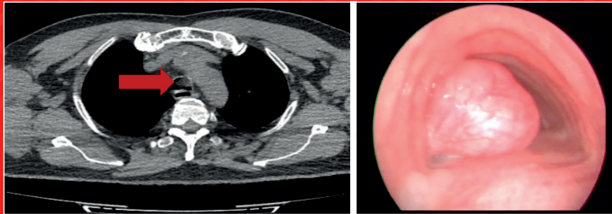
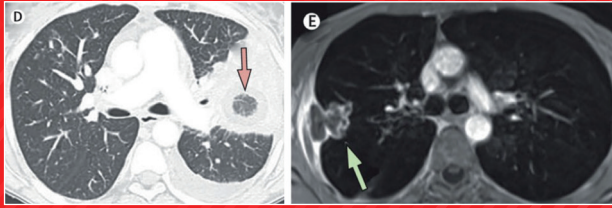
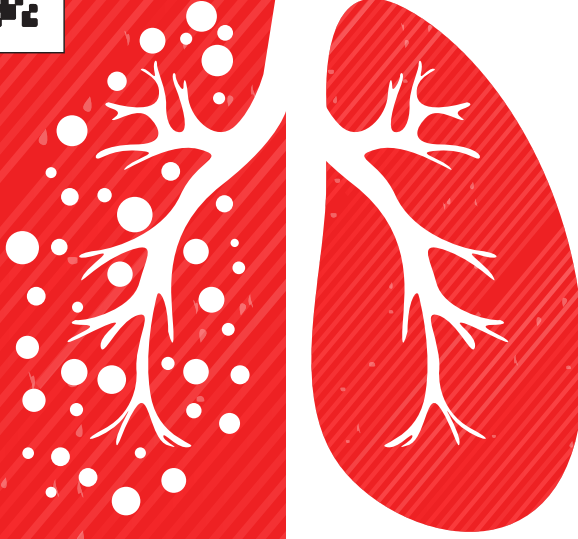




AKCİĞER BÜLTEN

Cilt: 14 • Sayı: 2 • Yıl: 2026



5 Pulmoner Mikozlar: Klinik Bakış
Doç. Dr. Elif Mukime SARICAOĞLU

32 Bronşektazi Rehberi Ne Öneriyor?
Kısa Özetler
Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN

40 Neoadjuvan İmmünoterapi Çağında
Upfront Cerrahinin Yeri
Uzm. Dr. Erhan ÖZER,
Prof. Dr. Hüseyin MELEK

ISSN: 2667-8020

Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına
Akın Kaya

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akın Kaya

Editörler

Ersin Günay
Özlem Erçen Diken

Yayın Kurulu

Ahmet Erbaycu	Güven Bektemür
Aydın Çiledağ	Hüseyin Melek
Berna Botan Yıldırım	Mehtap Pehlivanlar
Efsun Gonca Uğur	Küçük
Chousein	Mustafa Çörtük
Emine Argüder	Najib Rahman
Ercan Kurtipek	Neslihan Özçelik
Erdoğan Çetinkaya	Nurhan Köksal
Esra Pehlivan	Nurhan Sarıoğlu
Gamze Kırık	Nuri Tutar
Gökhan Mutlu	Ömür Güngör
Hatice Selimoğlu Şen	Remzi Bağ
İnsu Yılmaz	Sevda Şener Cömert
M. Emin Akkoyunlu	Talat Kılıç
Derya Yenibeltiz	Tevfik Özlü
Gülistan Karadeniz	Hasan Kahraman

Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

Yayın Adı

Akciğer Bülten

Yayın Türü

Yerel Süreli

Yayın Şekli

4 Aylık (Türkçe)

Yayın Tarihi

Ağustos 2026

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

İçindekiler

- 5 **Pulmoner Mikozlar: Klinik Bakış**
Doç. Dr. Elif Mukime SARICAOĞLU
- 14 **Tüberküloz Dışı Mikobakteri Akciğer Hastalığında**
Tedavi Yönetimi ve Pratikte Kritik Noktalar
Prof. Dr. Mediha GÖNENÇ ORTAKÖYLÜ
- 23 **Hipoksemik Solunum Yetmezliğinde**
Noninvaziv Yöntemler
Doç. Dr. Nur Aleyna YETKİN
- 32 **Bronşektazi Rehberi Ne Öneriyor? Kısa Özetler**
Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN
- 40 **Neoadjuvan İmmünoterapi Çağında Upfront**
Cerrahinin Yeri
Uzm. Dr. Erhan ÖZER, Prof. Dr. Hüseyin MELEK
- 48 **Vaskülit Olgusu: Masif Hemoptizi ile Başvuran**
Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis
Doç. Dr. Sibel KARA
- 52 **Miliyer Patern**
Uzm. Dr. Aslıhan KAHVECİOĞLU, Prof. Dr. Akın KAYA
- 55 **Girişimsel Pulmonoloji Köşesi**
Doç. Dr. Efsun Gonca CHOUSEIN

Yazım Kuralları

1. Akciğer bülteni dergisi, Akciğer sağlığı ve yoğun bakım derneği (AS-YOD) 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 okundukları 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 yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir.
5. Gönderilen yazılar yayın yürütme kurulu ve editör tarafından değerlendirilir.
6. Yazılardaki her bölümün bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazarına ait olacaktır. Metin içerisinde referans verilmeyecektir. Metinde kullanacağınız orijinal tablo, şekil ve algoritmaların alıntılanacağı kaynağı mutlaka altında dipnot şeklinde belirtmeniz gerekmektedir. Bunun dışında bölümlerin sonunda az sayıda önerilen kaynak liste şeklinde sıralanacaktır.
7. Bülten bölümleri en fazla 3-5 A4 sayfası (Times New Roman 12 Punto, tek satır aralığı, sayfanın 4 kenarından 2,5 cm boşluk kalacak şekilde) hacminde olacaktır. Online bültene 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/maknasyaz/>) 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) fotoğraftan 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 yazarı 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=nlmcatalog>). Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

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

Kaynak bir dergi eki ise;

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

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

Kaynak bir kitap ise;

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

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

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

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

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

Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi 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 yazarı 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.

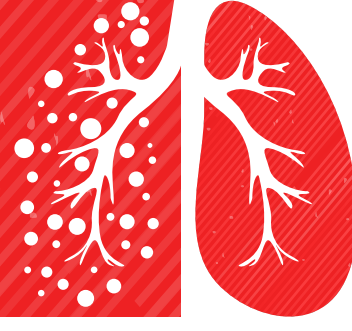
World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 9 Temmuz 2008. Available from: <http://www.who.int>

Kaynak tez ise;

Yazarın soyadı adının başharf(ler)i. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); Yıl.

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

Editörden



Değerli Meslektaşlarımız,

Akciğer Bülten'in 2026 yılı ikinci sayısını sizlerle buluşturmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Bu sayımızda, göğüs hastalıklarının farklı alanlarından güncel bilgileri ve günlük klinik uygulamalara katkı sağlayacak konuları bir araya getirdik.

Pulmoner mikozlar ve tüberküloz dışı mikobakteri akciğer hastalıklarının pratik yönetiminden hipoksemik solunum yetmezliğinde noninvaziv yöntemlere, göğüs cerrahisindeki güncel gelişmelerden bronşektazi rehberine uzanan zengin bir içerik sizleri bekliyor. İlgili çekici bir eozinofilik granülatöz polianjitis olgusu da masif hemoptiziye yaklaşım çerçevesinde ele alınıyor.

Bültenimizin bu sayısında önceki sayımızda da olduğu gibi farklı radyolojik bir bulguya yer veriyoruz. Bu sayıda klinik pratikte ayırıcı tanısı önem taşıyan miliyer paterni, olası nedenleri ve tanısalla yaklaşımıyla birlikte tartışıyoruz. Girişimsel Pulmonoloji Köşesi'nde ise ayırıcı tanı sürecinde girişimsel yöntemlerle tanı konulan bir lipom olgusunu sunuyoruz.

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşarak bu sayıya değer katan tüm yazarlarımıza ve yayının hazırlanmasında emeği geçen çalışma arkadaşlarımıza teşekkür ediyoruz.

Keyifli ve verimli okumalar dileğiyle...



Prof. Dr. Ersin GÜNAY

Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara



Prof. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN

SBÜ, Adana Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana



Doç. Dr. Elif Mukime SARICAOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Pulmoner Mikozlar: Klinik Bakış

İnvaziv fungal enfeksiyonların (İFE) görülme sıklığı hem immün sistemi baskılanmış hem de immün sistemi sağlam bireylerde giderek artmaktadır. Bu artışın; malignite ve romatolojik hastalıklarda kullanılan immünsüpresif tedavilerin yaygınlaşması, solid organ ve hematopoietik kök hücre nakli sayısındaki artış, human immunodeficiency virüs (HIV), uzamış yoğun bakım yatışları ve iklim değişikliği gibi birçok faktörle ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ise İFE, geçmişte ağırlıklı olarak nötropenik veya hematolojik malignitesi bulunan hastalarla ilişkilendirilirken, günümüzde klasik immünsüpresyon ölçütlerini taşımayan kritik hastalarda da giderek daha sık bildirilmektedir. Yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden bu enfeksiyonlarda klinik sonuçların iyileştirilmesi; riskli hastaların erken tanınması, uygun mikolojik ve biyobelirteç temelli tanısal yöntemlerin kullanılması ve antifungal tedavinin gecikmeden başlanmasına bağlıdır (2,3). Bu bölümde pulmoner mikozlar; invazif pulmoner aspergilloz (İPA), pulmoner mukormikoz, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ve invazif kandida enfeksiyonları başlıkları altında ele alınacaktır.

İNVAZİF FUNGAL ENFEKSİYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

İFE açısından klasik risk grupları arasında; 10 günden uzun süren ve nötrofil sayısının $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğu yakın dönem nötropeni; hematolojik malignite; allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) veya solid organ nakli öyküsü yer almaktadır.



Ayrıca, son 60 gün içinde sistemik kortikosteroid kullanımı, son 90 gün içinde kalsinörin inhibitörleri, tümör nekroz faktörü- α blokerleri, lenfosit özgül monoklonal antikorlar veya immünsüpresif nükleozid analogları gibi T-hücre baskılayıcı tedaviler ve ibrutinib gibi Bruton tirozin kinaz inhibitörleri başta olmak üzere B-hücre baskılayıcı ajanlar da önemli risk faktörleridir. Kronik granülomatöz hastalık, STAT3 eksikliği ve ağır kombine immün yetmezlik gibi kalıtsal ağır immün yetmezlikler ile akut graft-versus-host hastalığı da İFE gelişimi açısından yüksek risk oluşturmaktadır (4).

Bununla birlikte, son yıllarda invaziv pulmoner mikozların yalnızca bu klasik immünsüprese hasta gruplarıyla sınırlı olmadığı ve klasik konak faktörlerini taşımayan kritik hastalarda da ortaya çıkabildiği anlaşılmıştır. Kritik hastalığa özgü immün disfonksiyon, yoğun bakım hastalarında İFE gelişiminin temel belirleyicilerinden biridir. Kortikosteroid ve diğer immünomodülatör tedaviler, akut respiratuar distress sendromu, uzamış mekanik ventilasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, renal replasman tedavisi ve ECMO, konak savunmasını bozarak invaziv fungal enfeksiyon riskini artırabilir. Şiddetli viral pnömoniler, özellikle influenza ve COVID-19, invaziv pulmoner aspergilloz için yeni ve önemli bir klinik zemin oluşturmaktadır. Siroz, karaciğer yetmezliği ve ağır KOAH da invaziv pulmoner aspergilloz açısından klasik olmayan risk grupları arasında yer almaktadır (5,6).

İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ

İnvaziv küf enfeksiyonlarının büyük çoğunluğundan *Aspergillus* türleri sorumludur; olguların yaklaşık %90'ında *A. fumigatus* tür kompleksi saptanırken, bunu *A. flavus*, *A. niger* ve *A. terreus* kompleksleri izlemektedir. İnvaziv pulmoner İPA insidansı hasta grubuna, coğrafi bölgeye ve kullanılan tanı ölçütlerine göre değişmekte; kolonizasyon ile invaziv enfeksiyon ayrımındaki güçlükler nedeniyle yoğun bakım hastalarında gerçek sıklığının olduğundan düşük tahmin edildi-

ği düşünülmektedir (2,7,8). FUNDICU konsensüs dokümanında, klasik konak faktörleri taşımayan (nötropenik olmayan, hematoloji/solid organ nakli dışı) kritik hastalarda araştırma amaçlı kullanılmak üzere kanıtlanmış ve olası İPA/trakeobronşiyal aspergilloza yönelik tanı ölçütlerinin yayınlanmıştır (Tablo 1) (9). Bununla birlikte, bu ölçütler esas olarak araştırmalarda standardizasyon amacıyla geliştirilmiştir. Bu nedenle klinik uygulamada, hastanın özellikleri ve hastalık olasılığı dikkate alınarak değerlendirmek uygun bir yaklaşım olacaktır.

Yatak başı ultrasonografi ve supin akciğer grafisi, İPA'un erken saptanması ve takibi açısından genellikle yetersizdir. İPA şüphesinde ince kesit toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)-multidedektör BT, multislice BT, spiral BT veya yüksek çözünürlüklü BT-tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Pulmoner BT anjiyografi, şüpheli fungal lezyon düzeyindeki damar oklüzyonunu doğrudan göstererek invaziv aspergillozun erken tanısına katkı sağlayabilir ve görüntüleme açısından yüksek negatif öngörü değerine sahip olabilir; ayrıca hemoptizi varlığında yapılması gereklidir. Radyolojik bulgular etiyolojik sınıflandırmaya katkı sağlamakla birlikte mikrobiyolojik tanının yerini tutmaz. Anjiyoinvaziv aspergillozun klasik BT bulguları arasında, çapı 1 cm'den büyük makronodüller yer alır; bu nodüller erken dönemde her zaman görülmemekle birlikte çevresinde buzlu cam dansitesinde bir halo ile izlenebilir (halo bulgusu). Diğer bulgular arasında plevraya dayalı kama biçimli konsolidasyon alanları, alveoler konsolidasyonlar, özellikle solid organ nakli alıcılarında görülen kitleler, lezyon içinde düşük dansite, ters halo bulgusu, kavite veya daha geç dönemde ortaya çıkan hava-hilal bulgusu, buzlu cam opasiteleri ve plevral efüzyon bulunmaktadır. Bronkoinvaziv formlar ise trakea veya bronş duvarında kalınlaşma, yamalı dağılım gösteren tomurcuklanan ağaç görünümünde sentrilobüller nodüller, peribronşiyal ağırlıklı konsolidasyon alanları veya bronkopnömoni şeklinde görülebilir.



Tablo 1. Nötropenik olmayan, yoğun bakımdaki erişkin hastalarda invazif pulmoner aspergilloz ve trakeobronşiyal aspergilloz için tanımlar (9).

	Kriterler
Uyumlu bulgu veya semptom (değerlendirme için ön koşul-en az 1 tanesi bulunmalı)	• Uygun antibiyotik tedavisinin (gerekirse bakteriyel odak kontrolüyle birlikte) en az üç gün sürmesine rağmen persistan ateş ($\geq 38,3$ °C) • Antibiyotik altında en az 48 saatlik ateşsiz dönemden sonra, başka belirgin neden olmaksızın ateşin tekrarlaması • Plöretik göğüs ağrısı • Plevral frotman • Dispne • Hemoptizi • Uygun antibiyotik tedavisi ve ventilatör desteğine rağmen kötüleşen solunum yetmezliği
Konak faktörü (en az 1 tanesi bulunmalı)	• İnfluenza • COVID-19 • Orta/ağır KOAH • Dekompanse siroz • $CD4 < 200/mm^3$ ile kontrolsüz HIV enfeksiyonu • Solid tümörler
Klinik kriter (en az 1 tanesi bulunmalı)	• Bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon ve/veya nodül ve/veya psödomembran ve/veya plak ve/veya eskar varlığı (olası TBA için) • Toraks BT'de pulmoner infiltrat(lar) veya başka nedene bağlanamayan kavite varlığı (olası İPA için)
Mikolojik kriter (en az 1 tanesi bulunmalı)	• Pozitif <i>Aspergillus</i> BAL kültürü • Serum galaktomannan $> 0,5$ ODI • BAL galaktomannanı $\geq 1,0$ ODI
Not: Olası İPA veya olası TBA tanısı, yukarıdaki dört başlığın her birinden en az bir kriterin (uyumlu bulgu/semptom + YB konak faktörü + klinik kriter + mikolojik kriter) bir arada bulunmasıyla konur. Tek istisna: COVID-19 veya influenza hastalarında olası TBA, uyumlu bulgu/semptom olmasa dahi, (i) bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon/nodül/psödomembran/plak/eskar varlığı ve (ii) herhangi bir pozitif mikolojik kriterin birlikte bulunmasıyla tanımlanabilir. Kısaltmalar: BAL: Bronkoalveoler lavaj, BT: Bilgisayarlı tomografi, COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; ODI: Optik dansite indeksi; TBA: Trakeobronşiyal aspergilloz.	

Tedavi yanıtının izlenmesi için görüntüleme hastanın klinik seyrine göre bireyselleştirilmeli; özellikle antifungal tedavi sonlandırılmadan önce kontrol görüntülemesi yapılmalıdır (9,12-14).

Yoğun bakım hastalarında solunum fonksiyonlarındaki kötüleşmenin sekresyon birikimi, pulmoner ödem, alveoler kanama ve enfeksiyon gibi çok sa-

yıda nedeni bulunur. Bronkoskopi bu nedenle hem tanısal hem de tedavi edici değer taşır. İşleme bağlı solunumsal kötüleşme riski genellikle düşük olduğundan, özellikle entübe hastalarda bronkoskopi için eşik düşük tutulmalıdır. Trakeobronşiyal aspergillozda bronkoskopi; ülserasyon, plak, psödomembran ve nekrotik lezyonların doğrudan görülmesine ve hedefe yönelik biyopsi alınmasına



olarak sağlar. Bronkoalveoler lavaj (BAL), mümkünse BT'de şüpheli görülen segmentten alınmalı; örnek kültür, galaktomannan ve uygun moleküler testler açısından incelenmelidir (6,9). BAL sıvısında *Aspergillus* türlerinin üremesi İPA ilişkili olabilir. Kültürün en önemli avantajları etkenin tür düzeyinde tanımlanması ve azol direnci açısından fenotipik duyarlılık testi yapılabilmesidir. Bununla birlikte duyarlılığı yaklaşık %20-50 ile sınırlıdır ve tek başına kolonizasyon ile invaziv enfeksiyon ayırımını sağlayamaz (12,13).

Serum galaktomannan (GM) testi nötropenik hastalarda kabul edilebilir tanısal performansa sahipken, nötropenik olmayan hastalarda enfeksiyonun sıklıkla anjiyoinvaziv seyretmemesi nedeniyle duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle nötropenik olmayan kritik hastalarda GM'in öncelikle solunum yolu örneklerinde değerlendirilmesi önerilir. Mikolojik tanı kriterleri açısından GM testi için, aşağıdaki eşik değerlerden herhangi birinin sağlanması olası İPA tanısını destekler: tek başına serum veya plazmada optik dansite indeksinin (ODI) $\geq 1,0$ olması, tek başına BAL sıvısında ODI'nin $\geq 1,0$ olması, ya da serum/plazma ODI'nin $\geq 0,7$ olması ile eş zamanlı BAL ODI'nin $\geq 0,8$ olması anlamlı

olarak kabul edilir (10,11). Yatak başında uygulanabilen lateral akım testleri de tanıda yardımcı olabilir. Buna karşılık, BAL sıvısında beta-D-glukan ölçümü düşük özgüllük ve sık yalancı pozitiflik nedeniyle İPA tanısında önerilmemektedir (6).

Aspergillus türlerinin kan, serum, plazma ve alt solunum yolu örneklerinde moleküler yöntemlerle saptanması mümkündür; ancak yoğun bakım hastalarındaki klinik yararına ilişkin kanıtlar halen sınırlıdır. Nükleik asit amplifikasyon testleri kolonizasyon ile invaziv enfeksiyonu tek başına ayıramaz. BAL polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü tek başına sınırlı olmakla birlikte, GM gibi belirteçlerle birlikte kullanıldığında tanısal performansı artmaktadır (6).

İPA tedavisinde IDSA, ECIL ve ESCMID rehberlerinin önerileri Tablo 2'de sunulmuştur (12-14).

PNEUMOCYSTIS JIROVECIİ PNÖMONİSİ

Pneumocystis jirovecii, insanlarda *Pneumocystis* pnömonisine neden olan yaygın bir mantardır (15). Günümüzde HIV ile yaşayan bireylerde antiretroviral tedavi ve profilaksi uygulamaları sayesinde *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP)

Tablo 2. Rehberlere göre invaziv pulmoner aspergillozda tedavi yaklaşımı.

	IDSA	ECIL	ESCMID
Birinci basamak tedavi	Vorikonazol	Vorikonazol veya isavukonazol	Vorikonazol veya isavukonazol
Birinci basamak alternatif tedavi	İsavukonazol veya lipozomal amfoterisin B	Lipozomal amfoterisin B	Lipozomal amfoterisin B
Antifungal profilaksi altında gelişen atılım enfeksiyonu	Kullanılan antifungalden farklı bir antifungal sınıfına geçilmelidir.		
Refrakter veya progresif invaziv aspergilloz	Bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı önerilir.		
Refrakter/progresif hastalıkta uygulanabilecek yaklaşımlar	Terapötik ilaç düzeyi izlemi; antifungal sınıfının değiştirilmesi; lipozomal amfoterisin B, kaspofungin veya kombinasyon tedavisi; immünsüpresyonun azaltılması; uygun hastalarda cerrahi		
Tedavi intoleransı	Antifungal sınıfı değiştirilir veya yan etki profili mevcut tedaviyle örtüşmeyen alternatif bir azol kullanılır.		



insidansı belirgin olarak azalmıştır (16). CD4+ T-lenfosit sayısının < 200 hücre/mm³ olması, HIV enfeksiyonu, solid organ nakli, T-hücre fonksiyonunu baskılayan tedaviler ve son 60 gün içinde en az iki hafta süreyle $\geq 0,3$ mg/kg/gün prednizolon eşdeğeri kortikosteroid kullanımı başlıca risk faktörleridir. Klinik tablo genellikle ateş, nonprodüktif öksürük, ilerleyici dispne ve hipoksemi ile seyreder. HIV negatif immünsüprese hastalarda görülen hızlı ve fulminan seyir HIV ile yaşayan bireylerde daha seyrek olmakla birlikte, özellikle tedavi başladıktan sonra klinik kötüleşme gelişebilir (17).

