğüs radyografisi	2
Düşük risk	
Enfekte kişi, bilinen bir risk faktörü yok, normal göğüs radyografisi	1
Çok düşük risk	
Pozitif Booster (iki aşamalı test) bilinen başka bir risk faktörü olmayan ve normal akciğer grafisi	0,5



Şekil 1. Aktif hastalığın ayırıcı tanısı için algoritma.



### TDT

Tüberkülin Deri Testi, kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösteren, LTBE ve TB hastalığı arasında ayırım yapamayan ancak düşük maliyeti nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir testtir. Son bir ayda kızamık, kabakulak gibi önemli virüs enfeksiyonu geçirmiş ya da canlı virüs aşısı olanlarda, bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda ve bağışıklığı baskılayan ilaç kullananlarda TDT yanlış negatif olarak bulunabilir. Atipik mikobakteriler ile duyarlanma ve BCG aşısı TDT'nin pozitif olmasına neden olabilir.

İkili TDT uygulaması: Yetişkinlerde bağışıklık yanıtının azalması söz konusu olabileceğinden negatif bulunan TDT durumunda bir-dört hafta içinde ikinci TDT (booster) yapılmalıdır ve bu sonuç esas alınmalıdır.

TDT ölçüm sonuçlarına göre pozitif kabul edilmesi gereken durumlar Tablo 2'de verilmiştir.

### Interferon Gamma Salınım Testi

İnterferon gama (IFN- $\gamma$ ), *M. tuberculosis* enfeksiyonunda hücrel immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir.

Modern testler, Mtb'nin fark bölgesinde kodlanmış erken salgılanan virülans faktörleriyle, rekombinant ESAT-6/CFP-10 füzyon proteini ile stimülasyondan sonra IFN-y üretim seviyelerinin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu testler, in vitro IGRA testlerini (QuantiFERON (QFT)-TB, T-SPOT.TB testi, IFN- $\psi$  ile indüklenbilir protein 10 (IP-10) içerir. IGRA testleri TDT'den daha spesifiktir. Ancak IGRA testleri hastanın yaşı, menşei ülkesi ve cinsiyeti gibi çeşitli nedenlerle farklılık gösterebilir, komorbidite varlığının da yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir.

### Test Seçimi

TDT uygulandıktan sonra iki-üç günde sonuç vermektedir, testin uygulanması ve okunması uzmanlık gerektirmektedir. İGST'ler yaklaşık bir günde sonuç verebilmektedir, BCG ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarından etkilenmez; dezavantaj olarak test için taze kan gerekmektedir, bu test daha pahalıdır ve özel laboratuvar gerektirmektedir.

**Tablo 2. Farklı popülasyonlarda esas alınması gereken TDT pozitiflik sınırları (ATS, Am Rev Respir Dis 1965).**

TDT ≥ 5 mm
<ul style="list-style-type: none"> <li>Balgamında basil pozitif kişi ile teması olanlar</li> <li>HIV pozitif kişiler</li> <li>Göğüs röntgenogramında inaktif TB ile uyumlu fibrotik lezyonları olanlar (kalsifik soliter pulmoner nodül, kalsifik hiler lenf nodu, apikal plevral kep riski artırmaz)</li> <li>Organ transplantasyonu yapılmış veya diğer bağışıklığı baskılanmış kişiler</li> <li>Anti TNF tedavi ve iki-üç hafta 15 mg/gün ve üzeri prednisolon eşdeğeri steroid alanlar</li> </ul>
TDT ≥ 10 mm
<ul style="list-style-type: none"> <li>Beş yıl içinde prevalansı yüksek ülkeden düşük ülkeye göç etmiş olanlar</li> <li>Ruh hastanesi, huzurevi, hapisane, evsizlerin sığındığı barınaklar ve AIDS hastalarının kaldığı yerlerde yaşayanlar</li> <li>İntravenöz madde bağımlısı olanlar</li> <li>Mikobakteriyoloji laboratuvarı personeli</li> <li>Yüksek TB riski taşıyan kişiler</li> <li>Diyabet, silikozis, hematolojik veya retiküloendotelyal sistem maligniteleri, akciğer, baş-boyun kanserleri, son dönem böbrek hastalığı, ideal kilonun %10'dan fazla kayıp, gastrektomi, jejun-ileal bypass öyküsü olanlar</li> <li>Tüberkülin virajı gösterenler (≥ 6-10 mm)</li> <li>Beş yaşından küçük çocuklar</li> <li>Yüksek riskli yetişkinlerle teması olan çocuklar</li> </ul>
TDT ≥ 15 mm
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek risk grubuna girmeyen ve yaşı 35'ten küçük olan kişiler</li> <li>BCG aşısı pozitif çocuklar</li> </ul>

LTBE tanısı koyulması için TDT veya IGST türlerinin seçiminde testin ulaşılabilirliği ve maliyet gibi faktörlere göre ilgili hekim tarafından karar verilmelidir.

#### LTBE Taraması Önerilen Kişiler

Hastalık aktivasyonu riski taşıyan kişilere LTBE taraması yapılmalıdır. Tarama önerilen kişiler Tablo 3'te verilmiştir.

#### Bulaştırıcı TB Hastası ile Temas Eden Kişilerde LTBE Taraması

Bulaştırıcı TB hastası ile kapalı ortamda sekiz saatten fazla aynı ortamda bulunan; haftada dört saatten fazla tekrarlayan teması bulunan kişiler, LTBE gelişmesi açısından en yüksek riski taşırlar. Bu grupta öncelikle aktif TB hastalığı ekarte edilmelidir. Temaslı hastada TDT negatif ise booster testi yapılmalıdır. Yayma negatif hastalarla geçici teması bulunanlar, immün sis-

temi baskılanmış konakçı olmadıkça LTBE açısından tarama gerektirmez.

HIV pozitif kişilerde ve oda içi teması bulunan beş yaş altı çocuklarda LTBE tedavisine başlamak için tarama yapılması şart değildir.

#### Çocuklarda LTBE Taraması

Çocuk ve adölesanlarda LTBE'nun aktif hastalığa dönüşme riski, yetişkinlere kıyasla çok daha yüksektir. Ayrıca, beş yaş altı çocuklarda santral sinir sistemi TB ve dissemine TB gelişme olasılığı da daha yüksektir. LTBE tedavisi uygulanması önerilen çocuklar için ise Tablo 4'te açıklanmıştır. Çocuklarda LTBE tedavisi için önerilen asıl rejim: Dokuz ay süreyle INH tedavisidir.

#### TB Tanılı Hayvanla Temaslılara LTBE Tedavisi Gerekir mi?

TB tanısı almış hayvan ile teması olanlar (besleyiciler, kesim yapan kişiler, sütünü kullananlar) yüksek riskli bir birey ise (HIV+, immünsupresif tedavi alıyor, beş yaş

**Tablo 3. LTBE taraması önerilen erişkin ve çocuklar (WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection.2015).**

LTBE Taraması Önerilen Erişkinler	LTBE Taraması Önerilen Çocuklar	LTBE Tarama Düşünülmeli Gereken Erişkinler	LTBE Taraması Yapılması Önerilen Erişkinler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV pozitifler</li> <li>• Akciğer TB hastasıyla temaslılar</li> <li>• Anti-TNF tedavi başlanacak olanlar</li> <li>• Bir aydan uzun 15 mg/gün ve üzeri prednisolon eşdeğeri dozda steroid kullanacaklar</li> <li>• Diyaliz hastaları</li> <li>• Solid organ veya hematolojik transplantasyon planlanan hastalar</li> <li>• Silikozisli hastalar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TB enfeksiyon riski yüksek ülkede doğmuş olmak</li> <li>• TB enfeksiyon riski yüksek ülkeyi ziyaret etmek</li> <li>• Aktif TB hastası ile yakın temas</li> <li>• Mahkûm, evsiz, HIV pozitif veya ilaç bağımlısı kişilerle vakit geçirme</li> <li>• İmmünsüpresif tedavi almak</li> <li>• Çiğ süt veya pastörize edilmemiş peynir kullanımı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mahkûmlar</li> <li>• Sağlık çalışanları</li> <li>• TB yükü ağır ülkelerden göçmenler</li> <li>• Evsizler</li> <li>• Madde bağımlıları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM</li> <li>• Alkolikler</li> <li>• Tütün kullananlar</li> <li>• Düşük kilolular</li> </ul>

**Tablo 4. Hangi Çocuklara LTBE Tedavisi Uygulanmalı?**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• TB hastası anneden doğan bebekler</li> <li>• Balgamda basil pozitif kişiyle temaslı, yaş &lt; 15</li> <li>• Beş yaşından küçük çocuklar (TDT ≥ 10 mm)</li> <li>• Yüksek riskli kişilerle temaslı çocuklar (TDT ≥ 10 mm)</li> <li>• Yaş &lt; 15 ve BCG (+) olanlar (TDT ≥ 15 mm)</li> </ul>
---

altı vb.) TDT yapmadan koruyucu tedavi başlanabilir; yüksek riskli birey değil ise temastan iki ay sonra yapılacak TDT ile karar verilmelidir. Bu arada aktif hastalık gelişimi takip edilmelidir.

### Transplantasyon Hastalarına Yaklaşım

Solid organ nakli için hem alıcı hem de vericide LTBE taraması yapılmalıdır. Verici LTBE pozitif ise; nakil öncesinde vericinin aktif TB ekarte edildikten sonra LTBE tedavisini tamamlaması önerilir. Bu mümkün olmazsa alıcı nakil sonrasında TB aktivasyonu açısından yakından takip edilmelidir.

### LTBE TEDAVİSİ

Ülkemizde tedavi verilmesi önerilen gruplar Tablo 5'te gösterilmiştir.

LTBE tedavi protokolünde kullanılan ajanlar;

1. İzonyazid 6 ay --- Erişkinlerde günde 5 mg/ kg (maksimum 300 mg); Çocuklarda 10 mg/kg/gün

**Tablo 5. LTBE tedavisi verilmesi önerilen gruplar.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temaslılar <ul style="list-style-type: none"> <li>- 15 yaş ve altında TDT/IGST bakılmaksızın</li> <li>- 16-35 yaş LTBE saptanırsa</li> <li>- 36 yaş ve üzerinde risk/yan etki karşılaştırması ile</li> </ul> </li> <li>• 15 yaş ve altında LTBE saptananlar</li> <li>• Son iki yılda TDT konversiyonu olanlar</li> <li>• Grafide TB sekeli (+), hasta olmayan/tedavi almamışlar</li> <li>• İmmünsüpresifler</li> <li>• HIV (+), anti TNF tedavi, KS tedavi, diyaliz, transplantasyon, silikozis</li> </ul>
---

hesabıyla 300 mg'ı geçmeyecek şekilde. İlk tercih bu rejimdir.

2. İzonyazid 9 ay --- HIV pozitiflere, silikozis olanlara, TNF-alfa blokörü ya da diğer bağımlılığı baskılayıcı tedavi alanlara.
3. RİF 4 ay --- INH kullanılmayan durumlarda Erişkinlerde 10 mg/kg/gün, çocuklarda 15 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün
4. İzonyazid ve RİF üç ay
5. İzonyazid ve rifapentin üç ay, 12 doz, haftada bir. İzonyazid dozu 15 mg/kg ve maksimum doz 900 mg'dır. Rifapentin dozu, kişi

50 kg ve üzeri ise 900 mg, kişi 32-49 kg ise 750 mg'dır. Haftada bir doz verilir. Toplam 12 hafta, 12 doz gözetimli olarak

LTBE tedavisinin 19 yıla kadar etkili olabildiği gösterilmiştir. Daha önce herhangi bir nedenle koruyucu tedavi almış kişilerde, yeni bir yakın temas öyküsü varsa yeniden koruyucu tedavi önerilir.

### Gebe ve Emziren Anneler LTBE Tedavisi Alabilir mi?

Gebelikte LTBE tedavisi kararı kar/zarar analizine göre karar verilmelidir. Gebe hasta HIV (+) ise, yeni enfekte olmuş ise LTBE taraması yapılmalı ve pozitif çıkarsa İNH ile tedavi verilmeli ve hepatotoksisite açısından yakın izlem yapılmalıdır. Risk taşımayan gebelere LTBE taraması önerilmez. Gebelerde LTBE taraması endike ise TDT ve IGST kullanılabilir.

LTBE tedavisi için İNH tedavisi alan anne bebeğini emzirebilir. Gebelik ve emzirme döneminde artmış tüketim nedeniyle İNH'a bağlı periferik nöropati gelişebileceğinden, bu yan etkiyi önlemek için mutlaka B6 ilave edilmelidir.

### Önceden TB Tedavisi Almış Kişiler

Önceden yeterli TB tedavisi almış kişilere tekrar LTBE tedavisi tekrar uygulanmaz. Ancak alınan anti TB tedavi yetersiz ise (dozu, süresi, hasta uyumu vb.) veya yeterli tedavi alınmış bile olsa, sonradan kazanılan bir HIV pozitiflik durumunda ya da yüksek riskli konakçıda yeni bir temas söz konusu ise tekrar LTBE tedavisi verilmesi gerekebilir.

### KAYNAKLAR

1. WHO G. *Global tuberculosis report 2020*. Glob Tuberc Rep. 2020.
2. Migliori GB, Wu SJ, Matteelli A, et al. *Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection*. Int J Tuberc Lung Dis. 2022 Mar 1;26(3):190-205.
3. Jeremiah C, Petersen E, Nantanda R, et al. *The WHO Global Tuberculosis 2021 Report – not so good news and turning the tide back to End TB*. International Journal of Infectious Diseases. 2022 2022/03/20/.
4. Sağlık Bakanlığı. *T. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi*. Ankara, 2019. 2019.
5. Comstock GW. *How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults?*[Counterpoint]. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 1999;3(10):847-850.
6. Horsburgh Jr CR. *Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States*. New England journal of medicine. 2004;350(20):2060-2067.
7. Organization WH. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. World Health Organization; 2018.
8. Khabibullina NF, Kutuzova DM, Burmistrova IA, et al. *The Biological and Clinical Aspects of a Latent Tuberculosis Infection*. Trop Med Infect Dis. 2022 Mar 8;7(3).
9. Campbell JR, Krot J, Elwood K, et al. *A Systematic Review on TST and IGRA Tests Used for Diagnosis of LTBI in Immigrants*. Molecular Diagnosis & Therapy. 2015 2015/02/01;19(1):9-24.
10. Sollai S, Galli L, de Martino M, et al. *Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: A 2013 update*. BMC Infectious Diseases. 2014 2014/01/08;14(1):S6.
11. Uptodate. Erişim tarihi: 20.05.2022. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults?search=treatment-of-latent-tuberculosis-infection&source=search\\_result&selectedTitle=2~123&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults?search=treatment-of-latent-tuberculosis-infection&source=search_result&selectedTitle=2~123&usage_type=default&display_rank=2)
12. Uptodate. Erişim tarihi: 20.05.2022. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-uninfected-nonpregnant-adults?search=treatment-of-latent-tuberculosis-infection&source=search\\_result&selectedTitle=1~123&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-uninfected-nonpregnant-adults?search=treatment-of-latent-tuberculosis-infection&source=search_result&selectedTitle=1~123&usage_type=default&display_rank=1)



**Doç. Dr. Selvi AŞKAR**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

# Malignite Hastalarında Pulmoner Emboli Tedavisi

## GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE) akut kardiyovasküler bir sendrom olan venöz tromboembolinin klinik sunumlarından bir tanesidir. Birçok olguda pulmoner emboli venöz tromboembolinin bir diğer klinik sunumu olan derin ven trombozunun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Yıllık ortalama venöz tromboemboli insidansı yaklaşık 1/1000 olmakla birlikte kardiyovasküler hastalık nedeni ölümler içerisinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1). Venöz tromboemboli patogenizde %80'nin üzerinde kazanılmış ve/veya kalıtsal faktörler vardır. Damar endotel hasarı, venöz staz ve hiperkoagülabiliteden oluşan virchow triadı bu risk faktörlerini oluşturan nedenler olarak tanımlanmaktadır.

Malignite venöz trombo emboli oluşturan kazanılmış risk faktörlerinden bir tanesidir. Kanser hastalarında malignitenin kendisi, venöz staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabiliteye yol açarak tromboza yatkınlık oluşturmaktadır. Kanser hastalarında pulmoner emboli riskini artıran durumlar kanserle ilişkili, tedavi ile ilişkili ve hasta ile ilişkili risk faktörleri olarak sıralanabilir (Tablo 1). Kanserli hastalarda normal topluma göre

**Tablo 1. Kanser hastalarında VTE için klinik risk faktörleri.**

<b>Kanser ile ilişkili faktörler</b>	Kanser odağı (sırasıyla) beyin, pankreas, böbrek, mide, akciğer, jinekolojik, lenfoma, miyelom
	İleri Kanser evresi
	Kanser teşhisinden sonraki ilk dönem
	Histoloji (adenokarsinom yüksek risk)
<b>Tedavi ile ilişkili faktörler</b>	Majör cerrahi
	Hastane yatış öyküsü
	Kemoterapi, hormonal tedavi, antianjiyogenik ajanlar (talidomide, lenalidomide, bevacizumap), bağışıklığı baskılayıcı ajanlar
	Eritropoezi uyarıcı ajanlar
	Transfüzyon
	Santral venöz kateteri
<b>Hasta ile ilgili faktörler</b>	İleri yaş
	Kadın cinsiyet
	Siyah ırk
	Ek hastalıklar (obesite, böbrek hastalıkları, akciğer hastalıkları, arteriyel tromboembolizm)
	Kalıtsal protromotik mutasyonlar (Faktör V leiden mutasyonu, protrombotik gen mutasyonu)
	VTE öyküsü
	Düşük fonksiyonel sınıf
<b>Biyokimyasal parametreler</b>	Kemoterapi öncesi platelet sayısının $350.000/l >$ ve kan lökosit sayısının $11.000/l >$
	Tümör hücreleri tarafından yüksek miktarda doku faktörü ekspresyonu
	D-Dimer
	Çözünür P- selektin
	C-reactive protein
*2 Nolu kaynaktan izin alınarak uyarlanmıştır.	

pulmoner emboli görülme riski yaklaşık dört kat daha fazla iken, kemoterapi alanlarda ise bu oran altı-yedi kat daha yüksektir (2). Kanser hastalarında Venöz trombo emboli herhangi bir zamanda oluşabileceği gibi, kanser hastasının tanı öncesi ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Özellikle herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik VTE olgularında veya tekrarlayan VTE olgularında, bu olgular kanser açısından daha iyi araştırılmalıdır. Kanserli hastalardaki tüm PE'lerin yaklaşık yarısı kanser evrelemesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi veya rutin takip için yapılan görüntülemelerde tesadüfen tespit edilmektedir. Tanı aldıktan sonraki ilk üç ay pulmoner emboli riskinin en yüksek olduğu dönem olarak bilinse de 15 yıla kadar bu riskin devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (2).