PJP'nin en karakteristik laboratuvar bulgusu hipoksemdir. Hastalık şiddeti, oda havasında PaO₂ ve alveolo-arteriyel oksijen gradyentine göre hafif, orta veya ağır olarak sınıflandırılabilir. Orta-ağır PJP, oda havasında PaO₂'nin < 70 mmHg veya alveolo-arteriyel oksijen gradyentinin ≥ 35 mmHg olmasıyla tanımlanır. Laktat dehidrogenaz yüksekliği sık görülmekle birlikte özgül değildir.

Klasik akciğer grafisinde bilateral, diffüz, perihilar bölgeden başlayan interstitsiyel infiltratlar görülür. Hastalığın erken döneminde görüntüleme normal olabilir, ancak hızla progresif hastalık ile yaygın birleşme gösteren alveolar gölgelenmeler gelişir. Yüksek rezolüsyonlu BT semptomatik hastaların değerlendirilmesinde önemlidir. Bilateral, periferin korunduğu, apikal ağırlıklı buzlu cam görünümü BT'de en sık saptanan görünümdür (18).

PJP kesin tanısı, etkenin doku, BAL sıvısında veya indüklenmiş balgam örneğinde histopatolojik ya da sitopatolojik olarak gösterilmesine dayanır. Spontan balgamın duyarlılığı düşüktür. Kullanılan boyama yöntemi, örnek kalitesi, etken yükü ve laboratuvar deneyimi tanısal performansı etkiler. Direkt immünfloresan boyama, klasik kolorimetrik yöntemlere göre daha duyarlı olabilir. PZR günümüzde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip başlıca tanısal yöntemlerden biri olmuştur. Bununla birlikte, kalitatif PZR kolonizasyon ile aktif enfeksiyonu güvenilir biçimde ayıramaz. Serum

1,3-β-D-glukan düzeyi PJP'de yüksek duyarlılığa sahiptir ancak özgüllüğü düşüktür ve diğer fungal enfeksiyonlar, hemodiyaliz membranları ile bazı ilaçlar yalancı pozitifliğe yol açabilir. *P. jirovecii* etkili tedavi sonrasında günler veya haftalar boyunca solunum yolu örneklerinde saptanabilir (17).

PJP tedavisinde genel yaklaşım trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) olup; klinik şüphe yüksekse tedavi, tanısal doğrulama beklenmeden başlanmalıdır. Antiretroviral tedavi almayan HIV ile yaşayan bireylerde antiretroviral tedavi, mümkünse PJP tanısından sonraki ilk iki hafta içinde başlatılmalıdır. Tedavi yönetimi ile ilgili ayrıntılar Tablo 3'te sunulmuştur.

MUKORMİKOZ

Tıbbi uygulamalardaki gelişmelere paralel olarak mukormikoz açısından risk taşıyan hasta grupları genişlemektedir. Diabetes mellitus en önemli risk faktörlerinden biri olmayı sürdürürken, kemoterapi ve kanser immünoterapilerinin yaygınlaşmasıyla maligniteler; solid organ nakli ve HKHN'deki artışla birlikte transplantasyon alıcıları da önemli risk grupları hâline gelmiştir. Pulmoner mukormikoz özellikle derin nötropenisi veya graft-versus-host hastalığı bulunanlarda görülürken, diyabetik hastalarda rino-orbito-serebral hastalık daha tipiktir. Hastaların çoğunda uzamış ateş bulunmakla birlikte bazı olgular asemptomatik olabilir. Radyolojik bulgular lezyonların sayısı, boyut, dağılım ve morfolojisine göre değişkenlik gösterir; enfeksiyon komşuluk yoluyla, örneğin diyaframı aşarak abdominal organlara yayılabilir (19).

Pulmoner mukormikozdan şüphelenilen hastalarda toraks BT yapılması önerilir. Konsolidasyon halkasıyla çevrili buzlu cam opasitesi olarak tanımlanan ters halo bulgusu ve BT pulmoner anjiyografide damar oklüzyonu tanıyı destekleyebilir (Resim 1). Yüz ağrısı, sinüzit, proptozis, oftalmopleji veya yeni gelişen görme kaybı bulunan diyabetik hastalarda kraniyal BT veya MRG ile sinüs tutulumu araştırılmalıdır. Mukormikoz olasılığın

**Tablo 3. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinin tedavisi.**

Klinik durum	Tercih edilen tedavi	Alternatif tedavi	Tedavi süresi
Orta-ağır PJP	TMP-SMX: TMP 15-20 mg/kg/gün + SMX 75-100 mg/kg/gün, IV olarak 6 veya 8 saatte bir bölünmüş dozlarda uygulanır; klinik düzelme sonrası oral tedaviye geçilebilir.	Primakin 30 mg PO/gün + klindamisin: IV 600 mg 6 saatte bir veya 900 mg 8 saatte bir; alternatif olarak PO 450 mg 6 saatte bir veya 600 mg 8 saatte bir. Pentamidin: 4 mg/kg IV günde bir kez, ≥ 60 dakikada infüzyon; toksisite durumunda 3 mg/kg/güne azaltılabilir.	21 gün
	+ prednizon - $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg ya da alveolar/arteryal O_2 gradiyenti > 35 mmHg ise) - Mümkün olduğunca erken, tercihen PJP tedavisinin ilk 72 saati içinde başlanmalıdır. - 2x40 mg 5 gün, 1x40 mg 5 gün, 1x20 mg 10 gün - IV metilprednizolon, prednizon dozunun yaklaşık %80'i olarak uygulanabilir.		
Hafif-orta PJP	TMP-SMX: TMP 15-20 mg/kg/gün + SMX 75-100 mg/kg/gün, üç doza bölünerek; klinik düzelme sonrası oral tedaviye geçilebilir.	Dapson 100 mg PO/gün + TMP 15 mg/kg/gün PO, üç doza bölünerek veya primakin 30 mg baz PO/gün + klindamisin 450 mg 6 saatte bir ya da 600 mg 8 saatte bir veya atovaquone 750 mg PO günde iki kez, yemekle birlikte.	21 gün

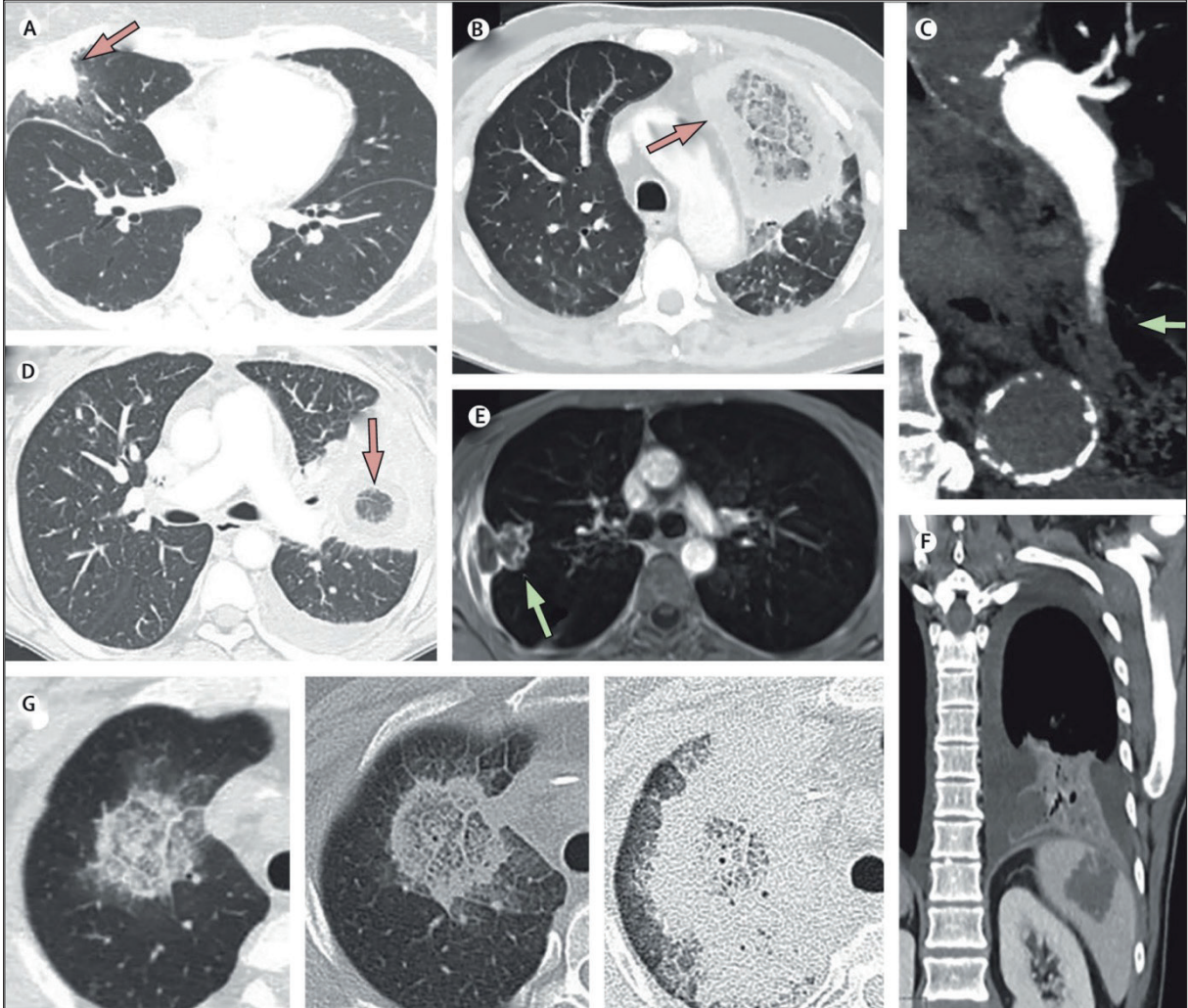
da biyopsi güçlü biçimde önerilir. Bununla birlikte yalnızca morfolojik özelliklere dayanarak diğer küflerden güvenilir biçimde ayırım yapılamayacağından, doku tanısının kültür, moleküler yöntemler veya in situ tanımlama teknikleriyle doğrulanması önerilir (19).

İmmünsüprese bir hastada mukormikozdan şüphelenildiğinde antifungal tedavi tanısal incelemelerle eş zamanlı olarak gecikmeden başlanmalıdır. Birinci basamak tedavide tüm organ tutulumlarında lipozomal amfoterisin B 5-10 mg/kg/gün güçlü düzeyde önerilir. İsavukonazol birinci basamak tedavi için orta düzeyde desteklenirken, posakonazolün gecikmeli salımlı tablet ve intravenöz formları da uygun alternatifler arasında yer alır; oral süspansiyon formunun kullanımı ise daha zayıf biçimde desteklenmektedir (19).

İNVAZİF KANDİDA ENFEKSİYONLARI

Solunum yolu örneklerinde *Candida* türlerinin saptanması yoğun bakım hastalarında sık görülmekle birlikte, bu bulgu büyük çoğunlukla

orofaringeal veya trakeobronşiyal kolonizasyonu yansıtır. Otopsi serilerinde, trakeal aspirat ya da BAL kültüründe *Candida* üremesi bulunan hastalarda histolojik olarak doğrulanmış *Candida* pnömonisinin son derece nadir olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle BAL veya trakeal aspiratta *Candida* üremesi tek başına pulmoner kandidiyaz tanısı koydurmaz ve antifungal tedavi endikasyonu oluşturmaz. Gerçek *Candida* pnömonisi daha çok ağır immünsüpresyon veya yaygın hematogen kandidiyaz zemininde gelişir ve kesin tanı akciğer dokusunda maya, psödohif veya hiflerle birlikte doku invazyonunun histopatolojik olarak gösterilmesini gerektirir. *Candida* plevriti veya ampiyemi gibi nadir, fakat gerçek invaziv tablolar söz konusu olduğunda ise antifungal tedavi kaynak kontrolüyle birlikte planlanmalıdır; plevral drenaj veya gerektiğinde torakoskopik dekortikasyon temel yaklaşımı oluşturur (20).