### KANSER HASTALARINDA VTE RİSK MODELLERİ

Hangi kanser hastalarda VTE riski yüksek olduğuna dair bazı risk modelleri geliştirilmiştir. "Khorana Score (KS)", Vienna "Cancer-Associated Thrombosis Score (CAT)", "Prophylaxis Thromboembolic Events Chemotherapy Score (PROTECHT)", "Charité Onkologie Score (CONKO)" bu risk modellerinden en çok kullanılanlarıdır (Tablo 2) (2). Khorana skoru (KS) ayakta kanser hastalarında geliştirilen ilk VTE risk tahmin skorudur. Bu skor 5 değışkene dayanmaktadır. Kanser tipi, hemoglobin, trombosit, beyaz kan hücre sayısı ve vücut kitle indeksini içermektedir (3). Düşük orta ya da yüksek risk belirlenir. Risk tahmin skorlamaları akut tromboemboliyi tanımda yetersiz olmakla birlikte trombofilaksi planlanması gereken hastaların seçimini kolaylaştırmaktadır.

**Tablo 2. Kanser hastalarında VTE risk değerlendirme modelleri.**

	Khorana Score	Vienna CATS Score	PROTECHT Score	CONKO Score
Pankreas ya da mide kanseri (çok yüksek riskli tümörler)	+2	+2	+2	+2
Akciğer, jinekolojik, lenfoma, mesane veya testis (yüksek riskli)	+1	+1	+1	+1
Kemoterapi öncesi Hb < 9 g/dL ya da eritropoetin uyarıcısı ajan kullanıyor olmak	+1	+1	+1	+1
Kemoterapi öncesi beyaz kan hücresi sayısı > 10 <sup>9</sup> /L	+1	+1	+1	+1
Kemoterapi öncesi trombosit sayısının $\geq 350 \times 10^9$ /L	+1	+1	+1	+1
Vücut kitle indeksi > 35 kg/m <sup>2</sup>	+1	+1	+1	-
D-dimer > 1.44 mg/L	-	+1	-	-
P-selectin of > 53.1 ng/L	-	+1	-	-
Platin bazlı veya gemsitabin kemoterapisi	-	-	+1	-
DSÖ performans durumu	-	-	-	+1
Total score: 0= Düşük risk; 1-2= Orta risk; 3= Yüksek risk. * <a href="https://www.mdcalc.com/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients">https://www.mdcalc.com/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients</a> .				

## TROMBOPROFILAKSİ

Malign hastalar trombofilaksi açısından, cerrahi planlanan hastalar, hastanede yatan hastalar ve ayakta takip edilen hastalar olmak üzere üç grup hasta olarak değerlendirilmektedir. "American Society of Clinical Oncology (ASCO)" malignitesi olan ve majör cerrahi gerektiren hastalarda aktif kanaması yoksa ve yüksek kanama riskli bir hasta değilse preoperatif dönemde tüm malignitelerde iki-dört saat önce standart heparin ve iki-dört saat sonrasında sekiz saat ara ile yapılacak şekilde 5000 U standart heparini ya da preoperatif 10-12 saat önce yapılmak üzere 40 µr düşük molekül ağırlıklı heparini (enoksaparin), post operatif dönemde 10-12. Saatte başlamak üzere günde tek doz öneriyor (4). Profilaksi süresine ise vaka bazlı karar verilmelidir. İmmobilizasyon, obesite daha önce geçirilmiş VTE atağı gibi risk faktörleri varsa süre dört haftaya kadar uzatılabilir. Risk faktörü yok ise önerilen süre 7-10 gündür (2). Hastanede yatan malignite hastalarında ise profilaksi ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Hastanede yatan hastalarda Padua tahmin skoru yaygın kullanılmaktadır. Bu skora içerisinde aktif kanser 3 puan almaktadır. Tromboprofilaksi için 4 ve üstü puan yüksek risk kabul edilip hastalara profilaksi başlanmaktadır.

Ayaktan hastalar için belirlenmiş bir profilaksi haritası yoktur. Aynı zamanda hangi kanser türünde profilaksi yapılmalıdır konusu hakkındada bir veri yoktur. ASCO ve "American Society of Hematology (ASH)" kanıt dayalı olmamakla birlikte hastanede yatan hastalarda ek hastalığı olanlarda ve immobil hastalarda tromboprofilaksi önermektedir. Fakat kemoterapi için kısa süreli yatışlarda ya da kemik iliği nakillerinde profilaksi önerilmemektedir (4,5). Post hoc analizler KS'nun hastanede yatan hastalarda trombofilaksi için kullanılabilirliğini önermektedir. Önerilen profilaksi dozları Tablo 3'te yer almaktadır. Profilaksi süresi ile ilgili yapılan "Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization (EXCLAIM)" çalışmasında 10 gün ile karşılaştırıldığında 28 güne uzatılmış profilaksi sürelerinde hastalarda kanama riskinin arttığı gözlenmiştir (6). Ayaktan hastalarda yapılan çalışmalarda (PROTECHT, SAVER-ONCO, PROSPECT-CONCO-004, FRAGEM,.. VS) uzun süreli DMAH ile yapılan profilaksilerde özellikle pankreas kanseri ve multiple myelom hastalarında ciddi kanama riski olmadan VTE riskinde 3-6-12 aylık dönemlerde azalma olduğu gözlenmiştir (2). Yeni oral antikoagülan (YOAK) ile profilaksi yapılan çalışmalarda (CASSINI, AVERT) ise rivoraksabon ve apixaban ile altı aylık dönemde VTE sayısının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (2). Sadece bir çalışmada ise multiple myelom hastalarında aspirin ile trombofilaksinin yararlı olduğu gösterilmiştir (5).

laksi önermektedir. Fakat kemoterapi için kısa süreli yatışlarda ya da kemik iliği nakillerinde profilaksi önerilmemektedir (4,5). Post hoc analizler KS'nun hastanede yatan hastalarda trombofilaksi için kullanılabilirliğini önermektedir. Önerilen profilaksi dozları Tablo 3'te yer almaktadır. Profilaksi süresi ile ilgili yapılan "Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization (EXCLAIM)" çalışmasında 10 gün ile karşılaştırıldığında 28 güne uzatılmış profilaksi sürelerinde hastalarda kanama riskinin arttığı gözlenmiştir (6). Ayaktan hastalarda yapılan çalışmalarda (PROTECHT, SAVER-ONCO, PROSPECT-CONCO-004, FRAGEM,.. VS) uzun süreli DMAH ile yapılan profilaksilerde özellikle pankreas kanseri ve multiple myelom hastalarında ciddi kanama riski olmadan VTE riskinde 3-6-12 aylık dönemlerde azalma olduğu gözlenmiştir (2). Yeni oral antikoagülan (YOAK) ile profilaksi yapılan çalışmalarda (CASSINI, AVERT) ise rivoraksabon ve apixaban ile altı aylık dönemde VTE sayısının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (2). Sadece bir çalışmada ise multiple myelom hastalarında aspirin ile trombofilaksinin yararlı olduğu gösterilmiştir (5).

## TEDAVİ

VTE saptanan kanser hastalarında sağ kalımın azaldığı bilinmektedir (7). Pulmoner embolinin tesadüfen saptanması ya da semptomatik olan bir

Tablo 3. Kanser hastalarında kullanılan antikoagülan ilaçlar ve dozları.		
İlaç Adı	Tedavi Dozu	Profilaksi Dozu
Standart heparin	UFH: 80 IU/kg IV bolus, sonrasında saatte 18 IU/kg; aPTT ye göre doz ayarı yapılır. Beş günden fazla önerilmiyor.	Cerrahi hastalarında; UFH: Preoperatif 2-4. saatlerde 5000 U, 5000 U 3x1 Ya da Preoperatif 10-12. saatlerde 5000 U, sonrasında 5000 U/gün 1x1 Yatan hastalarda; UFH: 5000 U 3x1 Uzun süre kullanımda yeri yok
Deltaparin	200 IU/kg 1x1 (ilk bir ay) sonrasında 150 IU/kg 1x1	Cerrahi hastalarda Preoperatif ikinci-dördüncü saatlerde 2500 U, sonrasında 5000 U/gün Ya da Preoperatif 10-12. saatlerde 5000 U, sonrasında 5000 U/gün Yatan hastalarda 5000 IU/gün
Tinzaparin	175 IU/kg 1x1	Yarı doz öneriliyor
Enoksaparin	1 mg/kg 2x1 Ya da 1.5 mg/kg 1x1	Cerrahi hastalarda Preoperatif 2-4. saatlerde 20 mg, sonrasında 40 mg/gün ya da Preoperatif 10-12. saatlerde 40 mg, sonrasında 40 mg/gün Yatan hastalarda 40 mg/gün
Fondaparinux	< 50 kg 5 mg 1x1; 50-100 kg 7.5 mg 1x1; > 100 kg 10 mg 1x1	Cerrahi hastalarda Başlangıç günde bir kez 2.5 mg, postoperatif altı-sekiz saat ara ile Yatan hastalarda FDA onayı yok
Warfarin	INR: 2-3 arasında olacak şekilde doz ayarlanır. Bu aralık sağlanan kadar DMAH ya da UH ile devam edilir.	Kullanımı yok
Apiksaban	Yedi gün 10 µr 2x1 sonrasında 5 µr 2x1	2.5 µr 2x1
Rivaroxaban	Üç hafta 15 µr 2x1 sonrasında 20 µr 1x1	10 mg 1x1
Edoxaban	En az beş gün DMAH kullanımı sonrası 60 µr 1x1	Kullanımı yok

hastada saptanması tedavi yönetimi konusunda tartışmalara yol açmıştır. 2019 ESC Klavuzunda tesadüfen emboli saptanan malign hastalarda eğer emboli segmentel ya da proksimal arterlerde ise ya da multiple subsegmenter ise ya da derin ven trombozunun (DVT) eşlik ettiği subsegmenter bir emboli ise tedavi yönetiminin semptomatik emboli saptanan hastalarla aynı olması gerektiği bildirilmiştir (IIa/B) (8). Son zamanlarda farklı tedavi seçenekleri olsa da bu hastalarda uzun yıllar uygulanan tedavi şekli oral vitamin K

antagonistleri (VKA) olmuştur. Düşük molekül ağırlıklı heparinler, yeni oral antikoagülanlar tedavi için kullanılan diğer seçeneklerdir (Tablo 3). VTE saptanan hastada ilk aşamada tüm pulmoner emboli hastalarında olduğu gibi öncelikle hastanın bir aylık mortalite riski belirlenir. Hemodinamisi stabil olmayan, yüksek mortalite riskli hastalarda trombolitik tedavi ön plan da düşünülmeli, hemodinamisi stabil olan diğer risk gruplarında ise hastanın pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI), sağ ventrikül fonksiyonları ve kardiyak biyobelirteçler dikkate alınarak akut dönemde ve sonraki dönemde tedavi planı oluşturu-



rulmalıdır (8). Bu süreç bilinen pulmoner emboli hastalarından farklı değildir. Malignite PESI kriterlerinden bir tanesidir. Bu yüzden malign hastalar mortalitesi düşük riskli hastalar olarak değerlendirilmezler. Bu nedenle emboli saptanan hastaların akut dönemde (7-10 günlük dönem) hastanede yatarak izlenmesi gerekirse de COMMAND-VTE registry sinde malignite dışında şiddet indexi Parametresi olmayan hastaların düşük riskli kabul edilebileceği mortalite riskinin takiplerde kanser olmayan düşük riskli hasta grubuyla benzer olacağı gösterilmiştir (1). Hemodinamisi stabil olmayan yüksek mortalite riskli hastalarda trombolitik tedavi ile ilgili çalışmalar mevcut ise de bu hastalarda kanama riskinin fazla olması tedavi kararında endişeler oluşturmaktadır. Uluslararası veri tabanlarından yapılan değerlendirmelerde trombolitik tedavi alan malign hastalarda diğer pulmoner emboli gruplarına göre özellikle metastatik kanserlerde sebreovasküler olayların ve ölümlerin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (1). Hemodinamisi normal olan hasta gruplarında ise akut dönemde parenteral tedaviler ön planda olmak üzere DMAH'ler önerilmektedir (8). Vitamin K antagonist planlanan hastalar INR aralığı 2-3 olana kadar DMAH kullanılmalıdır. CLOT çalışmasında deltaparin, CATCH çalışmasında tinzaparin ile VKA nin karşılaştırıldığı çalışmalarda altı aylık dönemde kanama açısından gruplar arasında fark olmamakla birlikte deltaparin grubunda VKA'ne göre tekrarlayan emboli oranının daha az olduğu tinzaparin grubunda ise VKA ile aynı oranda tekrarlayan emboli ile karşılaşmıştır (2). Klavuzlar CLOT çalışmasında dikkate alarak malign hastalarda DMAH tedavisinin tercih edilebileceğini önermektedir (8). 2019 ESC klavuzunda ilk altı ay düşük molekül ağırlıklı heparinlerin VKA'ne tercih edilebileceği tavsiye sınıfı IIa, kanıt düzeyi A seviyesinde önerilmektedir (8). Fakat bu ilaçların subkutan kullanılıyor olması, hasta uyumunun zor olması, maliyetinin yüksek olması, böbrek yetmezliği hastalarında kısıtlılığı olması ilaç kullanımını zorlamaktadır. Bu yüzden dünyada hala VKA yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yeni oral antikoagülanların ise uzun zamandır malignite hastalarında etkinliği ve güvenliği ile ilgili çalışmalar yapılıyordu. HOKUSAI-VTE çalışmasında edoxaban ile (beş gün DMAH tedavisi sonrası 60 µr 1x1) deltaparinin (200 IU/kg bir ay 1x1, sonrasında 150 IU/kg 1x1) karşılaştırıldığı çalışmada 6-12 ay izlem süresince tekrarlayan VTE oranlarında bir fark saptanmamıştır (9). Fakat özellikle gastrointestinal sistem (GIS) malignitelerinde majör kanama ile karşılaşıldı. 2019 ESC klavuzu GIS malignitesi olmayan kanser hastalarında edoksaban düşünülebileceğini tavsiye sınıfı IIa ve kanıt düzeyi B seviyesinde önermektedir (8). Yine SELECT-D çalışmasında rivaroxaban (üç hafta 15 µr 2x1 sonrasında 20 mg 1x1)

ile deltaparin (200 IU/kg bir ay 1x1, sonrasında 150 IU/kg 1x1) karşılaştırıldığı çalışmada altı aylık dönemde tekrarlayan VTE deltaparin grubuna göre daha az olmasına rağmen yine GIS malignitelerinde majör kanama oranının daha yüksek olduğu görüldü (10). 2019 ESC klavuzu GIS malignitesi olmayan kanser hastalarında rivaroxaban düşünülebileceğini tavsiye sınıfı IIa ve kanıt düzeyi C seviyesinde önermektedir (8). Caravaggio çalışmasında ise VTE tanısı alan büyük bir grupta apixaban (ilk yedi gün günde iki defa 10 µr ve sonrasında günde iki defa 5 µr) ve dalteparin (ilk bir ay günde bir defa 200 IU/kg sonra günde bir defa 150 IU/kg) olmak üzere iki grup karşılaştırıldı (11). Bu hastaların büyük çoğunluğunu kolorektal kanserler ve akciğer kanseri oluşturmaktaydı. Tekrarlayan emboli oranları apixaban grubunda daha az olarak saptandı. Kanama açısından ise iki grup arasında fark görülmedi.

ASCO klavuzları DMAH, edoxasaban ve rivaroksabanın en az altı ay tedavide VKA'ne tercih edilebileceğini söylüyor. Fakat gastrointestinal ve genitoüriner sistem malignitelerinde majör kanama risklerinden dolayı YOAK'ı önermiyor. YOAK'ların ilaç ilaç etkileşimlerinde olması bazı hasta gruplarında kullanımını kısıtlamaktadır. ASCO bu durumda göz önünde bulundurulmasını öneriyor (4).