Resim 1. Mukormikozun radyolojik bulguları: Uygun klinik varlığında pulmoner mukormikozu düşündürebi-
lecek başlıca radyolojik bulgular şunlardır: A. Halo bulgusu: Toraks BT'de nodüler infiltrasyonu çevreleyen
buzlu cam opasitesi halkasıdır. Patofizyolojik olarak iskemi alanını yansıtır ve invaziv pulmoner aspergil-
lozda da görülebilir. B ve D. Ters halo bulgusu: Konsolidasyon halkasıyla çevrili santral buzlu cam opasitesi
alanı şeklindedir. E. Hipodens bulgu: T1 ağırlıklı MRG'de pulmoner konsolidasyon veya nodül içinde izlenen
santral hipodens alandır. Vasküler obstrüksiyona bağlı gelişen santral nekroz, sekonder akciğer infarktı
ve sekestrasyonu temsil eder. Görüntüde sağ üst lobdaki pulmoner nodül içinde bu santral hipodens alan
izlenmektedir. C. Vasküler oklüzyon bulgusu: BT anjiyografide, fokal lezyon sınırında damarın kesintiye
uğraması ve damar yapısının lezyon içinde ya da periferinde izlenememesi olarak tanımlanır. Mukormi-
kozun özellikle agresif formlarında şu bulgular görülebilir: F. Komşu dokulara yayılım: BT'de bir kitle veya
konsolidasyonun doku planlarını aşarak diyafram, göğüs duvarı, plevra veya dalak gibi komşu yapılara in-
vazyon göstermesidir. G. Hızlı progresyon: Klinik kötüleşmeyle birlikte pulmoner mukormikoz bulgularının
kısa sürede ilerlemesidir. Sekizinci ve on beşinci günlerde çekilen BT görüntülerinde ters halo bulgusunun
belirginleşmesi buna örnektir (19).

KAYNAKLAR

1. Epelbaum O, Marinelli T, Haydour Q, Pennington KM, Evans SE, Carmona EM, et al. Treatment of Invasive Pulmonary Aspergillosis and Preventive and Empirical Therapy for Invasive Candidiasis in Adult Pulmonary and Critical Care Patients: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(1):34-53. doi: 10.1164/rccm.202410-2045ST.
2. Lass-Flörl C, Steixner S. The changing epidemiology of fungal infections. *Mol Aspects Med*. 2023;94:101215. doi: 10.1016/j.mam.2023.101215.
3. Cao Y, Li Y, Wang M, Wu Y, Shi S, Wang C, et al. Epidemiological shifts and advances in research on early diagnosis of invasive fungal infection in critically ill patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1658476. doi: 10.3389/fcimb.2025.1658476.
4. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
5. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis*. 2021;72(Suppl 2):S121-S127. doi: 10.1093/cid/ciaa1751.
6. Wichmann D, Hoenigl M, Koehler P, Koenig C, Lund F, Mang S, Strauß R, Weigand MA, Hohmann C, Kurzai O, Heußel C, Kochanek M. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill intensive care patients: executive summary of the German national guideline (AWMF 113-005). *Infection*. 2025;53(4):1299-1310. doi: 10.1007/s15010-025-02572-2.
7. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):621-5. Doi: 10.1164/rccm.200401-093OC.
8. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses*. 2021;64(9):1002-14. <https://doi.org/10.1111/myc.13274>.
9. Bassetti M, Giacobbe DR, Agvald-Ohman C, Akova M, Alastruey-Izquierdo A, Arikan-Akdagli S, et al. Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM. *Intensive Care Med*. 2024;50(4):502-515. doi: 10.1007/s00134-024-07341-7.
10. Lass-Flörl C, Samardzic E, Knoll M. Serology anno 2021-fungal infections: from invasive to chronic. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(9):1230-1241. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.005.
11. Ullah N, Fusco L, Ametrano L, Bartalucci C, Giacobbe DR, Vena A, Mikulska M, Bassetti M. Diagnostic Approach to Pneumonia in Immunocompromised Hosts. *J Clin Med*. 2025;14(2):389. doi: 10.3390/jcm14020389.
12. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
13. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
14. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433-444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.
15. Nevez G, Totet A, Matos O, Calderon EJ, Miller RF, Le Gal S. It is still PCP that can stand for Pneumo-



- cystis pneumonia: Appeal for generalized use of only one acronym. *Med Mycol.* 2021;59(8):842–844. doi: 10.1093/mmy/myab024.
16. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest.* 2001;120(6):1888–93. doi: 10.1378/chest.120.6.1888.
 17. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/pneumocystis>
 18. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Intern Med J.* 2014;44(12b):1350–63. doi: 10.1111/imj.12599.
 19. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405–e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
 20. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, Chen SC, Groll AH, Kurzai O, Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(5):e280–e293. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00749-7. Epub 2025 Feb 13. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2025 Apr;25(4):e203. doi: 10.



Prof. Dr. Mediha GÖNENÇ ORTAKÖYLÜ

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

Tüberküloz Dışı Mikobakteri Akciğer Hastalığında Tedavi Yönetimi ve Pratikte Kritik Noktalar

1. TANIM VE TANI KRİTERLERİ

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM), *Mycobacterium tuberculosis complex* ve *Mycobacterium leprae complex* dışında kalan mikobakteri türlerini tanımlamak için kullanılan geniş ve heterojen bir mikroorganizma grubudur. Bu gruptaki etkenler klasik tüberküloz basillerinden farklı olarak çoğunlukla çevresel kaynaklıdır. Toprak, doğal su kaynakları, içme suyu sistemleri, hastane su sistemleri ve biyofilm oluşumuna elverişli nemli yüzeyler başlıca rezervuarlar arasında yer alır. Bugüne kadar yaklaşık 200 TDM türü tanımlanmıştır. İnsanlarda en sık akciğerleri enfekte ederler ve bu durum TDM-Akciğer Hastalığına yol açabilir.

Tüberküloz dışı mikobakterilerin klinik önemini belirleyen temel nokta, mikroorganizmanın yalnızca izole edilmesi değil, konakta ilerleyici inflamatuvar doku hasarına yol açıp açmadığıdır. Solunum yolu örneklerinde TDM saptanması bazı hastalarda geçici kolonizasyon veya kontaminasyon anlamına gelebilirken, bazı hastalarda gerçek



tüberküloz dışı mikobakteri akciğer hastalığını gösterebilir. Bu nedenle TDM pozitifliği ile TDM akciğer hastalığı birbirinden ayrılmalıdır.

TDM-AH tanı kriterleri 2007'de yayımlanan ilk kılavuzdan bu yana değişmemiştir ve tanı için klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik verilerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Tanı kriterleri Şekil 1'de görülmektedir. Tüberküloz dışı mikobakterilerin çevresel kaynaklı olması ve havayollarında geçici kolonizasyona yol açabilmesi nedeni ile en az bir hafta aralarla alınmış üç balgam örneğinin incelenmesi önerilir. Bu örneklerden ikisinin TDM açısından pozitif bulunması, TDM'nin persistan olduğunu gösterir. Balgam elde edilemeyen olgularda tek bir pozitif bronkoskopik örnek hastalık tanı kriterlerini karşılamak için yeterlidir. Tür tayini organizmanın klinik önemini belirlemede önemlidir, örneğin *M. kansasii* genellikle patojen iken, *M. gordonae* nadiren hastalık oluşturur. Yaş üreyen TDM'ler arasında *M. avium* complex,

M. kansasii ve *M. xenopi*, hızlı üreyen TDM'ler arasında ise *M. abscessus* başlıca hastalık yapan etkenlerdir.

2. TEDAVİ KARARI

Tanısal sürecin amacı yalnızca TDM varlığını göstermek değil, hastanın aktif, ilerleyici ve tedavi gerektiren TDM akciğer hastalığına sahip olup olmadığını belirlemektir. Bu nedenle tanı kriterleri, tedavi kararından ayrı fakat onu yönlendiren temel basamak olarak ele alınmalıdır.

Tanı kriterlerinin karşılanması antibiyotik tedavisi başlanmasını gerektirmez. Tedavi başlama kararını; TDM-AH'nın ciddiyeti, progressif TDM-AH riski, komorbiditelerin varlığı, hastanın tedaviyi alma isteği ve tolere edebilmesi, tedavinin risk ve faydaları ve tedavi hedefi etkiler. Kaviter akciğer hastalığı varlığı, balgam yayma pozitifliği, şiddetli ve yaşam kalitesini bozan semptomlar, düşük vücut kitle indeksi ve düşük albümin düzeyi, *M. kan-*



Şekil 1. TDM-AH tanı kriterleri.



sasii gibi patojen bir tür izole edilmesi tedavi kararı almada etkili faktörlerdir. Semptomların hafif olması ve yavaş progresyon göstermesi, yüksek ilaç toksisite riski ve komorbiditeler, tedavisi zor ve toksik ilaçlar gerektiren *M. abscessus* gibi patojenlerin izole edilmesi, reenfeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda dikkatli yakın izlemde diğer bir seçenektir. Tablo 1'de tedavi kararını etkileyen faktörler özetlenmiştir.

Yakın izlem stratejisi, tedaviyi ertelemek anlamına gelmez; aksine hastanın klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak düzenli takip edilmesini gerektirir. Bu süreçte semptomlarda kötüleşme, yeni semptom gelişimi, kilo kaybı, radyolojik progresyon, nodül veya infiltrasyon artışı, kavitasyon gelişimi ya da mikrobiyolojik yükte artış tedavi kararını yeniden gündeme getirir.

Tedavi kararı verilmiş ise tedavi öncesi ampirik yaklaşım yerine tür bazlı antibiyogram şarttır. İn vitro duyarlılık testi Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre yapılmalıdır.

3. DİRENÇ TESTLERİNİN ÖNEMİ VE YORUMLANMASI

TDM enfeksiyonlarının tedavisini düzenlerken ilaç duyarlılık testi (İDT) önemlidir. Ancak in-vitro İDT sonuçlarının in-vivo etkinlik ile tutarlı olmayabileceği akılda tutulmalıdır. *M. avium complex* (MAC) kaynaklı akciğer hastalığında makrolidler ve amikasin için duyarlılık testi sonucunun bilin-

mesi gerekir. *M. kansasii*'ye bağlı akciğer hastalığında, rifampisin için duyarlılık testi sonucu bilinmelidir. *M. xenopi* akciğer hastalığında, duyarlılık temelli tedavi lehine veya aleyhine öneri yapmak için yeterli kanıt yoktur. *M. abscessus* akciğer hastalığında, en az makrolidler ve amikasin için duyarlılık testi sonucu bilinmelidir. Ayrıca, makrolidler için indüklenebilir makrolid direncini değerlendirmek amacıyla 14 günlük inkübasyon ve/veya erm (41) geninin dizilenmesi gereklidir. TDM tedavisinde Amikasin en aktif aminoglikozittir, sadece *M. chelonae* tobramisine daha duyarlıdır. Moksifloksasin ile siprofloksasin arasında çapraz direnç yoktur, çapraz duyarlılık da yoktur (hızlı üreyenlerde). Rifampisin ve rifabutin arasında çapraz direnç yoktur. Linezolid ve moksifloksasin direnç testi sonuçlarında in vivo-in vitro korelasyon olmayabilir.