### TEDAVİ SÜRESİ

2019 ESC Pulmoner Emboli klavuzunda tavsiye edilen tedavi süresi DMAH ve VKA için altı ay olmakla birlikte kanser tedavi edilememiş veya aktif ise, kanser tedavileri devam ediyor ise ya da daha önceden VTE geçirilmiş ise VTE tekrarlama riski yüksek olacağından kanama riski değerlendirilerek uzatılmış tedavi düşünülmelidir (IIa/C) (8). DALTECAN ve TİCAT çalışmalarında deltaparin ve tinzaparin ile uzatılmış tedavilerin VTE tekrarlama oranlarını azalttığı gösterilmiştir (2). ASCO VTE hastalarında zarar oranı gözetilerek uzatılmış tedavi önermektedir (4).

### ÖZEL DURUMLAR

Kanser hastalarında ne yazık ki tedaviye rağmen gelişen VTE odaklarına rastlanmaktadır. Bu hastaların tedaviye uyumsuzluğu, hastalığın progresyonu, hekimlerin kanama riskinden dolayı eksik doz antikoagülan uygulaması ya da ilaca bağlı trombositopeni durumları bunun ne-

deni olabilir. Bu hastalarda yaklaşımla ilgi kısıtlı veri olmakla birlikte günlük pratikte DMAH içermeyen rejimlerde DMAH'a geçilmesi. DMAH içeren rejimlerde ise mevcut dozunun %25 oranında artırılması önerilmektedir. Bu hastalarda son seçenek olarak kalıcı ya da geçici vena kava inferior filtreleri düşünülebilir (12).

Antikoagülasyon tedavinin kanama oluşturacağı bazı durumlar malign hastalarda tedavi konusunda karışıklılıklara sebep olmaktadır. Bunlardan bir tanesi çok sık görülen trombositopenidir. Otuz günden uzun süren trombositopenilerde VTE riskinin dört kat arttığı bilinmektedir. Akut faz olarak değerlendirilen ilk 30 günde de VTE riski mevcuttur (2). Hematolojik malignitelerde bu sık karşılaşılan bir durumdur. Bu hastalarda antikoagülan olarak DMAH önerilmektedir. Platelet sayısı < 100.000/mL trombositopeni olarak kabul edilir. Platelet sayısı 50.000/mL altında olduğu zaman kanama riskinden bahsedilir. Bu yüzden trombositopeni olsa dahi platelet sayısı 50.000/mL üzerinde ise tam doz antikoagülan önerilmektedir. Platelet sayısı 25.000/mL ile 50.000/mL arasında ise ilaç dozu %50 azaltıl-

malı ya da profilaktik doz verilmelidir. Hastalara platelet sayısı 40.000/mL üzerinde olacak şekilde platelet verilmelidir. Platelet sayısı 25.000/mL'nin altında ise antikoagülasyon durdurulmalıdır. Fakat hastanın emboli riski yüksek ise 10.000/mL üzerinde profilaktik doz öneren rejimlerde mevcuttur. Bu konu ile ilgili kanıtlar ne yazık ki zayıftır.

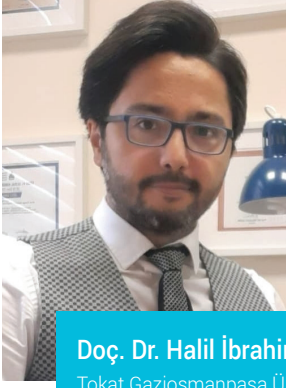
Intrakraniyel tümör ya da metastazlarda antikoagülan tedavi konusunda çekişenlik oluşturmaktadır. ASCO bu hastalarda hasta bazlı tedavi seçimi önermektedir. Tam doz DMAH'lerle yapılan çalışmalarda intrakraniyel kanama oranının kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüşse de bu hasta gruplarında profilaktik doz öneren rejimlerde mevcuttur (13).

### SONUÇ

Malign hastalarda bilinen bir VTE riski mevcuttur. Bu hastaların tedavi ve profilaksisinde kişisel yaklaşımlar ön planda olmalıdır. Kanserin tipi, progresyonu, alınan tedaviler, ilaç-ilaç etkileşimleri, hasta uyumu gibi birçok faktör dikkate alınarak uygun dozda, uygun sürede tedaviler planlanmalıdır. Çok geniş bir yelpazesi bulunan kanser hastalarının profilaksi ve tedavi programları yapılan çalışmalar ile zaman içerisinde olgunlaşacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Lubetsky, A. Pulmonary Embolism in Cancer Patients: A Review. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ* 2022; 24:179-82.
2. Gervaso, L., Dave, H., & Khorana, A. A. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC: CardioOncology* 2021; 3(2): 173-190.
3. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
4. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38: 496-520.
5. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927-74.
6. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Pharm D, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
7. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi, E, Simioni, P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
9. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism (Hokusai-VTE) *N Engl J Med* 2013;369:1406-15
10. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.
11. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.
12. Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, Noble S, Lee AY. Subcommittee on Haemostasis and malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013;11:1760-5.
13. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, Coletti E, Neuberger D, Weber G, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood* 2015;126:494-9.



**Doç. Dr. Halil İbrahim YAKAR**

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

# Uzamış Covid'in Akciğere Etkileri

## GİRİŞ

COVID-19 (Coronaviruse Disease- 2019) salgını, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen pnömoni raporlanması ile başladı. 11 Mart 2020 tarihinde tüm Dünya'ya yayıldığı için pandemi olarak tanımlanmıştır (1). Nisan 2022 itibariyle WHO verilerine göre 6 milyondan fazla insanın ölmesine ve yaklaşık 492 milyon insanın enfekte olmasına yol açtı (2). Geçen zaman içerisinde COVID-19 geçiren hastalarda da birçok semptomun uzun süre devam etmesi veya kalıcı hale geldiği gösterildi. Bu durum "Long COVID Sendromu" (Uzamış COVID) ya da "Post-COVID Sendromu" tanımının doğmasına neden oldu. Son zamanlarda Amerikan Sağlık Enstitüsü (NIH) uzamış COVID-19 için farklı tanımlar yerine konsensüs olarak "Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection" (PASC) tanımını da önermiştir (3).

## UZAMIŞ COVID EPİDEMİYOLOJİ

Uzamış COVID'in ortak ve spesifik bir tanımının olmaması nedeniyle gerçek insidansını ve prevalansını bilmek zordur. Çalışmalarda farklı bulgular raporlanmıştır. Hatta çalışmalarda

uzamış COVID gelişimi, hastalığın ciddiyetine ve COVID ile ilgili semptomların süresine bağlı olmayabileceği de raporlanmıştır (4). Uzamış COVID'in başlangıcı, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatıştan bağımsız olmakla birlikte, hastanede yatarak tedavi gören hastalarda uzamış COVID daha fazla görülmektedir. İngiltere ulusal verilerine göre COVID'i evde geçiren her beş hastadan birinin tanıdan beş hafta sonra uzun süreli COVID ile uyumlu semptomlar (örneğin; halsizlik, öksürük, baş ağrısı vs.) gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, kadın/erkek oranı sırasıyla %23.6 ve %20.7 bulunmuştur. Yaş aralığına bakıldığında en fazla semptom gösteren yaş aralığı sırasıyla 35-49 yaş ve 50-69 yaş aralığı bulunmuştur (sırasıyla %26.8 ve %26.1) (5). Hindistan'da 1234 hastada yapılan prospektif çalışmada, COVID sonrası dönemde hastaların 272'sinde (%22) semptomların olduğu ve bu hastaların ise yaklaşık yarısında da (122/272) semptomların COVID sonrası dönemde yeni başladığı bildirilmiştir (6).

### UZAMIŞ COVID PATOFİZYOLOJİSİ

COVID-19'un patofizyolojisi araştırılmış ve tanımlanmıştır, ancak akut süreçten sonra semptomların devam etmesine yol açan kesin nedenler henüz ortaya konmamıştır. Uzamış COVID'in semptomları ile ilgili bazı olası nedenler:

- Akut enfeksiyon fazında ve inflamatuvar fazda hastalığın ağır inflamasyonla seyretmesi,
- Kronik inflamasyon veya otoantikör oluşumunun kalıcılığı,
- Akut fazda ve inflamatuvar fazda verilen tedavilere bağlı ilaç yan etkileri,
- COVID-19 hastalığının kendisinin, komorbiditelerin ve tedavilerin komplikasyonları,
- COVID-19 sonrası virüsle yeniden temas ile gelişen reinfeksiyon durumu,
- Uzun süre hastane yatışına ve yoğun immun-supresiflere bağlı gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar,
- Kondisyonsuzluk, kas gücü kaybı, travma sonrası stres gibi psikolojik sorunlar olarak düşünülmektedir (Tablo 1) (Şekil 1). COVID-19'un sosyal ve finansal etkisi gibi durumların da uzamış COVID semptomlarına

**Tablo 1. Uzamış COVID'in oluşumuna katkıda bulunan olası nedenler.**

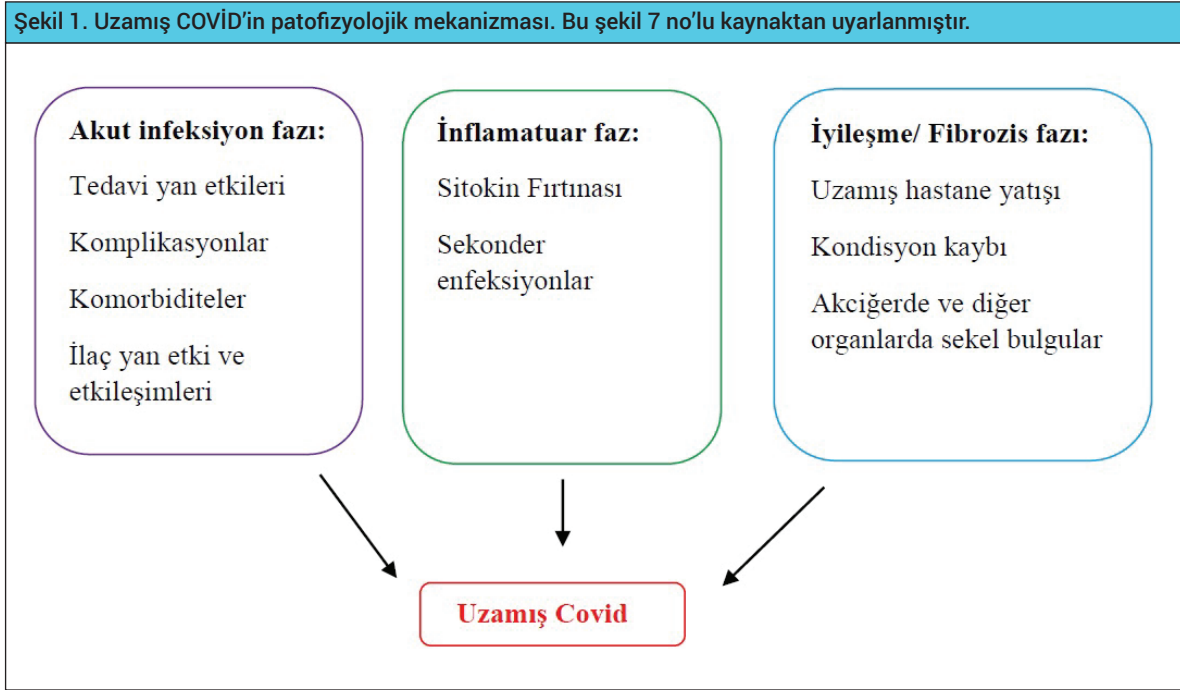
• Akut ve inflamatuvar fazda hastalığın ağır inflamasyonla seyretmesi,
• Kronik inflamasyon ve/veya otoantikör oluşumunun kalıcılığı,
• Akut ve inflamatuvar fazda verilen tedavilere bağlı ilaç yan etkileri,
• COVID-19 hastalığının kendisinin, komorbiditelerin ve tedavilerin komplikasyonları,
• COVID-19 sonrası virüsle yeniden temas ile gelişen reinfeksiyon durumu,
• Uzun süre hastane yatışına bağlı gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar,
• Yoğun immünsüpresiflere bağlı gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar,
• Kondisyonsuzluk, kas gücü kaybı, kaşeksi
• Travma sonrası stres bozukluğu ve nörolojik tutulumla bağlı psikolojik sorunlar

katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (7-11). Kalıcı olarak yükselmiş inflamatuvar belirteçler, inflamasyonun kronik kalıcılığını göstermekte önemli rol oynamaktadır (7).

### UZAMIŞ COVID'E BAĞLI GELİŞEN SEMPTOMLAR

Uzamış COVID hastalarında hem konstitüsyonel hem de solunumsal semptomlar sık görülmektedir. Konstitüsyonel semptomlardan en yaygın semptom şiddetli yorgunluktur. Bununla birlikte servikal ve aksiller LAP, baş ağrısı, miyalji ve artromiyalji, boğaz ağrısı, ses kısıklığı gibi diğer belirtiler de sık görülmektedir. Sudre ve ark., tanı başlangıcından dört hafta sonra %13.3 oranında semptomların devam ettiğini, sekiz hafta sonra ise %4.5 oranında semptomların devam ettiğini bildirmişlerdir (12). Towsend ve ark, tanıdan 10 hafta sonra bile semptomların %52.3 hastada devam ettiğini bildirmişlerdir (13). Farklı çalışmalarda COVID-19 nedeniyle kliniğe veya yoğun bakıma yatırılan hastalarda, taburcu olduktan sonraki 60 gün boyunca semptomların %32-87 arasında değişen oranda devam ettiği bildirilmiştir (14-16). Semptomların ne oranda görüldüğü, çalışmaların metodolojisine göre de farklılık gösterebilmektedir. Raman ve ark, uzamış COVID hastalarında yorgunluk şiddet ölçeğini kullanarak yaptıkları çalışmada, %55 oranında yorgunluk şikâyeti olduğunu bildirmiştir (17). Raveendran ve ark.'nın yaptığı çalışmada en sık semptomlar yorgunluk (%53,1), yaşam kalitesinin kötüleşmesi (%44.1), dispne (%43.4), eklem ağrısı (%27.3) ve göğüs ağrısı (%21.7) bulunmuştur. Diğer yaygın semptomlar ise deri döküntüleri, saç dökülmesi, çarpıntı,

Şekil 1. Uzamış COVID'in patofizyolojik mekanizması. Bu şekil 7 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.



koku ve tat kaybı, anoreksi, karın ağrısı ve ishal olarak gösterilmiştir (7). Carfi ve ark.'nın uzamış COVID semptomlarını değerlendirdiği çalışmada sıklık sırasına göre en sık tanımlanan semptomlar halsizlik (%53.1), dispne (%43.4), artralji (%27.3) ve göğüs ağrısı (%21.7) olarak bildirilmiştir (15). Naik ve ark.'nın yaptığı çalışmada COVID sonrası dönemdeki en sık semptomların sırasıyla myalji ve dispne olduğu raporlanmıştır (sırasıyla %4.4 ve %3.4) (6). İspanya'da yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada hastaneden taburculuktan ortalama 11.2 ay sonra hastaların semptomları değerlendirildiğinde, sadece 367 kişide (%18.8) COVID-19 sonrası herhangi bir solunum yolu semptomu kalmadığı, geri kalan tüm hastalarda en az bir semptomun devam ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada taburculuktan yaklaşık bir yıl sonra bile hala, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve yorgunluk semptomlarının sırasıyla %2.5, %6.5, %23.3 ve %61.2 oranında devam ettiği bildirilmiştir (18).

Uzamış COVID'e bağlı solunumsal semptomlar özellikle yoğun bakım ünitesinde tedavi görmüş olan hastalarda çok sık görülmektedir. Weerahandi ve ark. mekanik ventilasyon uygulanan hastaların taburculuğu sonrasında yaptıkları anket çalışmasında %74,3'ünde hala belirgin solunumsal semptomun devam ettiğini gözlemlemişlerdir (19). Yoğun bakım hastalarında mekanik ventilasyona bağlı barotrauma ve oksijen toksisitesine bağlı gelişen pulmoner fibrozis sekellerinin de solunumsal semptomların devamına neden olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca, pediatrik popülasyonda da uzamış COVID sendromu gelişebilir. Çocuklarda COVID-19 hastalığı tanısından 4 ila 20 hafta sonra dahi %4 ila %66 arasında semptomların devam ettiği gösterilmiş (20). Sonuç olarak, hastaneye yatırılan ve yatırılmayan COVID-19 hastalarında uzamış COVID'den etkilenen popülasyonu tahmin etmek oldukça çok zordur. Yapılan çalışmalara dahil olan hastalardaki tanım farklılıkları, zamanlama ve takip türü açısından çalışmaların sonuçları oldukça heterojendir.

Araştırmacılar, COVID-19 ağır geçirenlerde travma sonrası stres bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, bilişsel gerilemenin kötüleşmesi ve uyku bozukluğu olduğunu da göstermişlerdir. Baş ağrısı, vertigo, tremor, Guillain Barré sendromuna bağlı parestezi gibi diğer semptomlar da tanımlanmıştır (21). Kardiyolojik açıdan ise uzamış COVID'de görülen en sık bulgu postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS)'dur. POTS, ortostatik hipotansiyon olmaksızın ayakta durma veya dik eğilme ile 5-10 dakika içinde kalp hızının dakikada > 30 atım artmasıyla teşhis edilen, altı ay veya daha uzun süren otonomik bir hastalıktır (22). COVID-19'a bağlı gelişen diğer kardiyovasküler hastalıklar ise miyokard enfarktüsü, miyokardit, perikardit, kalp yetmezliği ve venöz tromboembolizmdir.



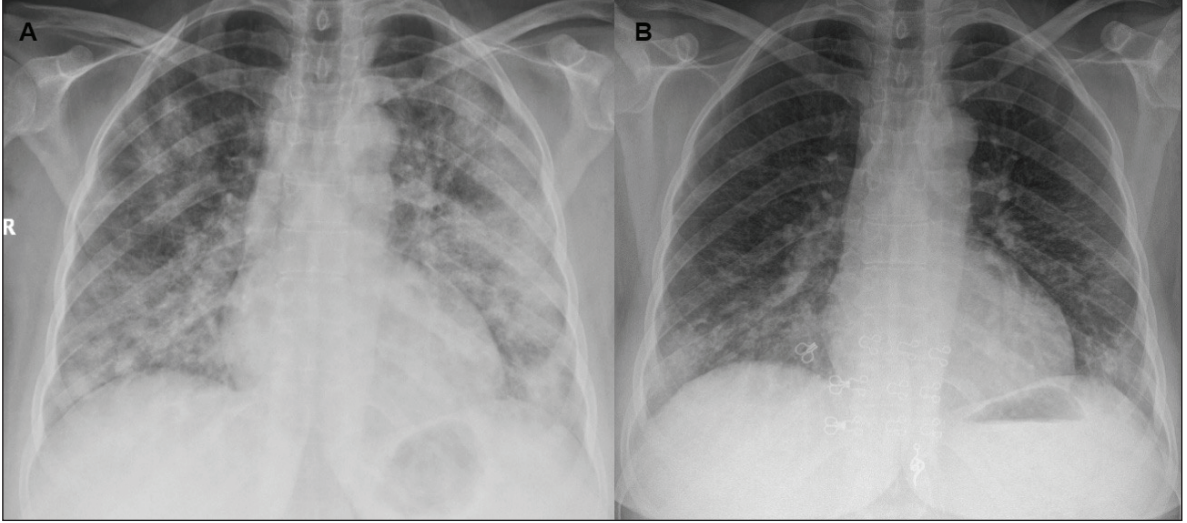
### UZAMIŞ COVID AKCİĞER RADYOLOJİSİ

Hava bronkogramı, buzlu cam opasitesi (GGO), konsolidasyon, halo işareti (konsolidasyon çevresinde buzlu cam görünümü), ters halo işareti (santrali buzlu cam ve periferinde halkasal tarzda konsolidasyon), kaldırım taşı manzarası, vasküler genişleme, plevral efüzyon gibi radyolojik görünüm, covid-19'un daha çok aktif enfeksiyon döneminde görülse de uzamış COVID döneminde de görülebilmektedir. Ayrıca, radyolojik olarak akciğer nodüller, kavite, perilobüler opasiteler ve interlobüler septal kalınlaşmalar, bronş duvarında fibroz doku proliferasyonuna bağlı bronşiyal dilatasyon, hava kabarcığı (air-bubble), lineer uzanımlı fibrotik çizgilenme-

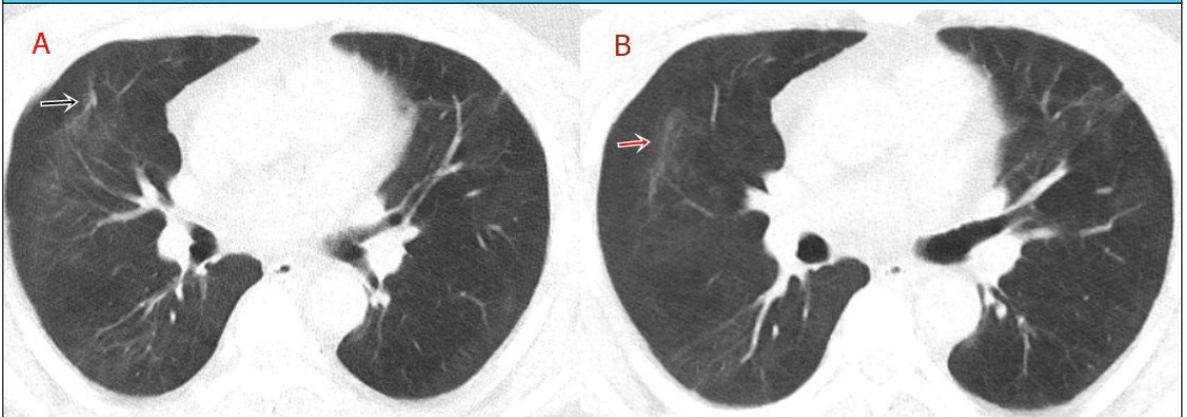
ler şeklinde subplevral, parankimal bantlar ve traksiyon bronşiektazileri ve plevral kalınlaşmalar da izlenebilmektedir (Resim 1-4) (23).

Radyolojik infiltrasyonların bir kısmı takipte azalma eğilimi göstermektedir, ancak ne kadarının kalıcı olduğu ya da sekel bırakacağını belirlemek için araştırmalar devam etmektedir. Han ve ark.'nın şiddetli COVID-19 pnömonisinden sağ kalan 114 hastada yaptığı prospektif çalışmada, hastaların akciğer bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde pulmoner sekelleri ileriye dönük olarak değerlendirmek için ortalama altı ay sonraki akciğer BT'leri, başlangıç BT ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Altı ay sonra çekilen kontrol BT'de, 114 katılımcının 40'ında (%35) fibrotik benzeri değişiklikler gözlemlenirken (traksiyon bronşiektazisi, parankimal

**Resim 1.** Otuzaltı yaş gebe kadın hasta, sekiz gün yoğun bakım ve altı gün servis yatışı sonrası taburcu oldu. A. COVID-19 enfeksiyonunun sekizinci günde yoğun bakımda çekilen PA grafide bilateral üst orta alt zonlarda yaygın konsolidasyonla karakterize görünüm. B. Taburculuktan bir ay sonra çekilen kontrol akciğer PA grafisinde yaygın konsolidasyon regrese olmuş, bazalarda sekel fibrotik izler mevcut.

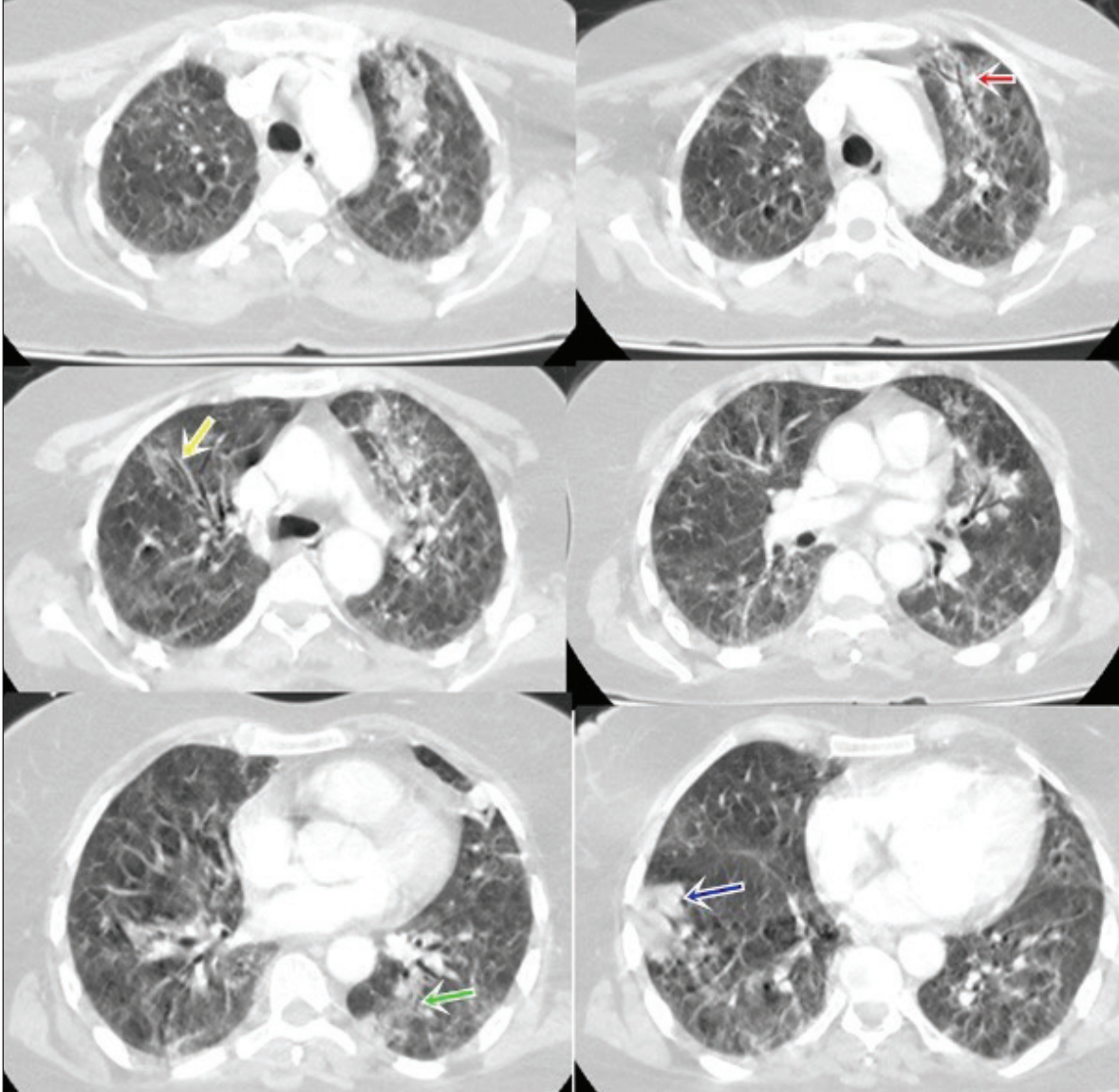


**Resim 2A,B.** Kırkdört yaş erkek hasta, Covid-19 enfeksiyonu sonrası onuncu ayda çekilen akciğer BT'de sağ akciğerde parankimal bant izlenmektedir.





**Resim 3.** Elliiki yaş kadın hasta, 10 gün yoğun bakımda yatış sonrası üçüncü ayda çekilen kontrol akciğer BT'de sol üst lobda içerisinde bronşial dilatasyon içeren konsolide alan (kırmızı ok), sol akciğer alt lobda buzlu cam dansitesinde infiltrasyon (yeşil ok), sağ akciğer üst lobda bronş kenarında vasküler genişleme (sarı ok) içeren buzlu cam dansitesinde infiltrasyon, sağ akciğer alt lob subplevral alanda konsolidasyon (mavi ok) izlenmektedir.



bantlar ve/veya bal peteği görünümü), geri kalan 74 katılımcıda (%65) ya tam regresyon (114'ün 43'ü, 38 %) veya rezidüe buzlu cam opasitesi veya interstisyel kalınlaşma (31/114, %27) görülmüş. Bu sekel değişiklikleri predikte eden parametreler, ileri yaş, ARDS öyküsü, daha uzun hastanede kalış süresi, taşikardi, noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve başlangıç BT'de yaygın infiltrasyon skoru olduğu bildirilmiştir (24).

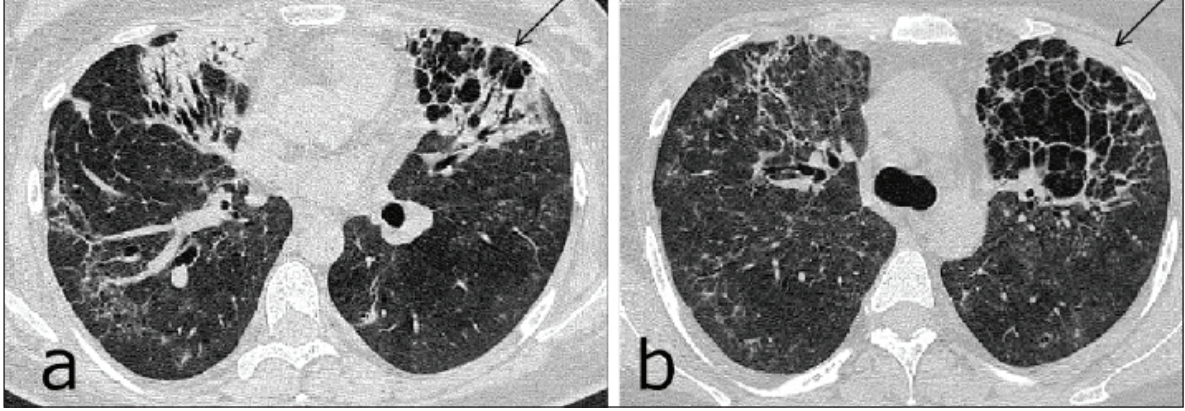
COVID-19 geçiren hastalarda akciğerde belirtilen radyolojik bulgular COVID-19'a spesifik olmayıp birçok başka hastalıkta görülebilmektedir. Ayırıcı tanıda influenza, CMV gibi diğer viral pnömoniler, interstisyel

tutulmuş COVID akciğer tutulumuna yaklaşım ve tedavi tutulum yapan hastalıklar (organize pnömoni, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF), Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), akut ve kronik eozinofilik pnömoni (KEP), hipersensitivite pnömonisi (HP), akciğer ödemi, ilaç toksisitesi gibi hastalıklar yer almaktadır.

#### UZAMIŞ COVID AKCIĞER TUTULUMUNA YAKLAŞIM VE TEDAVİ

COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda yatarak tedavi görenler, ağır pnömoni ile hastanede yatarak tedavi alanlar, yaşlılar ve komorbiditesi olan her hastanın uzamış COVID açısından değerlendiril-

**Resim 4. Otuzüç yaş kadın hasta, Covid-19 sonrası çekilen altıncı ay BT’de sol akciğer üst lobda yaygın bronşiektazi, sağ üst lob anteriorda traksiyon bronşiektazisi ve konsolide alan izlenmektedir.**



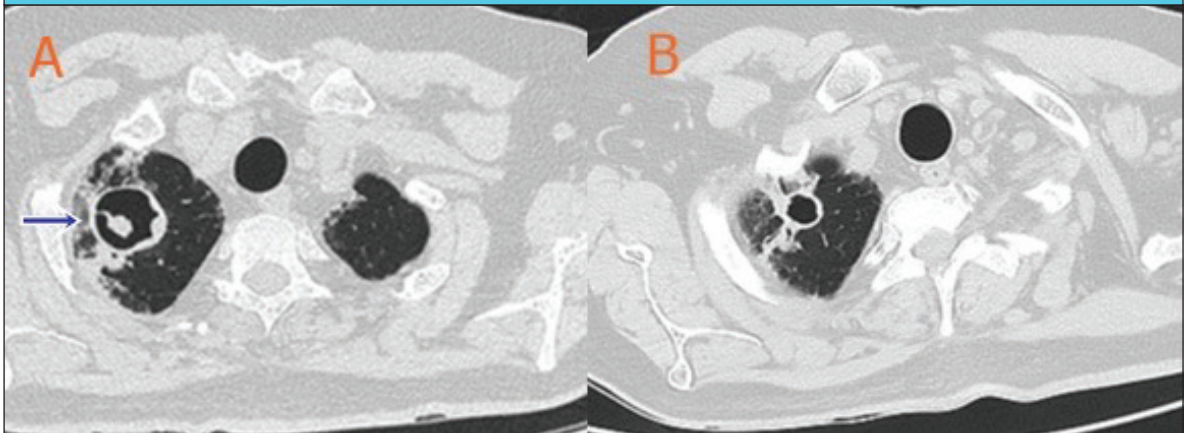
dirilmesi için taburcu olduktan sonra dört-altı hafta içinde kontrol vizite çağırılması önerilmektedir (25). Kalıcı semptom varsa hastaya akciğer görüntülemesi, PE şüphesi varsa akciğer BT anjiyografi, Spirometri (SFT), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), psikiyatrik ve nörobilişsel değerlendirme, ekokardiyogram, elektrokardiyogram (EKG) gibi tetkikler açısından mutlaka değerlendirme önerilmektedir (26). Uzamış COVID hastalarının takibi için Avrupa Solunum Derneği (ERS) optimum tedavi ve takip önerilerini içeren rapor yayınlamıştır (23).

Pulmoner emboli (PE) riski, uzamış COVID hastalarında endotel hasarı, kronik inflamasyon, immobilité gibi nedenlerle oldukça yüksektir. Profilaktif dozda antikoagülasyon uzamış COVID’de önerilmektedir. Ancak PE tanısı alan COVID-19 hastalarında tedaviye bağlı kanama riski de yüksek bulunmuştur. Rodriguez ve ark.’nın PE geçiren COVID-19 hastalarında yaptığı ça-

lışmada 90 günlük takipte majör kanama (%11) oranı oldukça yüksek bulunmuştur (27). Bu nedenle uzamış COVID hastaları, özellikle tedavi dozunda antikoagülasyon tedavisi altındayken kanama açısından yakın takip önerilmektedir.