4. TDM ENFEKSİYONLARINA TEDAVİ YAKLAŞIMI

4.1. *Mycobacterium avium complex*

Mycobacterium avium complex, akciğer TDM hastalığının en sık nedenlerinden biridir ve iki temel klinik-radyolojik fenotip ile karşımıza çıkar. Birinci fenotip, genellikle altta yatan kronik akciğer hastalığı, sigara öyküsü veya KOAH bulunan yaşlı erkeklerde görülen fibrokaviter formdur. Bu form klinik ve radyolojik olarak tüberküloza benzebilir; üst lob infiltrasyonları, kavitasyon, öksürük ve kilo kaybı ön plandadır.

Tablo 1. TDM-AH'de tedavi kararı için pratik göstergeler.

Tedavi lehine değerlendirilmesi gereken durumlar	Yakın izlem düşünülebilecek durumlar
Kaviter hastalık	Minimal semptom
Balgam yayma pozitifliği	Stabil radyoloji
Belirgin semptom yükü veya kilo kaybı	Yüksek ilaç toksisite riski
Radyolojik progresyon	Ciddi komorbidite
Patojenitesi yüksek tür izolasyonu	Tedavisi zor ve toksik rejim gerektiren türlerde sınırlı hastalık
Düşük vücut kitle indeksi veya düşük albümin	Reenfeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlar



İkinci fenotip ise daha çok sigara içmeyen, orta-ileri yaş kadınlarda görülen nodüler-bronşiektatik formdur. Bu formda özellikle orta lob ve lingula tutulumu, silindirik bronşiektazi ve çok sayıda küçük nodül izlenir. Hastalar çoğunlukla kronik öksürük, balgam ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile başvurur.

Makrolid duyarlı MAC akciğer hastalığında tedavinin temelini makrolid, etambutol ve rifampisin ya da rifabutin kombinasyonu oluşturur. Tedaviye etambutol eklenmesi makrolid direnci gelişimini önler. Makrolid duyarlılığı MAC tedavisinde başarıyı öngören en tutarlı faktördür, Makrolide duyarlı MAC pulmoner hastalığında azitromisin, daha iyi tolere edilebilmesi, ilaç etkileşiminin daha az olması, daha düşük tablet yükü ve günde tek doz kullanılması nedeni ile tercih edilir. Azitromisin kullanılmaz ise klaritromisin kabul edilebilir bir alternatiftir.

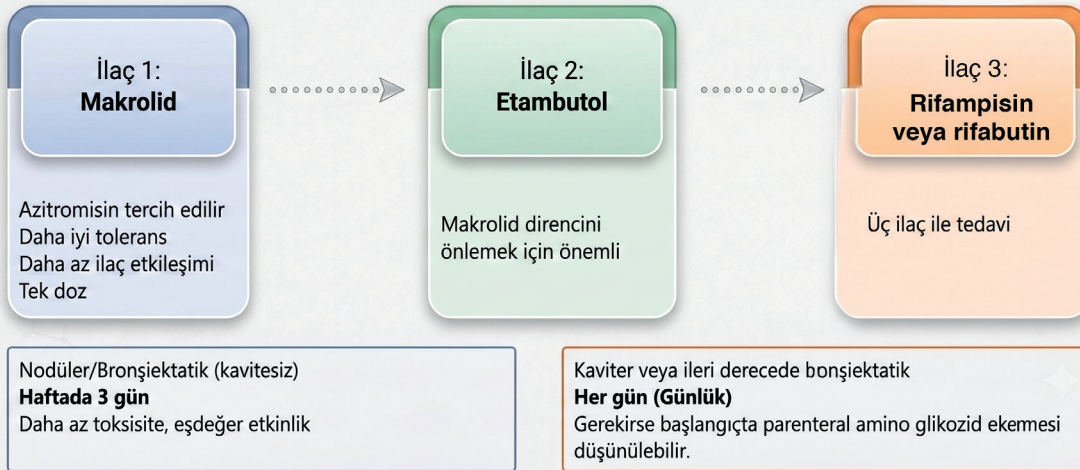
Kaviter veya ileri/ağır bronşiektatik ya da makrolid dirençli MAC pulmoner hastalığında, başlangıç tedavi rejimine en az iki-üç ay parenteral amikasin veya streptomisin eklenmesi önerilir. Makrolid

duyarlı MAC enfeksiyonlarında kültür negatifleşme oranı %80'lerde iken, direnç olduğunda bu oran %5-36'ya düşer. Nonkaviter nodüler/bronşiektatik MAC akciğer hastalığında, haftada üç gün, kaviter veya ileri/ağır hastalıkta günlük tedavi önerilir (Şekil 2). Yeni tanı konmuş MAC pulmoner hastalığında başlangıç tedavisinin parçası olarak inhale amikasin kullanılması önerilmemekle birlikte tedaviye rağmen altıncı ayda kültür pozitifliği devam ediyorsa, tedavi rejimine amikasin liposomal inhalasyon süspansiyonu (ALIS) eklenmesi önerilir. CONVERT çalışmasında tedavinin altıncı ayında kültür pozitif kalan hastalara ALIS eklenmesi ile %29'unda kültür konversiyonu sağlanabilmişken eklenmeyenlerde bu oran %8,9'da kalmıştır. Makrolide duyarlı MAC pulmoner hastalığında tedavi süresi kültür dönüşümünden sonra en az 12 aydır.

4.2. *Mycobacterium kansasii*

M. kansasii, diğer birçok TDM türünden farklı olarak klinik ve radyolojik açıdan tüberküloza oldukça benzeyen bir tablo oluşturur. Üst lob in-

M.Avium complex (MAC): Standart Tedavi Protokolü Makrolid duyarlı



Şekil 2. Makrolid duyarlı MAC akciğer hastalığında standart tedavi protokolü.



filtrasyonları, kaviter lezyonlar ve kronik sistemik semptomlarla seyredebilir.

Rifampisin duyarlı *M. kansasii* akciğer hastalığı olan hastalarda rifampisin, etambutol ve izoniazid veya bir makrolid içeren bir tedavi rejimi önerilmektedir (Şekil 3).

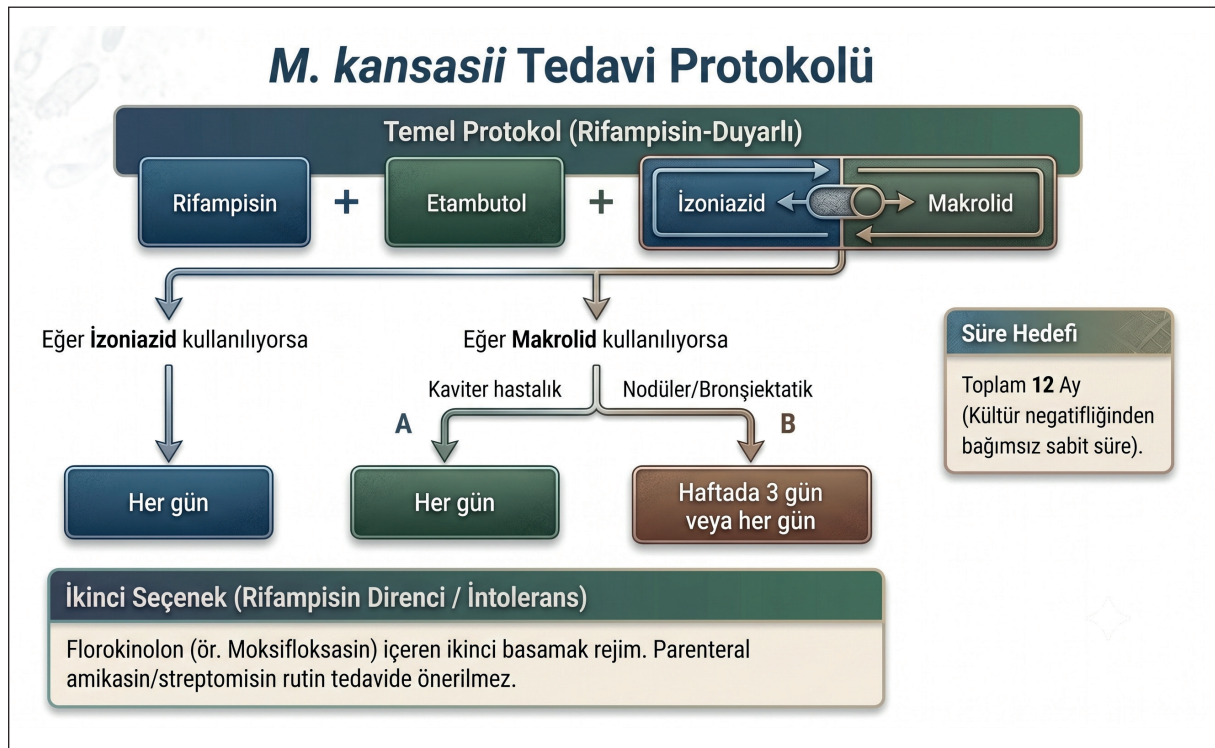
Nonkaviter nodüler/bronşiektatik *M. kansasii* akciğer hastalığında, rifampisin, etambutol, makrolid içeren tedavi rejimi günlük veya haftada üç gün uygulanabilir. Kaviter hastalık varlığında aralıklı tedavi önerilmez, günlük tedavi verilmelidir.

Makrolid yerine izoniazidin kullanılması durumunda yani İzoniazid, etambutol, rifampisin içeren rejim kullanan tüm *M. kansasii* hastalarında; izoniazidin haftada üç gün kullanımıyla ilgili veri olmadığı için tedavinin haftada üç gün yerine günlük uygulanması önerilir. *M. kansasii*-AH oral rejimlerle iyi sonuçlar elde edilmesi, parenteral

amikasin veya streptomisinin ciddi yan etki riski taşıması nedeniyle rifampisin bazlı bir rejimin kullanılamadığı veya hastalığın çok ağır olduğu durumlar dışında bu parenteral ilaçların kullanılması önerilmez. Rifampisin dirençli hastalıkta ise etambutol, azitromisin, florokinolon içeren bir rejim başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. *M. kansasii* için kültür negatifleşmesinden bağımsız 12 aylık tedavi önerilir.

4.3. *Mycobacterium xenopi*

M. xenopi su sistemlerinde yaşayabilen, dezenfektanlara direnç gösterebilen ve hastane ortamında kontaminasyon riski taşıyan bir TDM türüdür. Laboratuvar örnekleri, bronkoskoplar veya suyla temas eden tıbbi ekipmanlar aracılığıyla kontaminasyon söz konusu olabilir. Klinik tablo immün duruma ve altta yatan akciğer yapısına göre değişkenlik gösterir. İmmünsüprese bireyler-



Şekil 3. *M. kansasii* akciğer hastalığında önerilen tedavi protokolü.



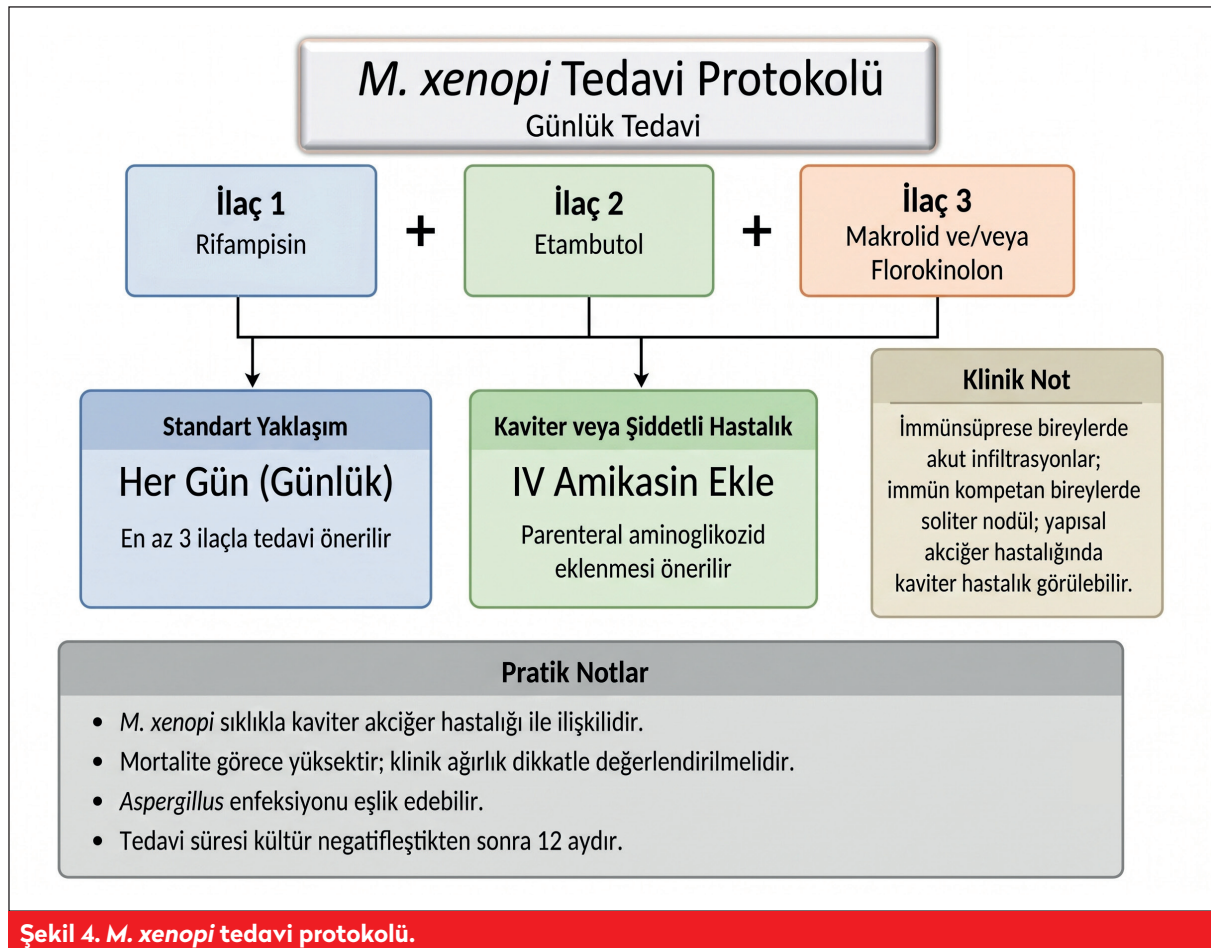
de akut infiltrasyonlarla, immün kompetan bireylerde soliter nodül şeklinde, yapısal akciğer hastalığı bulunanlarda ise kaviter pulmoner hastalık şeklinde görülebilir.

M. xenopi akciğer hastalığında mortalitenin görece yüksek bildirildiği dikkate alınmalı ve tedavi kararı hastalığın klinik ağırlığına göre verilmelidir. *M. xenopi* akciğer hastalığında mortalite yüksektir (%5-36) sıklıkla kaviter hastalık şeklindedir ve aspergillus enfeksiyonu da eşlik edebilir. Tedavi de günlük olarak en az üç ilaç içeren bir tedavi rejimi rifampisin, etambutol, makrolid ve/veya florokinolon önerilir. Kavite varlığında veya şiddetli hastalık durumunda rejime parenteral amikasin

eklenmesi önerilmektedir (Şekil 4). Tedavi süresi kültür negatifleştikten sonra 12 aydır.

4.4. *Mycobacterium abscessus complex*

Mycobacterium abscessus complex, akciğer TDM hastalıkları içinde tedavisi en zor gruplardan biridir. Kompleks içinde *M. abscessus subsp. abscessus*, *M. abscessus subsp. massiliense* ve *M. abscessus subsp. bolletii* yer alır. Bu organizmalar yüksek klor düzeylerine, bazı dezenfektanlara ve çevresel stres koşullarına direnç gösterebilir; biyofilm oluşturabilmeleri nedeniyle su sistemlerinde uzun süre canlı kalabilirler. *M. abscessus* tedavisini güçleştiren başlıca faktörler arasında standart bir tedavi rejiminin olmaması, çoklu ve



Şekil 4. *M. xenopi* tedavi protokolü.



çoğu zaman intravenöz ilaç gereksinimi, ciddi ilaç toksisiteleri, düşük kültür konversiyon oranları ve yapısal ya da indüklenebilir ilaç direnci yer alır. Bu nedenle bu türde tedavi planlaması mutlaka alt tür tayini, makrolid duyarlılık fenotipi ve hastanın klinik durumu dikkate alınarak yapılmalıdır.

Makrolid duyarlılığının yorumlanması *M. abscessus complex* yönetiminde kritik öneme sahiptir. Bazı alt türlerde bulunan erm (41) geni, makrolid maruziyeti sonrası aktive olarak indüklenebilir makrolid direncine yol açar. Bu durumda izolat erken dönemde in vitro olarak duyarlı görünse bile uzamış inkübasyon sonunda dirençli fenotip ortaya çıkabilir.

M. abscessus akciğer hastalığında, in vitro ilaç duyarlılığı ile in vivo tedavi sonucu arasındaki ilişki özellikle makrolidler ve amikasin için belirgindir. İn vitro aktivite gösteren parenteral ilaçlar arasında amikasin, imipenem, sefoksitin ve tigesiklin bulunur, oral ilaçlar ise makrolidler, oksazolidinonlar (linezolid) ve klofazimidir. Klofazimin, amikasin ve makrolidlerle sinerjistik etki gösterir ve amikasine direnç gelişimini önler.

M. abscessus subsp. abscessus ve *M. abscessus subsp. bolletii* suşlarında, erm (41) adı verilen bir eritromisin direnç metilaz geni bulunur ve bu gen makrolidlere karşı indüklenebilir direnç oluşturur. Bu indüklenebilir direnç, mikrodilüsyon plaklarının uzun süreli (örneğin; 14 güne kadar) inkübasyonu ile in vitro olarak ölçülebilir veya erm (41) geninin moleküler olarak saptanması ile araştırılabilir. *M. abscessus subsp. massiliense*'de ise erm (41) geni büyük bir delesyon nedeniyle işlevsizdir; bu da suşları makrolidlere duyarlı hale getirir. *M. abscessus*'un üç alt türünün tümü de 23S rRNA (rrl) gen mutasyonları nedeniyle konstitutif makrolid direnci geliştirebilir. *M. abscessus* için duyarlılık test panelleri en azından amikasin, sefoksitin, imipenem, klaritromisin, linezolid, doksisisiklin, tigesiklin, siprofloksasin ve moksifloksasini içermelidir.

İndüklenebilir veya mutasyonel direnç göstermeyen *M. abscessus* suşlarının neden olduğu akciğer hastalığında, en az üç aktif ilaç içeren çoklu ilaç rejimi önerilir. İndüklenebilir veya mutasyonel makrolid direnci bulunan suşların neden olduğu *M. abscessus* pulmoner hastalığında ise tedavinin başlangıç fazında mümkünse ≥ 4 aktif ilaç, idame fazında ise $\geq 2-3$ aktif ilaç kullanılmalıdır; makrolidler immünomodülatör özellikleri nedeniyle kullanılabilir ama aktif ilaç olarak sayılmazlar (Şekil 5).

5. TEDAVİ YANITININ MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Kültür Negatifleşmesi

En az üç ay, üç ardışık balgam kültürleri negatif bulunursa kültür negatif kabul edilir ve üç negatif kültürün ilkinin tarihi kültür negatifleşme tarihi olarak kabul edilir. Balgam çıkarmayan hastaların BT'ye göre yapılan bronş lavajının tek negatif kültürü kültür negatifleşmesini gösterir.

Rekürrens

Kültür negatifleşmesini takiben iki pozitif kültür olarak tanımlanır. Mevcutsa genotipleme relaps-tan enfeksiyonu ayırmaya yardım eder.

Refrakter Hastalık

Oniki aylık TDM tedavisi ile kültür negatifleşmesinin sağlanamaması olarak tanımlanır.

6. TEDAVİDE CERRAHİNİN ROLÜ

TDM akciğer hastalığında cerrahi rezeksiyon standart yaklaşım değildir; ancak seçilmiş hastalarda adjuvan tedavi olarak değerlendirilebilir. Özellikle medikal tedaviye rağmen kültür pozitifliği süren, lokalize kaviter hastalığı bulunan, ilaç direnci nedeniyle medikal tedavi başarısının düşük olduğu veya ciddi hemoptizi gelişen hastalarda cerrahi seçenek gündeme gelebilir.



		<i>M. abscessus</i> makrolid duyarlılık testi		
		Mutasyonel direnç [†]	İndüklenebilir direnç [‡]	Duyarlı
Başlangıç Aşaması (≥3 ilaç) [§]	Parenteral ilaçlar Amikasin [#] İmipenem (veya sefoksitin) Tigesiklin	2-3 seçim	2 seçim	1-2 seçim
	Oral ilaçlar Azitromisin (veya klaritromisin) Klofazimin Linezolid	2-3* seçim	2-3* seçim	2◇ seçim
Devam Aşaması (≥2 ilaç) [§]	Oral/inhale ilaçlar Azitromisin (veya klaritromisin) Klofazimin Linezolid İnhale amikasin	2-3* seçim	2-3* seçim	2-3◇ seçim

Dipnotlar

† Mutasyonel direnç: *rrl* gen mutasyonuna bağlı konstitütif makrolid direnci.

‡ İndüklenebilir direnç: *erm(41)* aracılı direnç; 14 günlük inkübasyon ve/veya *erm(41)* gen analizi ile değerlendirilir.

§ Başlangıç aşaması parenteral ajanların verildiği dönem; devam aşaması oral ve/veya inhale ajanlarla sürdürülen dönemi ifade eder.

Amikasin uygulamasında renal fonksiyon ve odyometrik izlem göz önünde bulundurulmalıdır.

* Makrolid direnci olgularda makrolid aktif ilaç olarak sayılmayabilir; bazı durumlarda immümodülatör amaçla kullanılabilir.

◇ Duyarlı suşlarda makrolid aktif ilaç olarak değerlendirilir; tedavi uzman görüşü ile bireyselleştirilmelidir.

Şekil 5. *M. abscessus* tedavi yaklaşımı.

Cerrahi kararı mutlaka deneyimli göğüs cerrahisi ve TDM konusunda deneyimli göğüs hastalıkları ekipleriyle birlikte verilmelidir. Uygun hasta seçimi, operasyon öncesi mikrobiyolojik kontrol, postoperatif komplikasyon riski ve adjuvan medikal tedavinin sürdürülebilirliği bu kararın temel bileşenleridir.