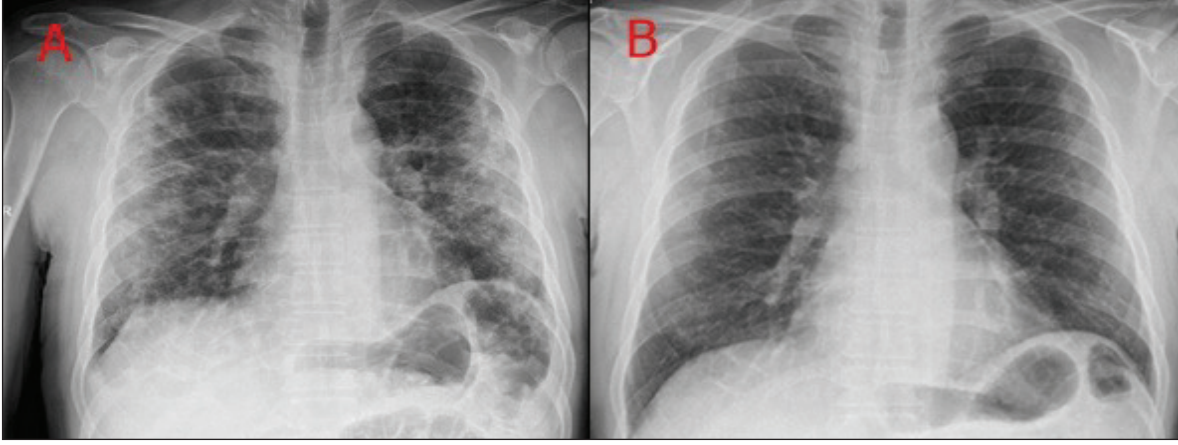
COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçiren hastalarda hem sitokin fırtınasının tedavisinde hem de fibrozis gelişmesinin önlenmesinde steroid tedavisinin oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir (28,29). Steroid’in akciğerde meydana gelen fibrozis benzeri inflamasyonun meydana getirdiği hasarı yüksek oranda geri döndürdüğü gösterilmiştir (Resim 5,6) (30). COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışmada dört aylık takipte steroid tedavisi kontrol gruba göre solunum fonksiyon parametrelerinde anlamlı düzelmeye sağlamıştır (31). Kırkdokuz uzamış COVID hastasının üç ay boyunca takibi ile yapılan çalışmada, hastaların mMRC skorlarında ve radyolojik olarak anlamlı düzelmeye gözlenmiştir (32). Ancak uzamış COVID hastalarında steroid tedavisinin süresi net değildir ve hastaya göre kişisel tedavi dozu ve süresi

**Resim 5. Elliye yedi yaş erkek hasta, COVID-19 sonrası sağ akciğer üst lobda gelişen kavitede mantar topu izlenmektedir. A. Solda bir aylık antifungal tedavi sonrası kavitenin küçüldüğü izlenmektedir B. Bu resim, 30 no’lu kaynaktan alınmıştır.**

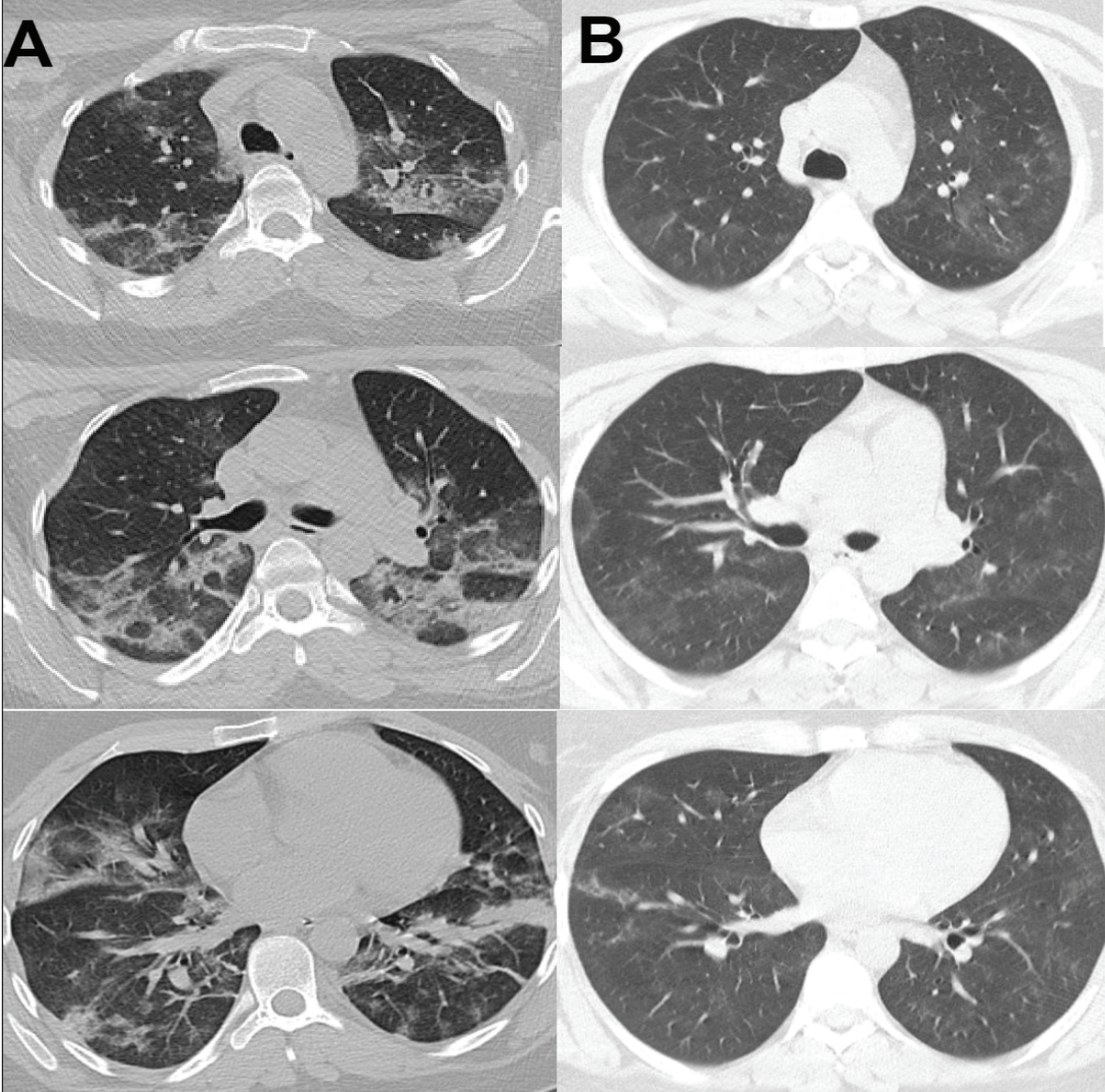




Resim 6. Altmış yaşında erkek hasta, COVID-19 tanısıyla yoğun bakım yatışında çekilen A. ve üç ay sonrasında çekilen kontrol PA grafi B. Kontrol grafide önceki grafide izlenen interstisyel fibrozisin 2.5 ay süren steroid tedavisiyle tama yakın regrese olduğu izlenmektedir.



Resim 7. A. Otuzaltı yaş kadın hasta, COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilirken çekilen BT görüntüsünde tüm akciğer loblarında dağınık konsolide alanlar izlenmektedir. Her iki akciğer alt loblarında ortası buzlu cam, etrafı konsolide alan şeklinde ters halo belirtisi izlenmektedir. B. Kırkbeş günlük steroid tedavisi sonrası çekilen ikinci ay BT görüntüsünde konsolide alanlarının yaygın buzlu cam alanı (GGO)'na evrildiği izlenmektedir.



belirlenmelidir. Uzun süreli steroid tedavisi verilen hastalarda tüberküloz reaktivasyonu açısından dikkatli olunmalı, sekonder bakteriyel infeksiyon, femur başı aseptik nekrozu gibi yan etkiler açısından hastaların yakın takip edilmesi önerilmektedir.

Uzamış COVID hastalarında sistemik inflamasyona bağlı kaslarda sarkopeni ve uzun süreli immobilizasyona bağlı kas gücü kaybı önemli bir sorundur. Ayrıca, bu hastalarda kas kaybı solunum kaslarını da olumsuz etkileyebileceği için tedavide pulmoner rehabilitasyon (PR) oldukça önemlidir. Ayaktan tedavi programına alınan altmış dört uzamış COVID hastasının dahil edildiği bir çalışmada, altı haftalık PR programı ile hastaların, altı dakika yürüme testinde, borg dispne

skalasında, solunum fonksiyon parametrelerinde ve yaşam kalitesi anketinde anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir (33).

### SONUÇ

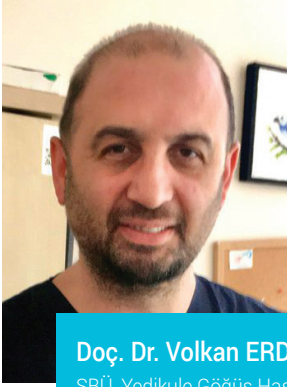
Uzamış COVID, akciğerde farklı radyolojik tutulum paternleri ile karşımıza çıkabilmektedir. Hastaların kontrol vizitlerinde semptomlarına göre akciğer görüntülemesi, SFT, DLCO, EKG, PE şüphesi varsa akciğer BT anjiyografi, psikiyatrik ve nörobilişsel değerlendirme gibi tetkikler açısından mutlaka değerlendirme önerilmektedir. Hastalara bulgularına göre farmakoterapi, komplikasyonların tedavisi, PR gibi farklı tedavi seçenekleri planlanmalı ve kalıcı hasar olmaması için hastalar yakın takip programına alınmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report. 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-March-2020> (Online Erişim 07 Nisan 2022.)
2. World Health Organisation Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, Data last updated: 2020/04/06, 06:14pm CEST, <https://covid19.who.int> (Online Erişim 06 Nisan 2022.)
3. Collins FS. NIH launches new initiative to study "Long COVID." National Institutes of Health. February 23, 2021. Accessed March 30, 2021. <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/nih-launches-new-initiative-study-long-covid>
4. European Observatory on Health Systems and Policies, Selina Rajan, Kamlesh Khunti, Nisreen Alwan, Claire Steves, Nathalie MacDermott, Alisha Morsella, et al. In the wake of the pandemic: preparing for Long COVID. World Health Organization. Regional Office for Europe. 2021; 1997-8073.
5. Office for National Statistics. Updated estimates of the prevalence of long COVID symptoms. Office for National Statistics. 2021; 12788
6. Naik S, Haldar SN, Soneja M, Mundadan NG, Garg P, Mittal A et al. Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India. *Drug Discov Ther.* 2021 Nov 21;15(5):254-260.
7. Raveendran, A.V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(3), 869–875.
8. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, Xu H. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr 21;323(15):1502-1503.
9. Biehl M, Sese D. Post-intensive care syndrome and COVID-19 implications post pandemic. *Cleve Clin J Med.* 2020. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc055.
10. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res.* 2020; 32 (8), 1613-20.
11. G, Favieri F, Tambelli R, Casagrande M. COVID-19 pandemic in the Italian population: validation of a post-traumatic stress disorder questionnaire and prevalence of PTSD symptomatology. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (11), 4151.
12. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the COVID Symptoms Study App. *medRxiv.* 2020; 20214494.
13. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARSCoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020; 15 (11), e0240784.

14. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021; 174 (4), 576-8.
15. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27 (4), 601-
16. Carf A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324 (6), 603-5
17. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, et al. Four-month clinical status of cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021; 325 (15), 1525-34.
18. Fernández-de-Las-Peñas C, Guijarro C, Plaza-Canteli S, Hernández-Barrera V, Torres-Macho J. Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. *Lung.* 2021 Jun;199(3):249-253.
19. Weerahandi H, Hochman KA, Simon E, Blaum C, Chodosh J, Duan E, et al. Postdischarge health status and symptoms in patients with severe COVID-19. *J Gen Intern Med.* 2021; 36 (3), 738-45
20. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescent? *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40 (12), e482-e7
21. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 2021; 49 (6), 1163-86.
22. Shin JY, Shiliang L. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Rev Med Virol.* 2021; e2315.
23. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, et al. European Respiratory Society Statement on Long COVID-19 Follow-Up. *Eur Respir J.* 2022 Feb 10:2102174.
24. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2021 Apr;299(1):E177-86.
25. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020 Nov;75(11):1009-16.
26. Vehar S, Boushra M, Ntiamoah P, Biehl M. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers'. *Cleve Clin J Med.* 2021 May 3;88(5):267-272.
27. Demelo Rodríguez P, Ordieres Ortega L, Ji Z, Toro Cervera J, Miguel Díez J, Álvarez Sala Walther LA, et al. Long term follow up of patients with venous thromboembolism and COVID 19: Analysis of risk factors for death and major bleeding. *Eur J Haematol.* 2021 May;106(5):716-23.
28. Mokra D, Mikolka P, Kosutova P, Mokry J. Corticosteroids in Acute Lung Injury: The Dilemma Continues. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 25;20(19):4765.
29. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704.
30. Chaurasia S, Thimmappa M, Chowdhury S. Case Report: Chronic Cavitary Pulmonary Aspergillosis after COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Nov 24;106(1):105-107.
31. Barros CMSS, Freire RS, Frota E, Rezende Santos AG, Farias MEL, Rodrigues MGA, et al; Metcovid team. Short-Course of Methylprednisolone Improves Respiratory Functional Parameters After 120 Days in Hospitalized COVID-19 Patients (Metcovid Trial): A Randomized Clinical Trial. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 30;8:758405
32. Goel N, Goyal N, Nagaraja R, Kumar R. Systemic corticosteroids for management of 'long-COVID': An evaluation after 3 months of treatment. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021 Nov 3;92(2).
33. Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, et al. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration.* 2022 Feb 24:1-9.





Doç. Dr. Volkan ERDOĞU

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



Dr. Semih ERDUHAN

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

# Parapnömonik Plevral Efüzyon ve Ampiyemde Videotorakoskopik Cerrahi

32

## GİRİŞ

Pnömoni (bakteriyel veya viral), bronşektazi veya akciğer absesine sekonder plevral boşlukta sıvı birikmesi parapnömonik efüzyon (PPE) olarak tanımlanmaktadır. Bakteriyel pnömonili hastaların %20-40'ında plevral efüzyon gelişmektedir. Genellikle gelişen efüzyon az miktardadır ve uygun antibiyoterapi ile tedavi sağlanır. Antibiyoterapinin yetersiz kaldığı, uygun tedavinin yapılmadığı veya tedavide geç kalınması durumlarında plevral efüzyon daha komplike hale gelebilmekte ve minimal invaziv veya invaziv cerrahi girişimler gerekebilmektedir.

Komplike PPE'da tüp torakostomi, fibrinolitik ajanlar veya video-yardımlı torakoskopik (VATS) yaklaşımlar tedavi seçenekleri iken, komplike fazda uygun tedavi edilmeyen ve kronik faz gelişmiş daha kompleks olgularda, torakotomi ile dekortikasyon gibi daha majör cerrahiler gerekebilmektedir.

PPE'ların tanı ve tedavilerinin doğru algoritmalar ile uygulanması, komplike olgularda VATS ile delokulasyon kararının doğru zamanda verilmesi, olguların hastanede kalış süresini, mortalite ve morbiditesini azaltmaktadır.

## Tarihçe

Ampiyemle ilgili ilk tanımlamayı M.Ö. 3000 yılında Mısırlı Dr. İmhotep yapmış, 2400 yıl önce ise Hipokrat interkostal insizyon ile drenaj sağlanarak ampiyemin te-



davi edilebileceğini bildirmiştir (apse=drenaj) (1). 1872 yılında Dr. Playfair kapalı sualtı drenajı ve 1876 yılında da Dr. Hewett ampiyem için daha kapsamlı lastik bir diren ve kapalı drenajı tarif etmiştir. Doktor Gotthard Bülau, kapalı göğüs drenajı ile ampiyem tedavisi uygulamıştır (2). Videotorakoskopik girişimler ise ilk defa 1910 yılında Hans-Christian Jacobaeus tarafından tarif edilmiştir (3).

### ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Hastaların %10'unda bakteriler doğrudan plevral boşluğa ulaşarak, bu alanda pü birikmesi olarak tanımlanan ampiyeme neden olurlar (4). Komplike PPE olarak tanımlanan bu olgularda efektif drenajın sağlanması için fibrinolitik tedaviler veya VATS ile delokulasyon gerekmektedir. Ampiyem, en sık pnömoni (bakteriyel, viral), akciğer ve mediastine yönelik operasyonlar ile penetran göğüs travmalarını takiben ortaya çıkar. Ayrıca, özofagus perforasyonu, göğüs duvarını ilgilendiren enfeksiyöz prosesler, mediastinit, subdiyafragmatik enfeksiyonlar da ampiyem nedeni olabilir. Özellikle yaşlılarda ve immünsüpresiflerde kronik hastalıklarda, diabetes mellitus veya alkolizm varlığında gelişme riski artmaktadır.

Ampiyem gelişen hastalarda mortalite %15 gibi yüksek oranlarda bildirilmekte ve dekortikasyon ameliyatı sonrası dahi bu oran %10 civarında olmaktadır (5).

### MİKROBİYOLOJİ

PPE'larda %70 etken bakterilerdir. Antibiyotiklerin yaygın kullanıma girmesiyle patojen bakterilerin spektrumu değişmiştir. Günümüzde sıklıkla etkenler Streptococcus pneumoniae anaeroblar, gram negatif bakteriler ve staphylococcus aureustur (6). Ampiyemde kültürler %18-30 olguda steril kalmaktadır. %29-55 olguda tek mikroorganizma, %17-49 olguda multipl patojenler tespit edilmektedir. Haemophilus influen-

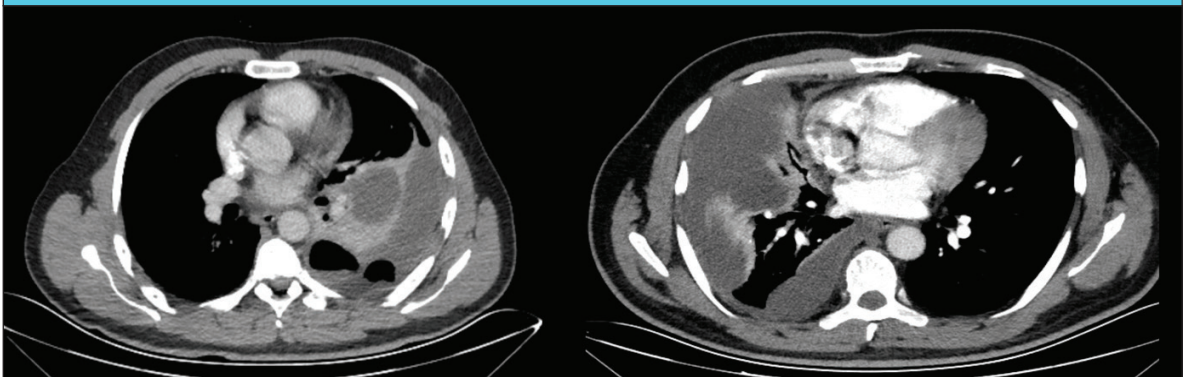
zae, klebsiella pneumoniae ve pseudomonas aeruginosa enterik gram negatif ajanlar arasında en sık ampiyeme sebep olan mikroorganizmalardır.