7. TDM-AKCIĞER HASTALIĞINDA DESTEK TEDAVİLER

Solunum Fizyoterapisi

Solunum fizyoterapisi, TDM-AH'nın günlük yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır. Fizyoterapinin amaçları; akciğerin tüm bölgelerinde ventilasyon

nu sürdürmek, hastalığın progresyonunu geciktirmek, fiziksel kapasiteyi korumak ve pulmoner veya kemik hastalığına bağlı ağrı ve kas-iskelet komplikasyonlarını önlemektir.

Beslenme

Düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve malnütrisyon, TDM-AH gelişimi ve progresyonu için bilinen risk faktörleridir. Sık veya ağır solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda malnütrisyon gelişebilir ve bu durum artmış mortalite, daha fazla hastaneye yatış ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Tedavide verilen ilaçların gastrointestinal yan etkileri de iştahsızlık, kilo kaybı veya kısıtlayıcı diyetler yoluyla malnütrisyonu artırabilir.



Hemşirelik Bakımı

TDM-AH'nın kronik ve kompleks doğası göz önüne alındığında, uzun dönem destek, eğitim ve tedavi takibi sağlamak açısından standart hemşire destek ve bakımı önemlidir.

8. SONUÇ

Tüberküloz dışı mikobakteriler, çevresel kaynaklı olmalarına rağmen uygun konak koşullarında ciddi ve ilerleyici akciğer hastalığına yol açabilen önemli patojenlerdir. Yönetimde temel ilke, her TDM izolasyonunu aktif hastalık ve tedavi endikasyonu olarak kabul etmemektir. Tanı ve tedavi kararı; klinik semptomlar, radyolojik bulgular, mikrobiyolojik yük, izole edilen türün patojenitesi, hastalığın progresyon riski ve hastanın tedaviyi tolere edebilme durumu birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

Özellikle MAC, *M. kansasii*, *M. xenopi* ve *M. abscessus complex* gibi klinik önemi yüksek türlerde tür bazlı yaklaşım, ilaç duyarlılık testleri ve uzun süreli takip tedavi başarısının temel belirleyicileridir. TDM akciğer hastalığı uzun süreli tedavi, yüksek yan etki riski ve değişken tedavi başarısı nedeniyle multidisipliner yönetim gerektirir. Göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, klinik mikrobiyoloji, solunum fizyoterapisi, beslenme desteği ve hemşirelik izlemi bu sürecin tamamlayıcı bileşenleridir.

KAYNAKLAR

1. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Clin Infect Dis 2020;71:e1-e36.
2. Kumar K, Ponnuswamy A, Capstick TG, Chen C, McCabe D, Hurst R, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): Epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management. Clin Med 2024;24:100017.
3. Daley CL. Mycobacterium avium complex disease. Microbiol Spectr 2017.
4. Chen X, Sun J, Chen X, You Y, Sechi LA, Mollicotti P. Comparative evaluation of molecular technologies for the identification of prevalent non-tuberculous mycobacteria in pulmonary infections: a systematic review and meta-analysis. Ann Med 2026;58:2626123.
5. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.
6. Cowman S, van Ingen J, Griffith DE, Loebinger MR. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. Eur Respir J 2019;54:1900250.
7. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by Mycobacterium avium complex (CONVERT): a prospective, open-label, randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:1559-1569.
8. Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, et al. Summary for clinicians: 2020 clinical practice guideline summary for the treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc 2020;17:1033-1039.



Doç. Dr. Nur Aleyna YETKİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Hipoksemik Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Yöntemler

ÖZET

Akut hipoksemik solunum yetmezliği (AHSY), yoğun bakım ünitesi (YBÜ) pratiğinde sık karşılaşılan ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile aynı klinik-patofizyolojik spektrum içinde değerlendirilebilen dinamik ve mortalitesi ağırlığına göre değişen bir tablodur. Solunum mekaniğinin değişken olması ve artmış solunum eforu, hastanın kendi solunum eforuyla oluşturduğu akciğer hasarı riskini (P-SILI) artırabilir. Bu risklerin mortaliteyi artırması nedeniyle AHSY, solunum destek değişkenliğinin yakın takip edilmesi gereken bir klinik süreçtir. Düşük akımlı oksijen yöntemleri ile yönetilebilen hafif hipoksemiden, invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulamasına kadar geniş bir klinik yelpaze oluşturmaktadır. Yüksek akışlı nazal kanül (HFNO), hafif-orta hipoksemik solunum yetmezliğinde tercih edilen başlangıç stratejisi olarak öne



çıkarken, helmet arayüzü ile noninvaziv ventilasyon (NIV) uygulaması seçilmiş hastalarda son yıllarda öne çıkan önemli destek yaklaşımıdır. Hangi ventilasyon yöntemi kullanılırsa kullanılsın yatak başı hasta solunum dinamiklerinin takibi başarı ve başarısızlığı değerlendirmede önem arz eder. Noninvaziv yaklaşımların başarısız olduğu durumlarda akciğer koruyucu parametrelerle uygulanan erken İMV, ağır ARDS'de ise pron pozisyonu, azalmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu derleme, AHSY'nin yönetimine ilişkin güncel kanıtları sunmaktadır.

GİRİŞ

AHSY; pnömoni, ARDS, kardiyojenik pulmoner ödem ve pulmoner emboli başta olmak üzere çeşitli pulmoner ve ekstrapulmoner etkenlere bağlı gelişen, yoğun bakım pratiğinde sık karşılaşılan ve yüksek klinik yük oluşturan heterojen bir sendromdur. İnsidansı son on yıllarda belirgin biçimde artmış olup 2002-2017 yılları arasında her 100.000 erişkinde yıllık 429'dan 1275 vakaya yükselmiştir; bu artış kısmen yaşlanan nüfusa, kısmen de noninvaziv ve yüksek akışlı oksijenleme cihazlarıyla yönetilen hastaları kapsayacak şekilde genişleyen tanı ölçütlerine atfedilebilir. Orta- ağır AHSY mortalite artışı ile dikkat çekmektedir. HFNO'nun yaygınlaşması ve NIV stratejilerinin gelişmesiyle tedavide önemli basamaklar katedilmiştir. Yine de hangi hastaya hangi cihazın uygulanması gerektiği, İMV'ye geçişin zamanlaması konusundaki sorular devam etmektedir. Bu derleme, AHSY yönetimine ilişkin sorulara güncel kanıt sentezi ve klinisyen odaklı ilkeler çerçevesinde yanıt vermeyi amaçlamaktadır.

TANIM

AHSY, primer bir ventilasyon bozukluğu olmaksızın arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) < 60 mmHg veya arteriyel oksijen satürasyonu (SaO_2) < %90 olması olarak tanımlanmaktadır. PaO_2 /inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2) oranı hipoksemi şiddetinin temel göstergesidir. Ancak nabız ok-

simetrelerinin yaygın kullanımı ve güvenilirliğinin artmasıyla birlikte, periferik oksijen satürasyonunun (SpO_2)/ FiO_2 oranının da yeni küresel ARDS tanımında kullanılması yaygınlaşmaya başlamıştır.

PATOFİZYOLOJİ

Hipokseminin en sık nedeni ventilasyon-perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğudur. İntrapulmoner şant geliştiğinde tedaviye dirençli hipoksemi ortaya çıkar ve oksijene yanıt azalır. Orta-ağır vakalarda artmış spontan inspiratuar çaba, yüksek transpulmoner basınç dalgalanmaları oluşturarak P-SILI'yi tetikler.

ARDS'de akciğer, havalanan fonksiyonel dokunun azalmasıyla "Baby Lung" (Bebek akciğeri) adı verilen sınırlı kapasiteye geriler ve homojenliğini kaybeder. Yerçekimi ve inflamasyon etkisiyle dorsal bölgeler çökmeye eğilim gösterir; akciğer katı bir cisim gibi davranarak plevral basıncın homojen dağılımını engeller.

Yoğun solunum ihtiyacı çeken hastanın güçlü diyafram kasılmaları çökmüş dorsal bölgelerde aşırı transpulmoner basınç dalgalanmaları yaratır. Bu efor bebek akciğerin heterojen yapısıyla birleştiğinde P-SILI'nin sinsi mekanizması olan gizli pendelluft (occult pendelluft) tetiklenir: inspirasyonun erken fazında hava trakeadan girmeden ventral bölgelerdeki gaz hızla dorsal bölgelere göç eder. Ventilatör ekranında fark edilmese de bu yer değiştirme dorsalde aşırı gerilmeye (overdistansiyon) yol açar. Ortaya çıkan patofizyolojik kaskad-volütravma, barotravma ve alveollerin açılıp kapanmasının yarattığı atelektotravma-P-SILI tablosunu ağırlaştırabilir.

KLİNİK DEĞERLENDİRME VE İZLEM

İlk müdahalenin temelini hasta başı klinik değerlendirme oluşturur. Solunum sayısının, solunum paterni, terleme ve ajitasyon gibi solunumsal distres bulgularını gözlemlemek; SpO_2 düzeyini ve mental durumu eş zamanlı değerlendirmek



gerekir. Arteriyel kan gazı analizi; PaO_2 , PaCO_2 ve pH'nin ölçümünde altın standarttır. Periferik venöz kan gazı pH ve PaCO_2 için belirli koşullarda yol gösterici olabilse de oksijenasyonun değerlendirilmesinde güvenilir değildir.

2026 Sepsiste Sağkalım Kampanyası (Surviving Sepsis Campaign -SSC) kılavuzu, hiperkapni riski bulunmayan akut solunum yetmezliği ve sepsis vakalarında SpO_2 %90-96 aralığında tutulmasını önermektedir. BMJ kılavuzu ise çoğu hasta için SpO_2 %90-94 hedef aralığını yeterli bulup, SpO_2 'nin %96'yı aşmaması gerektiğini vurgulamaktadır. Herhangi bir solunum destek tedavisi başlandıktan sonra bir veya iki saat içinde solunum sayısı, oksijenasyon değişimi ve klinik tablonun seri yeniden değerlendirmesi gerekir; anlamlı bir iyileşme olmaması veya kötüleşme, tedavinin bir üst basamağa geçirilmesi gerektiğini destekler.

KONVANSİYONEL OKSİJEN TEDAVİSİ

Nazal kanül veya rezervuarlı yüz maskesiyle standart oksijen uygulaması, hafif AHSY'de ilk basamak müdahaleyi oluşturmaktadır. Ancak artmış solunum çabası nedeniyle oda havasıyla verilen oksijen dilüe olabileceği için öngörülemez bir FiO_2 sunabilir, ayrıca nemlendirme yetersiz kalabilir. P-SILI olasılığını artırabilen bir yöntem olması nedeniyle dikkatli uygulamak gerekir.

Konvansiyonel oksijen tedavisi (KOT) son yıllarda HFNO karşısında bazı klinik sonuçlarda geride kalmıştır. Dokuz randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) kapsayan meta-analizde HFNO'nun KOT'a kıyasla mortaliteyi azaltmadığı, ancak entübasyon gereksinimini anlamlı ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir. Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ESICM) 2023 kılavuzu da kardiyojenik pulmoner ödem ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi dışındaki AHSY hastalarında KOT yerine HFNO'yu güçlü öneri olarak sunarken mortalitede farklılık olmadığını belirtmiştir.