### FİZYOPAATOLOJİ

Pnömoniye sekonder PPE gelişmesi ve komplike hale gelmesi üç fazda gelişir.

- Birinci evre eksüdatif dönemdir. Bu dönemde, inflame akciğer parankimine komşu viseral plevrada geçirgenlik artışı sonucu steril sıvı plevral boşluğa geçer. Plevral membranlar incedir, lokülasyonlar yoktur. Az da olsa plevral sıvıda lökositler vardır. İlk 48-72 saatte sıvı sterildir ve eksüda vasfındadır. Bu aşamada plevral sıvıda pH ve glukoz normal, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi düşüktür. Bu dönemin klinik önemi, sıvı komplike değildir ve plevral enfeksiyonu gösteren biyokimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri taşımamaktadır. Uygun antibiyotik tedavisi ile sıvı rezorbe olur ve tüp torakostomi gerekmez.
- İkinci evre fibrinopürülan dönem olup, birinci evrenin uygun olmayan tedavisi sonrası gelişir. Bakteriyel metabolizma ve nötrofilik fagositik aktivite sonucu sıvıda LDH değerleri artar, sıvının pH değeri ve glukoz seviyeleri düşer (6). Plevral sıvıda fibrinoliz inhibitörü olarak görev yapan doku plasminojen aktivatör inhibitörü (PAI) düzeyi de artması sonucu, fibrinolitik aktivite azalır ve viseral ve parietal plevra yüzeylerinde fibrin birikimi, plevral sıvıda fibrin bantlar ve lokülasyonlar oluşmaya başlar. Bu dönem komplike PPE dönemidir (Resim 1). Uygun tedavi edilmeyen olgularda iki-üç hafta içinde bakteriyel ve lökositik hücre ölümü ve lizisi sonucu plevral aralıkta pü top-

Resim 1. Fibrinopürülan dönem toraks bilgisayarlı tomografi.



lanmaya başlar. Bakteriler kültürde üretilebilir ve "ampiyem" tanısı alır. Erken fibrinopürülan fazdaki hastalar tüp torakostomi ile drenaj sağlanabilse de bu evrede en efektif tedavi yaklaşımı VATS veya fibrinolitik ajanlardır.

- Üçüncü evre organizasyon dönemidir. Bu dönemde fibroblast proliferasyonu sonucu fibrin matriks oluşur. Plevral yapraklar, intraplevral lokülasyonlar ve pürülan sıvı vardır. Viseral ve parietal plevra elastikiyetini kaybetmiştir. Akciğerin ekspansiyonunu engelleyen sklerotik örtü (plevral peel) mevcuttur. Bu dönemde interkostal mesafe daralarak etkilenen hemitoraks küçülmeye başlar (fibrotoraks). Organizasyon dönemi ilk dönemden sonraki 7-14 gün içinde gelişmeye başlar. Bu aşamadan sonra sıvı drene edilmezse, cilde fistülize olup (empyema necessitatis) ya da bronş yoluyla akciğere fistülize olup, (bronkoplevral fistül) majör komplikasyonlar gelişebilir. Gelişen bu fibrotoraksın ne yoğunlukta veya hangi hastalarda olabileceğini öngörmek pek mümkün değildir. Bazı hastalarda uzun dönemde hiçbir sekel kalmazken, bazı hastalarda fonksiyonel kısıtlamaya neden olabilecek kalınlaşmalar oluşabilmektedir. İlerlemiş vakalarda VATS yetersiz kalmakta ve torakotomi gibi daha majör cerrahiler gerekebilmektedir (Resim 2).

### KLİNİK-TANI

PPE'de klinik bulgular, PPE'un evresine hastanın immünitesine, plevral alandaki pü oranına ve etken olan bakteriye bağlı olarak değişkenlik gösterir. Plevral sıvıda pH, glukoz ve LDH düzeyleri, sıvı kültürü, PPE'nin fazının belirlenmesinde ve tedavi yönteminin seçiminde önemlidir. Hastalar öksürük, ateş, plöretik göğüs ağrısı, nefes darlığı ve pürülan balgam yakınmasıyla başvuru.

Nadiren hastalar asemptomatik olabilir. Hastalarda ilk yaklaşım standart ön-arka akciğer grafisidir. Standart akciğer grafilerinin plevra aralığındaki serbest sıvıyı tespit etme açısından duyarlılığı %67 ve özgüllüğü %70'dir. Loküle sıvılarda drenaj yerinin tespiti açısından toraks ultrasonografisi fayda sağlamaktadır. Tanıda altın standart toraks bilgisayarlı tomografisidir (BT) (7).

BT ile toraks içinde sıvının durumu, lokülasyon olup olmaması, atelektazi ile ayırıcı tanısı yapılabilir.

### AMPIYEM TEDAVİSİNDE MİNİMAL İNVAZİV VE İNVAZİV TEDAVİ

Komplike PPE'da genel tedavi stratejisi, uygun antibiyoterapi ile enfeksiyonun kontrol altına alınması, gerekli durumlarda efüzyonun efektif drenajı ve olası geç dönem komplikasyonlarının engellenmesi prensibine dayanır. PPE'larda tedavi hastanın kliniğine, antibiyoterapiye cevabına ve sıvının hangi fazda tespit edildiğine göre şekillenmektedir.

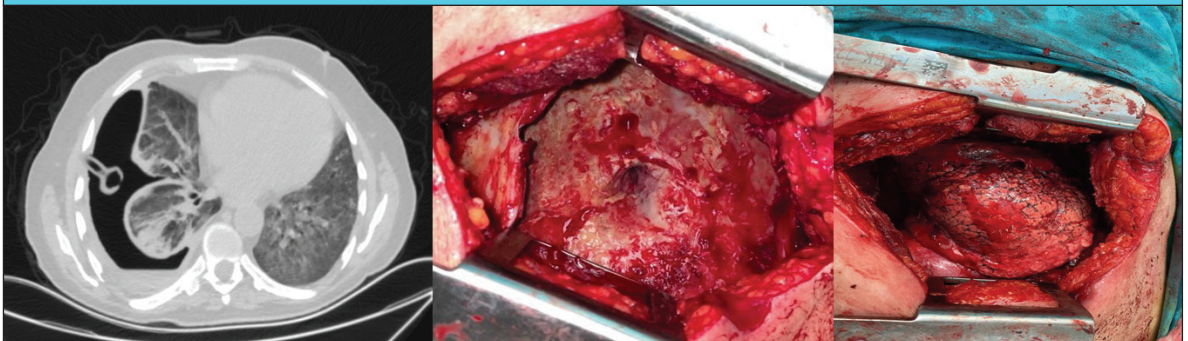
Gelişen tüm tedavi stratejileri ve görüntüleme tekniklerine rağmen günümüzde hala faz 1 ve 2 seviyesinde uygun tedavi edilmeyen kronik faza geçen olgular önemli sayıda mevcuttur. Hastanın tedaviye uyumsuzluğu göz ardı edilirse buradaki en büyük sorun gerek klinisyenin gerekse cerrahi ekibin, özellikle VATS gibi invaziv girişimlerde geç kalması veya kararsız kalmasıdır (8).

İngiliz Toraks Cemiyeti Plevral Hastalıklar Grubu yayınladıkları rehberde beş-yedi günlük bir süreçte PPE'da iyileşme sağlanamıyorsa bu olguların VATS açısından değerlendirilmesini önermektedirler (9).

PPE'ların medikal tedavisi bu bölümün konusu olmadığı için bu konuya değinilmeyecektir.

PPE'larda drenaj endikasyonu ve zamanlaması eksudatif fazdan fibrinopürülan faza geçiş aşaması ile başlar. Kimi klinisyenler bu evrede tekrarlayan torasentez

Resim 2. Organizasyon dönemi-Tomografi ve torakotomi dekortikasyon öncesi ve sonrası.



önersede, günümüzde yaklaşım uygun çaptaki toraks drenajları ile kapalı sistem toraks drenajıdır. Göğüs tüpü drenajının başarılı olması için ampiyemin erken fibrinopürülan ya da eksüdatif safhada olması gerekir. Bu safhalarda plevra sıvısının nispeten viskoz olmaması ve plevradaki henüz minimal olan yapışıklıklar, plevra sıvısının yerçekimine bağlı olarak alt bölümde toplanmasına ve dolayısıyla kolay drenajına olanak sağlar.

Her ne kadar VATS endikasyonu, kapalı sistem toraks drenajı sonrası efektif drenajın sağlanamadığı erken dönem komplike PPE'lardan itibaren başlasa da ilk müdahale olarak tüp torakostomi yerine VATS ile yaklaşımı öneren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda VATS'ın tedavi başarısızlığının daha az olduğu ve hastanede kalış süresinin, tüp torakostomi olgularına göre daha kısa olduğu görülmüştür (10). Yine bu çalışmalarda mortalite ve morbidite için en önemli prediktör faktörün, ilk seçilen tedavi olduğu belirtilmiştir.

PPE'un zor drene olduğu durumlarda veya lokülasyon/septasyon gelişmeye başladığı durumlarda VATS girişimine alternatif diğer bir yöntemde fibrinolitik tedavilerdir. Bu iki girişimin birbirine daha üstün olduğunu savunan farklı görüşlerde birçok çalışma vardır. Ancak geniş serili meta-analizlerde intraplevral fibrinolitik te-

davi, VATS'a alternatif bir tedavi olarak rutin kullanımında önerilmemiştir (11).

VATS, minimal invaziv olması, ihtiyaç hallerinde sedasyon altında dahi uygulanabilir olması ve gelişen teknolojiler ve deneyimler ile günümüzde tüp torakostomi insizyonundan biraz daha büyük bir port insizyonu ile uniportal/biportal olarak uygulanabilmesi avantajları ile postoperatif dönemde daha invaziv girişimlere göre, daha az ağrı, daha kozmetik insizyon ve daha kısa hospitalizasyon süresi gibi avantajlar sağlamaktadır (Resim 3) (12).

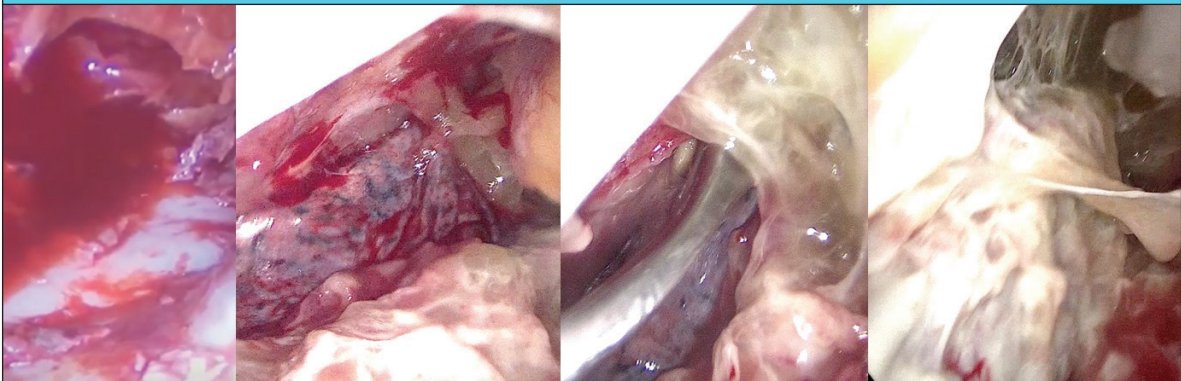
Lateral dekübit pozisyonda, kamera portu ile toraksa girilerek yapılan eksplorasyon sonrası, plevral alandaki septasyon ve lokülasyonların temizlendiği, efektif drenajın sağlandığı, parietal ve viseral plevra üzerindeki peel yapının temizlenerek akciğerin liberalize edilmesi mümkündür (Resim 4).

Akciğer yüzeyinde korteks gelişimi ile sonuçlanan daha kronik dönem vakalarda daha tecrübeli merkezlerde güvenle uygulanmaktadır (12). VATS'ın komplike PPE'larda kullanımı ile ilgili en

**Resim 3. Uniportal ve biportal videotorakoskopik yaklaşımlar.**



**Resim 4. Videotorakoskopik olarak fibrinopürülan dönem görüntüleri.**





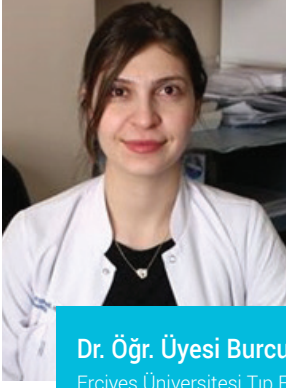
önemli konu VATS zamanlamasıdır. Erken dönemde uygulanması hospitalizasyon süresini kısaltırken, geç dönemde uygulanması torakotomiye geçiş ihtimalini ve dolayısıyla hospitalizasyon sürelerini arttırmaktadır (13). Faz 2-3 PPE'da 2015 rehberlerinde tedavi seçimi olarak VATS önerilse de özellikle > 5 hafta kronik evrede akciğerde plevral korteks oluşması ve dens adezyonlar, VATS uygulanabilirliğini azaltmaktadır (14). Dolayısı faz 3 gelişmeden önce VATS'ın uygulanması torakotomi gibi majör cerrahilerden hastayı korur. Faz 3'de VATS ile torakotomi karşılaştıran güncel çalışmalarda %4.5 oranında torakotomiye dönüş oranları bildirilmiştir (15). Klinik pratikte, hangi hastada VATS hangi hastada torakotomi kararı verileceği ayrımı zordur. Bu karar genelde operasyon sırasında verilir (13). Genel olarak tecrübeli merkezlerde ilk olarak VATS ile başlanması genel bir yaklaşımdır. Daha sonra peroperatif bulgular ile mini-torakotomi veya torakotomiye

geçilebilir (15). Genel olarak yayınlarda %5.6-61 arasında yüksek torakotomiye dönüş oranları bildirilmektedir ve bunun nedeni muhtemelen her olguda ilk olarak VATS ile başlanılmasından da kaynaklanmaktadır (8). Her ne kadar VATS güvenli bir cerrahi yöntem olsa da PPE-ampiyem tedavisinde, uzamış hava kaçağı, kanama, rekürrens, yara yeri enfeksiyonu, yetersiz ekspansiyon gibi komplikasyonlar ilk 30 gün içinde %1.3 ile %6.6 arasında bildirilmiştir (15).

Özet olarak VATS, faz 1 ve 2 PPE tedavisinde ilk tercih olarak yüksek başarı oranları ile tecrübeli merkezlerde güvenle uygulanabilecek bir yaklaşımdır. 2015 Avrupa göğüs kalp damar derneği faz 2-3 ampiyem tedavisinde VATS'ı önermektedirler ancak, > 5 hafta gibi uzun süreli kronik olgularda torakotomiye dönüş veya doğrudan torakotomi ile başlamak gerekliliği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. VATS kararında geç kalınması, hastanede kalış süresini, mortaliteyi, morbiditeyi ve torakotomiye dönüş ihtimalini arttırmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Bedawi EO, Hassan M, Rahman NM. Recent developments in the management of pleural infection: A comprehensive review. *Clin Respir J*. 2018;12(8):2309-20.
2. Meyer JA. Gotthard Bülow and closed water-seal drainage for empyema, 1875-1891. *Ann Thorac Surg*. 1989;48(4):597-9.
3. Hatzinger M, Häcker A, Langbein S, Kwon S, Hoang-Böhm J, Alken P. Hans-Christian Jacobaeus (1879-1937) : Die erste Laparoskopie und Thorakoskopie beim Menschen [Hans-Christian Jacobaeus (1879-1937): The inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. *Urologe A*. 2006;45(9):1184-6.
4. Strange C, Sahn SA. The definitions and epidemiology of pleural space infection. *Semin Respir Infect*. 1999;14(1):3-8.
5. Perry Y, Linden PA. Empyema. In: Sabiston and Spencer Surgery of the Chest. Sellke FW, Del Nido PJ, Swanson SJ (eds.). Saunders/Elsevier Philadelphia 2016; 467-74.
6. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis* 1993;16:248-55.
7. Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, Dorffner R, Hörmann MF, Grabenwöger F. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology* 1994;191:681-4.
8. Jagelavicius Z, Jovaisas V, Mataciunas M, et al. Preoperative predictors of conversion in thoracoscopic surgery for pleural empyema. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:70-5.
9. Ferreira L, Toubes ME, San José ME, Suárez-Antelo J, Golpe A, Valdés L. Advances in pleural effusion diagnostics. *Expert Rev Respir Med*. 2020 ;14(1):51-66.
10. Wozniak CJ, Paull DE, Moezzi JE, et al. Choice of first intervention is related to outcomes in the management of empyema. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1525-30.
11. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Chest*. 2006;129(3):783-90.
12. Luh SP, Chou MC, Wang LS, Chen JY, Tsai TP. Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas: outcome of 234 patients. *Chest* 2005;127:1427-32.
13. Roberts JR. Minimally invasive surgery in the treatment of empyema: intraoperative decision making. *Ann Thorac Surg* 2003;76:225-30.
14. Scarci M, Abah U, Solli P, Page A, Waller D, van Schil P, Melfi F, Schmid RA, Athanassiadi K, Sousa Uva M, Cardillo G. EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(5):642-53.
15. Lardinois D, Gock M, Pezzetta E, Buchli C, Rousson V, Furrer M, Ris HB. Delayed referral and gram-negative organisms increase the conversion thoracotomy rate in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery for empyema. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(6):1851-6.



**Dr. Öğr. Üyesi Burcu BARAN KETENCİOĞLU**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Kayseri

# Uykuda Solunum Bozukluklarında Kime Hangi Tedavi?

Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM)'nin önerileri doğrultusunda son olarak 2014 yılında revize edilmiştir (ICSD-3) ve halen günümüzde kullanılmaktadır (1). Bu sınıflamaya göre uykuda solunum bozuklukları beş başlık altında incelenmektedir (Tablo 1).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku süresince üst hava yollarının tekrarlayan tam veya kısmen tıkanmaları (apne ve hipopne) ve bu tıkanmış havayoluna karşı artan solunum eforu ve uyku bütünlüğünde bozulma ile karakterize bir sendromdur. Tanısında, şiddetinin değerlendirilmesinde ve sınıflandırılmasında polisomnografi (PSG) ile ölçülen apne ve hipop-

**Tablo 1. ICSD -3 sınıflamasına göre uykuda solunum bozuklukları sınıflaması.**

- |  |
|--|
| A. Obstrüktif uyku apne sendromu                 |
| B. Santral uyku apne sendromu                    |
| C. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları |
| D. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu          |
| E. İzole semptomlar ve varyantlar                |
| - Horlama  |
| -Katatreni                                       |

ne indeksi (AHI) kullanılmaktadır. AHI >5 /saat olduğu durumlarda OUA varlığından, eşlik eden gündüz aşırı uyku hali, horlama, tanıklı apne gibi semptomlar veya eşlik eden risk faktörleri (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, stroke, tip 2 diyabet) olması durumunda OUAS'dan bahsedilmektedir.

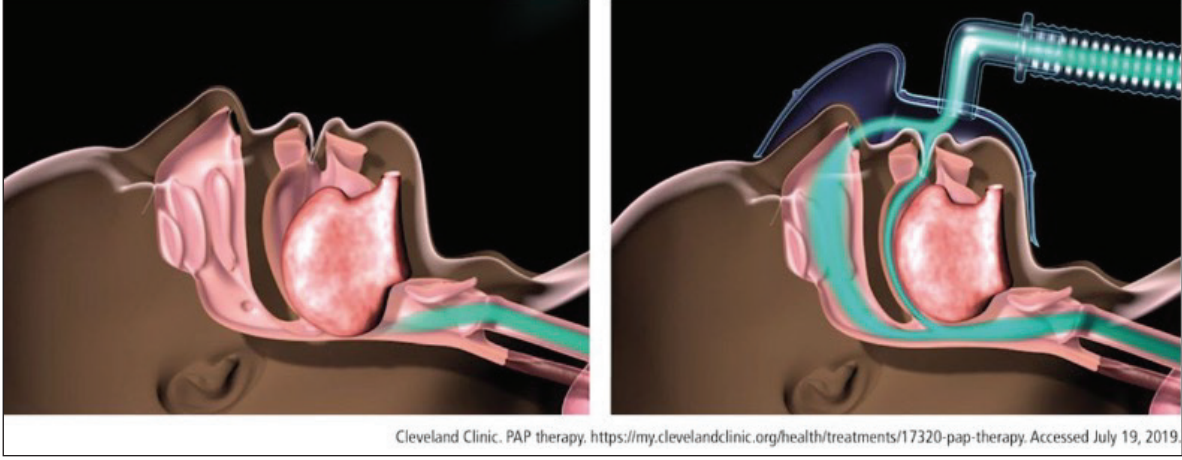
OUAS tedavisinde; tıkanan hava yolunu açık tutup oksijenasyonu düzeltmek, semptomları azaltmak, neden olduğu komplikasyonları (hipertansiyon, miyokart infarktüsü, inme, kaza yapma, ani ölüm vb) azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmaktadır (1). OUAS teda-

visi çok yönlü ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (Tablo 2). Tedavinin ilk basamağını eğitim ve davranış değişikliği başlığı altında kilo verme, egzersiz, yan yatış pozisyonu, yatmadan önce yememe, alkol-sigara ve hipnotiklerden uzak durma ve eşlik eden hastalıkların tedavisi gibi genel önlemler oluşturmaktadır. Pozitif hava basıncı (PAP) tedavileri, üst hava yolu açıklığını sağlayarak ventilasyonu ve uyku kalitesini düzeltmesi nedeniyle halen standart tedavide kullanılmaktadır (Resim 1). Ancak bu cihazların tedavi edici özelliği olmaması nedeni ile hastalar kullandığı sürece ve kullanım miktarı kadar fayda görecektir. Kullanım süresinin > %70 olması ve gece en az dört saat kullanması genel kabul gören prensiptir.

Resim 2. Organizasyon dönemi-Tomografi ve torakotomi dekortikasyon öncesi ve sonrası.		
Pozitif hava yolu basıncı (PAP)	• OUAS için ilk basamak tedavi	• Tedaviye uyum, uyumu azaltan durumlar: burun tıkanıklığı, ağız kuruluğu, cilt tahrişi, orofaji, klostrofobi vb.
Mandibula ilerletme cihazı, ağız içi araç (AİA)	• OSA'sız horlama için birincil tedavi • PAP tedavisini tolere edemeyen veya PAP tedavisine alternatif arayan hastalar için alternatif tedavi	• AHI'nin azaltılması ve normalleştirilmesinde PAP tedavisinden daha az etkilidir. • Bireysel tedavi başarısını tahmin etmek zordur. • Diş şikayetleri: Temporomandibular eklem ağrısı, diş ağrısı, diş eti ağrısı, aşırı tükürük salgısı vb. •Uyum ve etkinliği hakkında yetersiz kanıt
Pozisyonel terapi	• PAP tedavisini tolere edemeyen veya PAP tedavisine alternatif arayan pozisyonel uyku apnesi olan hastalar için alternatif tedavi • PAP veya AİA ile ek tedavi	• Geleneksel yöntemlerin (tenis topu tekniği) uzun vadeli uyumu zayıftır. • Yeni nesil konumsal cihazlar kısa vadeli iyi uyum bildirir, ancak uzun vadeli veriler eksik. • Yeni nesil cihazlar tedaviye uyum konusunda geri bildirim sunarken, geceden geceye etkililik hakkında veri sağlamaz.
Kilo kaybı	• OUAS teşhisi konan tüm aşırı kilolu ve obez hastalar için önerilir	• Uyku apnesinin şiddeti genellikle kilo kaybıyla iyileşir, ancak her zaman tamamen çözülmez, bazen pozisyonel uyku apnesine dönüşebilir.
Hipoglossal sinir uyarıcısı	• PAP tedavisi başarısız olan orta ila şiddetli OSA hastaları için alternatif tedavi	• Yalnızca bir hasta alt grubu için kullanılabilir: yumuşak damakta komplet konsantrik kollapsın olmaması, 22+ yaş, santral ve mikst apnelerin AHI'nin %25'inden az olması. • Cerrahi riskler: kanama, sinir hasarı, enfeksiyon, dilde ağrı veya güçsüzlük, konuşma veya yutma sorunları.
Üst solunum yolu cerrahisi	• Hafif OUA ve cerrahi olarak düzeltilebilir kabul edilen ciddi obstrüksiyon anatomisi olan hastalar için birincil tedavi • PAP tedavisi veya AİA başarısız olan hastalar için alternatif tedavi • PAP veya AİA'a ek tedavi	• Prosedürün cerrahi riskleri. • Hastaya ve cerraha bağlı olan çok çeşitli cerrahi seçenekler ve kapsam. • OUAS'ın cerrahi tedavisi ile kardiyovasküler ve diğer önemli klinik sonuçlarla ilgili sınırlı veriler.
OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, AHI: Apne hipopne indeksi.		



Resim 1. Pozitif hava yolu (PAP) tedavisi prensibi.



Pozitif hava yolu basıncı tedavisinde kullanılan başlıca non-invaziv mekanik ventilatör çeşitleri: CPAP (continuous positive airway pressure), Auto-CPAP (APAP), BPAP (bilevel positive airway pressure), Auto-BPAP, BPAP-ST (spontaneous-timed), VAPS (Average/Intelligent Volume Assured Pressure Support) ve ASV (Adaptive servo-ventilators) 'dir.

#### CPAP Cihazı

İlk kez 1981 yılında Sullivan ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan CPAP cihazı, OUAS'ın standart, etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir. CPAP cihazı, oda havasını istenilen basınçta inspirasyon ve ekspirasyonda sabit tutacak şekilde sürekli pozitif basınç vermektedir. Bu sayede üst solunum yolunu açık tutmayı (pneumatic splint) sağlar. Klasik orta-ağır OUAS tedavisinde ilk basamak tercih edilmesi gereken PAP cihazıdır. Genellikle 4-20 cmH<sub>2</sub>O basınç aralığında ayarlanabilir ve basınç titrasyonunda maksimum 15 cmH<sub>2</sub>O'ya çıkılması önerilir (3).

#### APAP Cihazı

CPAP cihazında olduğu gibi sürekli aynı basıncı hastaya vermez. Cihazın basınç uygulama aralığı önceden ayarlanan basınç alt limiti ve maksimum üst limiti arasında olur. Hava akımı amplitüd değişikliklerinde, hava akım limitasyonlarında, horlama varlığında veya hava yolu impedansındaki değişikliklere göre basınç artışı ve azaltması yapar.

APAP cihazları gece boyunca basınç değişkenliği ihtiyacı fazla olan özellikle pozisyonel ve REM ile ilişkili OUAS hastalarında kullanılmaktadır. Ayrıca, mevsimsel alerjilere bağlı riniti, kilo değişimi ve alkol alımı ile gece boyunca değişen üst solunum yolu kollapsibilitesi ve zaman içinde değişen beden kitle indeksi nedeniyle

APAP cihazı kullanımı, CPAP kullanımına göre avantajlı olabilir. Konjestif kalp yetmezliği olanlarda, uyku ile ilişkili hipoksemi-hipoventilasyon sendromlularında, santral uyku apnelilerde ve UPPP (Uvulopalatopharyngoplasty) cerrahisi olanlarda APAP cihazının titrasyonda ve tedavide kullanılması kontraendikedir (4). Benzer şekilde APAP cihazı ile yarı gece titrasyon (split night) uygulaması yine önerilmemektedir.

AASM'nin 2019 yılında yayınlanan PAP tedavi rehberinde uyku merkezinde CPAP titrasyon veya evde APAP titrasyon yapılabileceği ve uzun dönem tedavide CPAP veya APAP cihazının kullanılabilirliği önerilmektedir (5). APAP titrasyonun ve uzun dönem APAP tedavisinin hem klinisyen hem de teknisyen için daha kolay kullanılması ve maddi olarak belirgin fark olmaması nedeni giderek kullanım sıklığı artmıştır.

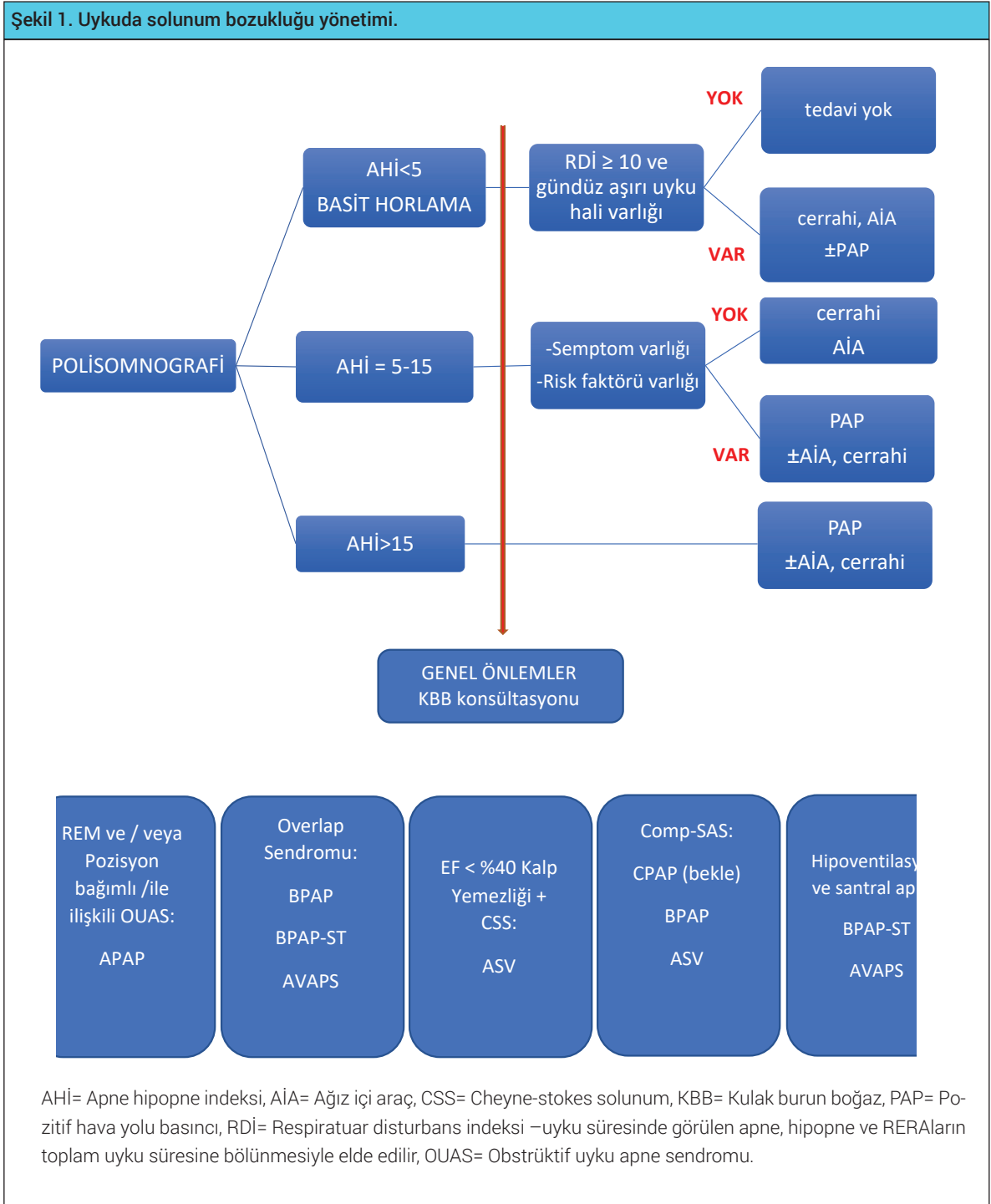
#### BPAP Cihazı

Hastalar CPAP tedavisinde yüksek basınca karşı ekspirasyon yapmakta zorluk yaşamakta ve tolere edememektedir. Bilevel PAP, esas olarak inspirasyon ve ekspirasyon için ayrı basınçlar kullanarak hasta konforunu artırmak için tasarlanmış bir CPAP modifikasyonudur. İhtiyaç duyulan CPAP basıncının 13 cmH<sub>2</sub>O ve daha yüksek olması durumunda da BPAP tedavisinin önerilmesi hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştırmaktadır. OUAS tedavisinde ilk seçenek değildir, ancak CPAP tedavisini tolere edemeyen, yüksek basınca karşı nefes vermekte zorlanan, ek olarak pulmoner restriktif ve obstrüktif hastalığı olanlarda, hipoksemi-hipoventilasyon sendromlarında ilk seçenek PAP tedavisidir.

Her ne kadar hipoventilasyonu olan hastalarda CPAP tedavisi birçok hastada başarı sağlasa da o an için olmasa dahi zaman içinde CO<sub>2</sub> retansiyonu riski nedeniyle BPAP cihazları daha avantajlı olmaktadır. BPAP titrasyonunda başlangıç basıncının IPAP: 8 cmH<sub>2</sub>O, EPAP: 4 cmH<sub>2</sub>O olarak ayarlanması ve IPAP-EPAP farkının ise minimum 4 cmH<sub>2</sub>O maksimum 10 cmH<sub>2</sub>O olarak ayarlanması önerilmektedir.

### BPAP-ST Cihazı

OSA hastalarında BPAP tedavisi ile sık sayılabilecek oranda karşılaşılan sorun santral apnelerdir. Santral apnelerin varlığında ve yine bazı solunum yetmezliği hastalarında da solunum derinliği BPAP'ı tetikleyememektedir. İşte bu durumlarda zamanlı BPAP-ST modunda hastanın dakikada olması gereken solunum frekansına göre cihaz ayarlanır. Hasta santral apneler



veya solunum yetmezliği ile cihazı EPAP değerinden IPAP değerine yükseltecek tetikleme yapılamaz ise bunu cihaz yapar. Bu basınç değişikliği solunum desteği sağlamanın yanında hastanın spontan solunumunu tetikleyerek santral apnelerin sonlandırılmasını sağlar.

BPAP cihazı ile solunumu düzene girmeyen, daha yüksek basınçta tedavi gereken (IPAP >20 cmH<sub>2</sub>O) ve özellikle santral apnelerin varlığında BPAP-ST cihazı denenmelidir. Uyku ile ilişkili hipoksemi-hipoventilasyon sendromu (restriktif akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite hipoventilasyon sendromu, pulmoner parankimal veya vasküler patolojilere bağlı hipoksemi-hipoventilasyon gibi) olan hastalarda, spontan solunumu ve tetikleme gücünün yetersiz olduğunun belirlenmesi durumunda kullanma endikasyonu vardır (6).

#### AVAPS Cihazı

Hastanın ihtiyacı olan sabit bir tidal volümü garantilemek için değişken basınçlarda hastaya destek verir. Hedeflenen tidal volümü sağlamak amacı ile her solunum siklusunda hem IPAP'ı hem de IPAP uygulanacak süreyi ayarlar. Hastanın tidal volümü pozisyonla ve uyku evreleriyle değişkense, sabit hastaya göre ideal tidal volümü sağlamak için AVAPS özellikli BPAP cihazı kullanmak gerekir. Özellikle hipoksemi-hipoventilasyonlu obez hastalarda, restriktif göğüs duvarı bozukluğu olanlarda (kifoskolyoz) ve nöromuskuler bozukluğu olan hastalarda hipoventilasyonu yenmek için kullanılması önerilmektedir.

#### ASV Cihazı

Cihazın en temel özelliği hipoventilasyon ve hiperventilasyon durumlarında değişken basınç ihtiyacını IPAP ve EPAP değerlerinde ayarlama yaparak minimum

basınçlarda tutup, gereksiz yüksek basınç verilmesini engeller. Bu sayede idiyopatik santral apnelerin oluşumu engeller. Kompleks uyku apne sendromu (Comp-SAS) tanılı hastalarda (OUAS tedavisi sırasında ortaya çıkan santral apne varlığı) kullanımı önerilmektedir. Comp-SAS her ne kadar PAP tedavisi sonrası gelişen santral apnelerle seyreden bir tablo ise de, tedaviye bir ay devam edildiğinde olguların yarısında bu tablonun düzeldiği görülmüştür. Bu nedenle bekle-gör yaklaşımı giderek kabul görmektedir. Yanıt alınamayan olgularda ise sırayla BPAP veya ASV cihazları ile tedavi uygulanmalıdır.

Konjestif kalp yetmezliği (EF < 40%) olan ve PSG tetkikinde CSS paterni olan hastalarda doğrudan ASV cihazının tedavide verilmesi endikedir. PSG'de "Cheyne Stokes Solunum" (CSS) solunum paterni ve/veya santral apneler ağırlıktaysa bu cihaz tercih edilebilir. Hipoventilasyonlu hastalarda ve yüksek EPAP (> 15 cmH<sub>2</sub>O) basınç ihtiyacı olan OUAS hastalarında kullanılması önerilmez (7).

Evine PAP tedavisi verilen hastanın özellikle ilk bir ay yakından takip edilmesi sonraki süreçte hastanın cihaza ve tedaviye kompliyansını arttırmaktadır. Maske ve cihaza bağlı problemlerin erken dönemde çözülmesi uzun dönem tedavi başarısını arttırmaktadır. Uzun dönem izlemde cihaz uyumu olan ve şikâyeti olmayan hastanın dahi yılda bir görülmesi gerekmektedir. Hastaya sistematik kullanım eğitimi ve nemiendirici verilmesinin kullanma uyumunu arttıracığı bildirilmiştir (8).

#### KAYNAKLAR

1. *The international classification of sleep disorders. Third edition. American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
2. Lee JJ, Sundar KM. *Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Lung. 2021 Apr;199(2):87-101.*
3. Kushida C, Chediak A, Berry R.B. et al. *Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Journal of Clinical Sleep Medicine Vol. 4, No. 2, 2008.*
4. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, et al. *Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep 2002 15; 25: 143-7.*
5. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. *Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an AASM clinical practice guideline. J Clin Sleep Med 2019; 15: pp. 335-343.*
6. Berry RB, Chediak A, Brown LK, et al; *NPPV Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. J Clin Sleep Med. 2010; 15: 491-509.*
7. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. *CPAP and Bi-level PAP Therapy: New and Established Roles. Respir Care 2010; 55: 1216-28.*
8. Kushida C, Littner M, Hirshkowitz M, et al. *Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. Sleep 2006; 29: 375-80.*



Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ

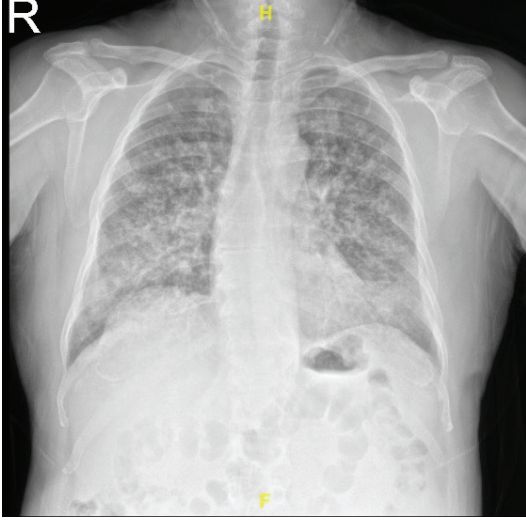
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

# Koroziv Madde İnhalasyon Hasarı Olgusu

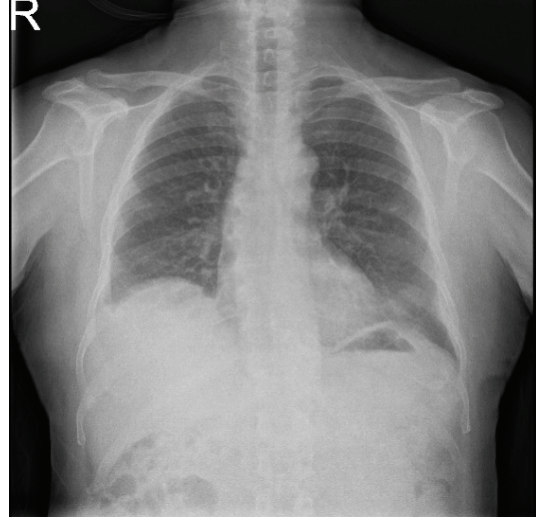
**O**lgumuz 66 yaşında erkek hasta, nefes darlığı şikayetinde artış olması nedeniyle acil servise başvurdu. Dört doz coronovirüs aşısı olan sigara kullanma, tüberküloz geçirme öyküsü olmayan hastanın ek hastalığı bulunmamaktadır.

Anamnezinde çalıştığı kuru temizleme dükkanında akşam saat 17:00'de buhar kazanını temizlemek için sıcak su ile kireç çözücü (hidroklorik asit) karıştırması nedeniyle ortaya çıkan koroziv maddeye 20-30 dakika maruz kaldığını belirtti. Sabah saat 05:00'te nefes darlığında artış şikayetleri olması üzerine acil servisimize başvurdu. Vitallerinde ateş 36.8°C, nabız 102 dakika, tansiyon 138/74 mmHg, oda havası satürasyonu 88 olup nazal oksijen desteğinde satürasyonu 94 olarak saptandı. Fizik muayene bulgularında her iki akciğer solunuma eşit katılan hastada patolojik ses saptanmadı. Acil polikliniğine ilk başvuru sırasında alınan arter kan gazında pH: 7.42 pCO<sub>2</sub>: 15, pO<sub>2</sub>: 56 satürasyon %92 HCO<sub>3</sub>: 15 olarak saptandı. Laboratuvar analizinde üre/kreatinin: 60/0.77 AST:19, ALT: 347, CRP: 22, prokalsitonin; 0.02 wbc: 16.13, Nötrofil; 13.7, Hemoglobin; 16, Platelet; 347.000 olarak saptandı. Akciğerin radyolojik görüntülenmesine yönelik çekilen iki yönlü posterioanterior (PA) akciğer grafisinde bilateral tüm zonları tutan retikülonodular buzlu cam alanları izlendi özellikle alt zonlarda konsolide alan izlendi (Resim 1). Toraks Bilgisayarlı Tomografisinde (BT) her iki hemitoraksta yaygın yer yer birbiriyle birleşme eğiliminde ve interlobulerseptal kalınlaşma bulgularının eşlik ettiği asiner örnekte buzlu cam nodülleri izlendi (Resim 2).

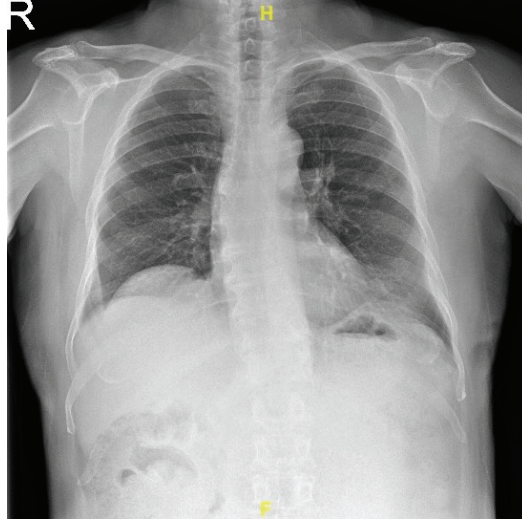
Resim 1. Akciğer grafisi görüntüleri.



Tedavinin birinci günü.



Tedavinin dördüncü günü.



Tedavinin 14. günü.

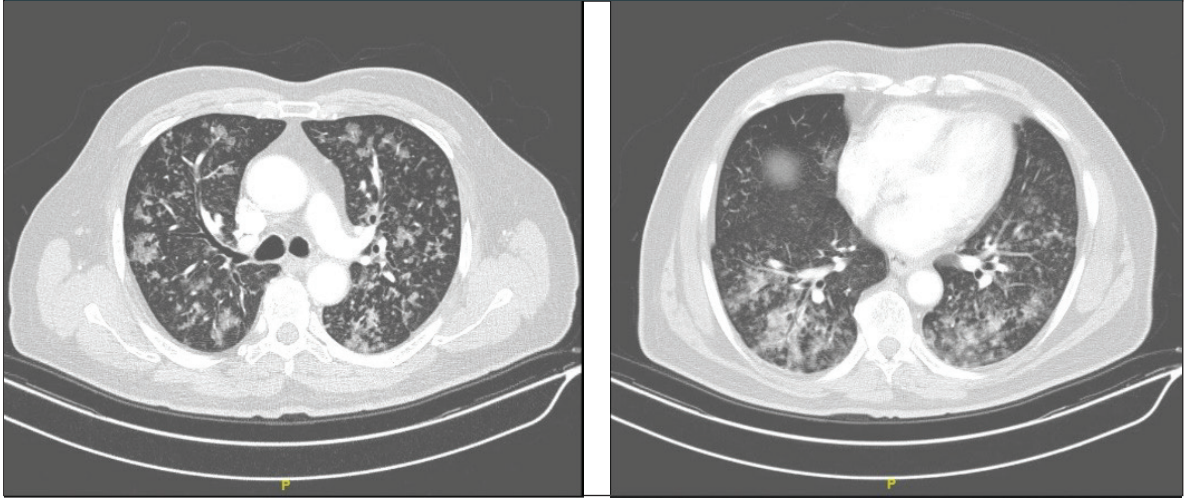
Hastaya ampicilin sulbaktam 4 x 1.5 g IV, metilprednizolon 250 mg IV tedavi planlanarak göğüs hastalıkları kliniğine yatırışı gerçekleştirildi. Üç gün metilprednizolon 250 mg tedavi alan, şikayetleri azalan oksijen ihtiyacı azalan hastanın metilprednizolon tedavi dozu 120 mg düşürüldü. Tedavisinin altıncı gününde oksijen ihtiyacı azalan oda havası saturasyonu %94 olarak izlenen ve kontrol PA akciğer grafisinde belirgin infiltrasyonlarda azalma olan hasta, bir hafta metilprednizolon 64 mg, bir hafta metilprednizolon 48 mg, bir hafta metilprednizolon 32 mg, bir hafta metilprednizolon 24 mg, bir hafta metilprednizolon 16 mg, bir hafta metilprednizolon 8 mg ile tedavi planı ile taburcu edildi.

#### TARTIŞMA

Akut inhalasyon hasarına neden olan maddelere maruz kalım seyrek, öngörülemezliklerle gerçekleşebilir, çok sayıda bireyi etkileyebilir, kesin toksik ajan veya ajanlar hasta ve hekim tarafından tanınamayabilir, geniş bir dizi akut ve subakut klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Endüstride kullanılan kimyasal bir madde ile direkt temas olabileceği gibi, ateş ve onun çeşitli yanma ürünleriyle temas da çeşitli zararlara yol açabilir.



Resim 2. Hastanın ilk güne ait bilgisayarlı tomografi kesitleri.



Bizim olgumuzda kireç çözücü hidrokolorik asit ile inhalasyon hasarından bahsettik.

Klor suda orta derecede eriyen bir gazdır. Kâğıt, kumaş, antiseptik ve diğer çeşitli üretimlerde kullanılır. Ev temizliğinde; klor içeren tuzruhunun amonyak, hidroklorikasit ve fosforik asit gibi ürünlerle reaksiyonu sonucu kloraminler ve diğer toksik klor ürünleri açığa çıkar. Klor gazı sarı-yeşilimsi renkte ve havadan ağırdır. Tipik kokusuna rağmen, maruziyeti diğer toksik gazlardan daha uzun sürer, çünkü muköz yüzeylerin irritasyonu geç başlar ve ağırlığı nedeniyle tabanda yer alır. Hastamızda toplamda 20 dakika toksik gaza maruz kalmıştır. Akut maruziyet etkileri rinin, öksürük, dispne, hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissidir. Konjunktivit ve cilt tahrişi de yapar. Hastamızda konjunktivit hırıltılı solunum dispne hissi mevcuttur. Kronik akciğer hastalığı olanlarda akut semptomlar daha ağırdır.

Uzun süreli etkileri restriktif ve obstrüktif akciğer hasarıdır. Aylar yıllar içinde düzelebilir. Yüksek

maruziyetle nadiren RADS gelişebilir. Akut dönemde fizik muayenede %70 patolojik solunum sesi duyulabilir, %30 normal olabilir. Tedavi semptomatiktir. Nebulize sodyum bikarbonat yararlı olabilir. Beta agonistler ve oksijen tedavisi kullanılır. Kortikosteroidlerin yararı tartışmalıdır. Hastamızda ise akciğer görüntülemesinde bilateral infiltrasyonlar ve hipoksi metilprednizolan tedavisi ile azalmıştır. Metil prednizolan tedavisi ile oda havası saturasyonda takip edilen hastanın akciğer filmin infiltrasyonlar tama yakın regrese olmuştur.

## SONUÇ

Günümüzde özellikle evlerde toksik gaz inhalasyonuna sıkça rastlanmaktadır. Özellikle acil servis şartlarında karşılaşılan bu hastalarda anamnez iyi sorgulanmalı toksik maddenin asit veya alkali olmasına, toksik gaza maruz kalma süresi ve miktarına göre etkileri farklılık göstermektedir. Bu hastalarda ilerleyen saatlerde ARDS gözlenmektedir. Bu yüzden 24 saat gözlem altında takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Çelik G; Akut Solunum Zorluğu Sendromu Dışı Akut Akciğer Ödemi. Editörler; Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi 2010; 1279-89.
2. Çelik G; Akciğer Ödemi. Göğüs Hastalıkları Poyraz Yayınevi. SAnkara 2009; 49-18.
3. Arseven O. Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları. Akciğer Ödemi. Nobel Tıp Kitabevi; 2010; 299-303.
4. Özyöncü N, Kılıçkap M.; Kardiyojenik Pulmoner Ödem. Solunum Acilleri, Editörler; Kaya A, Sevinç C. Poyraz Yayınevi 2007;245-251.



# ASYOD

# etkinlik



## ASİSTANBUL 5

Hibrit Okul

25-26 Haziran 2022  
Barceló Hotel Taksim, İstanbul



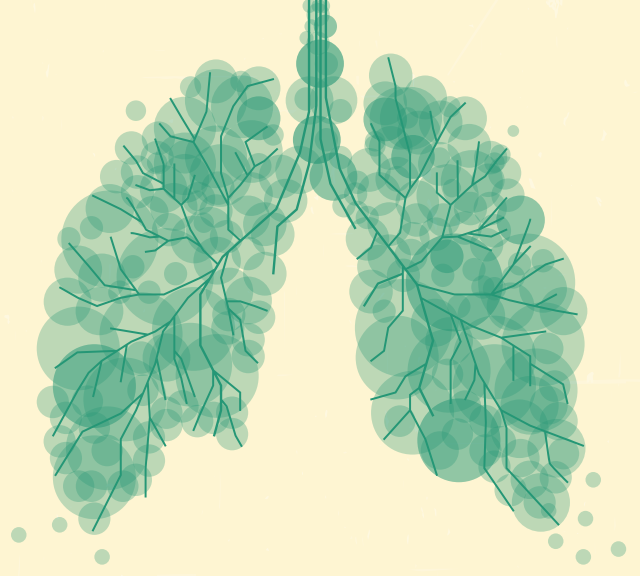




www.uask2023.com



# UASK 2023



Uluslararası Katılımlı

# ULUSAL

# AKCIĞER SAĞLIĞI

# KONGRESİ

15-18 Mart 2023  
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@uask2023.com