Çok merkezli SOHO çalışmasında (n= 1110), HFNO grubu ile KOT grubu arasında 28 günlük mor-

talite açısından fark bulunmamış; ancak HFNO grubunda entübasyon oranı daha düşük saptanmış (%42,4'e karşı %48,4) ve ilk saat içinde solunum hızı ile dispnenin belirgin ölçüde iyileştiği bildirilmiştir. 2026 SCC kılavuzu da sepsis ilişkili AHSY'de KOT yerine HFNO'yu önermektedir. Bu kanıtlar doğrultusunda mümkünse KOT yerine HFNO tercih edilmelidir.

YÜKSEK AKIŞLI NAZAL KANÜL

HFNO, ısıtılmış ve nemlendirilmiş gazı 20-70 L/dakika akış hızında sunarak öngörülebilir bir FiO_2 sağlayan yöntemdir. Bu cihazların nazofaringeal CO_2 yıkanması, alveoler rekrütmanı destekleyen kısmi pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) etkisi, ekspirasyon sonu akciğer hacminde artış ve inspiratuar iş yükünde azalma gibi önemli fizyolojik avantajları bulunmaktadır. Hasta konforu genel olarak yüksek olup NIV'e kıyasla daha iyi tolere edilmektedir. Inspiratuar akım ihtiyacını karşılaması sayesinde hafif-orta derecede hipoksemik solunum yetmezliğinde önemli avantajlar sağlamaktadır. Ancak sağladığı PEEP kısıtlıdır. Kullanılan oksijen veriliş yöntemleri avantajları-dezavantajları Tablo 1'de verilmiştir.

FLORALI çalışmasında HFNO, standart oksijen ve yüz maskesi NIV grupları arasında 28 günlük entübasyon oranlarında anlamlı fark saptayamamış (sırasıyla %38, %47 ve %50; p= 0,18); ancak HFNO kolunda anlamlı derecede daha fazla ventilatörsüz gün olduğunu göstermiştir. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg olan hastaların alt grup analizinde HFNO, 90 günlük mortalitede yarar göstermiştir. Pitre ve ark.'nın yayınladığı metaanalizde HFNO'nun KOT'a kıyaslandığında İMV ihtiyacını kısmen azalttığı bulunmuştur. Yirmi beş RKÇ'yi kapsayan metaanalizde ise HFNO, KOT'la kıyaslandığında entübasyon riskinde anlamlı azalmayla ilişkilendirilmiştir. 2022 Avrupa Solunum Derneği (ERS) klinik uygulama kılavuzları, hipoksemik solunum yetmezliği olan erişkinlerde HFNO'yu KOT ve yüz maskesi NIV'ye koşullu olarak önermektedir.

Tablo 1. Akut hipoksemik solunum yetmezliğinde noninvaziv solunum desteklerinin karşılaştırması.

Özellik	Konvansiyonel O ₂	HFNO	Yüz Maskesi NIV/CPAP	Helmet NIV/CPAP
Akış/FiO ₂	1-15 L/dakika; FiO ₂ 0,24-0,90	20-70 L/dakika; FiO ₂ 0,21-1,0	Değişken; FiO ₂ 0,40-1,0	≥ 50 L/ dakika; FiO ₂ 0,21-1,0
PEEP uygulaması	Yok	2-5 cmH ₂ O (akıma bağımlı)	4-12 cmH ₂ O	10-14 cmH ₂ O
Ölü boşluk yıkanması	Yok	Var (akıma bağımlı)	Yok	Yok
P-SILI atenuasyonu	Sınırlı	Sınırlı-yakın izlem gerektirir	Orta düzey	İyi-sürekli yüksek PEEP sağlar
Hasta konforu	Yüksek	Yüksek	Orta-arayüz kaçakları sık görülür	İyi-uzun süreli kullanım mümkün

AHSY: Akut hipoksemik solunum yetmezliği; CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı; FiO₂: Inspire edilen oksijen fraksiyonu; NIV: Noninvaziv ventilasyon; O₂: Oksijen; PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basıncı; P-SILI: Hastanın kendine neden olduğu akciğer hasarı; KOT: Konvansiyonel oksijen tedavisi; HFNO: Yüksek akışlı nazal kanül.

NONİNVAZİV VENTİLASYON

AHSY'de NIV kullanımı hâlâ tartışmalı bir konudur. Yüz maskesiyle uygulanan NIV'de yüksek tidal hacimlerin ortaya çıkması, hasta-ventilatör asenkronisi, arayüz intoleransı ve tedavi başarısızlığı durumunda noninvaziv desteğin gereğinden uzun sürdürülmesi gibi sorunlar, bu alandaki çalışmaların heterojen hasta gruplarında birbirinden oldukça farklı sonuçlar bildirmesine yol açmıştır.

AHSY'de NIV kullanımına yönelik kuşkuşların temelini oluşturan 2015'teki FLORALI çalışmasında, NIV kolundaki daha yüksek mortalitenin olası nedenlerinden biri, uygulanan NIV stratejisinin yüksek tidal hacimlere (çoğunlukla > 9 mL/kg) yol açarak P-SILI riskini artırmış olabileceğidir. Nitekim KOT, HFNO, CPAP ve NIV'in fizyolojik etkilerinin karşılaştırıldığı bir modelleme çalışmasında da basınç destekli NIV'in diğer destek yöntemlerine kıyasla inspiratuar basınç gradyanını en fazla artırdığı ve buna paralel olarak en yüksek tidal volüme yol açtığı gösterilmiş; bu bulgu, uygun-

suz basınç desteğinin aşırı tidal volüm ve P-SILI riskini artırabileceği görüşünü desteklemiştir. Bu veriler, son yıllarda koruyucu NIV stratejilerine ve helmet ara yüzünün etkinlik-güvenlik profiline duyulan ilgiyi artırmıştır. HENIVOT çalışmasında, COVID-19 ilişkili orta-ağır hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar helmet NIV ya da HFNO koluna randomize edilmiş; primer sonlanım noktası olan 28 gün içindeki solunum desteğinden bağımsız gün sayısı bakımından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Buna karşın helmet NIV kolunda entübasyon oranı anlamlı ölçüde daha düşük çıkmış, mortalite ise iki grupta benzer kalmıştır. RECOVERY-RS çalışması da paralel bir tablo çizmiş; CPAP, KOT'a kıyasla entübasyon ya da 30 günlük mortaliteyi anlamlı şekilde azaltmış, ancak bu yarar büyük ölçüde entübasyon oranındaki düşüşten kaynaklanmıştır-aynı çalışmada HFNO ise KOT'a üstünlük gösterememiştir. HELMET-COVID çalışmasında helmet NIV, olağan solunum desteğine (maske NIV, HFNO veya standart oksijen) kıyasla 28 günlük mortaliteyi



azaltmamış (%27,0'a karşı %26,1; RR 1,04, %95 GA 0,72–1,49); entübasyon oranındaki sayısal fark da anlamlılığa ulaşmamıştır (%47,2'ye karşı %50,3).

Orta-ağır hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda HFNO'yu helmet CPAP ve helmet NIV ile karşılaştıran bir RCT'da, her iki helmet stratejisinin de HFNO'ya kıyasla oksijenasyonu benzer ölçüde iyileştirdiği, ekspirasyon sonu akciğer hacmini artırdığı ve özellikle dorsal akciğer bölgelerinde alveoler rekrutmana katkı sağladığı görülmüştür. Aynı çalışmada dinamik akciğer straini ve pendelluft azalırken, transpulmoner sürücü basınçta anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sonuç olarak, helmet CPAP ile helmet NIV oksijenasyon açısından birbirine yakın performans gösterse de belirgin inspiratuar eforu olan hastalarda ek basınç desteği sunması nedeniyle helmet NIV'in daha uygun bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır.

Helmet arayüzünün önemli bir avantajı, uzun süreli uygulamalarda yüksek PEEP düzeylerinin (genellikle 10–14 cmH₂O) daha iyi tolere edilmesi ve minimal hava kaçakıyla uygulanabilmesidir; üstelik standart mekanik ventilatörler üzerinden hem CPAP hem de basınç destekli ventilasyon şeklinde kullanılabilir. Meta-analizler, helmet NIV'in KOT'a kıyasla mortalite ve entübasyon oranlarında en belirgin azalmayla ilişkili yöntem olduğunu, helmet CPAP için ise mortalite azalmasına dair orta düzeyde kanıt bulunduğunu ortaya koymuştur. Yine de mevcut kanıtların kesinliği düşük-orta düzeyde kalmaktadır; helmet arayüzüne erişim ve bu konudaki uygulama deneyimi merkezden merkeze belirgin şekilde değişmektedir. Nitekim ESICM kılavuzu da COVID-19 dışı akut hipoksemik solunum yetmezliğinde CPAP/NIV'in KOT'a ya da NIV'in CPAP'a üstünlüğü konusunda kesin bir öneri sunmak için kanıtların henüz yeterli olmadığını belirtmektedir.

NIV başarısızlığı durumunda gecikmiş entübasyonun artmış mortalite ile ilişkilendirilmesi nedeniyle, AHSY'de NIV uygulanan hastalarda

aşağıdaki klinik ve fizyolojik parametreler tedavi başarısızlığının erken prediktörleri olarak sistematik biçimde değerlendirilmeli ve invaziv mekanik ventilasyona geçiş zamanında gerçekleştirilmelidir:

- Yüksek tidal volüm gelişmesi (özellikle > 9–9,5 mL/kg tahmini vücut ağırlığı), (P-SILI riskini artırarak NIV başarısızlığının önemli bir belirleyicisi)
- Arayüz değişikliğine rağmen devam eden hava kaçağı
- Hasta intoleransı veya tedaviye uyumsuzluk
- Persistan veya artan dispne, devam eden yüksek inspiratuar efor
- Yakın klinik monitörizasyonun sağlanamaması
- İlk bir saat içinde solunum sıkıntısı, solunum sayısı veya gaz değişiminde belirgin düzelme olmaması
- NIV başarısızlığına rağmen tedavinin gereğinden uzun sürdürülmesi (gecikmiş entübasyon)

Bu nedenle AHSY'de NIV uygulanacak hastalarda sık aralıklarla klinik yeniden değerlendirme yapılmalı; yüksek tidal volüm, devam eden yüksek inspiratuar efor veya erken klinik düzelme olmaması durumunda invaziv mekanik ventilasyona geçiş gereksiz yere geciktirilmemelidir.

İNVAZİV MEKANİK VENTİLYASYON: ZAMANLAMA VE STRATEJİ

AHSY'de İMV'ye geçiş zamanlaması mortaliteyi doğrudan etkileyen en kritik kararlardan biridir. Gereksiz erken entübasyon ventilatör ilişkili komplikasyon riskini artırırken, entübasyonun geciktirilmesi ise P-SILI, artan solunum işi, ilerleyici hipoksemi ve çoklu organ disfonksiyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle hastalar yalnızca oksijenasyon düzeyine göre değil; solunum eforu, mental durum, hemodinamik stabilite ve uygulanan noninvaziv desteğe verdikleri klinik yanıt açısından da seri ve yakın takiple değerlendirilmelidir. İnspi-



ratuar eforun gösterilmesinde altın standart özefagus balon kateteri ile ölçülen özefagus basınç değişimidir (Δ Pes). Ancak invaziv olması nedeniyle rutin klinik kullanımı sınırlıdır. Günlük pratikte daha çok klinik solunum sayısı, ROX (Respiratory Rate-Oxygenation) indeksi ve HACOR (Heart rate, Acidosis, Consciousness, Oxygenation, Respiratory rate) skoru inspiratuar eforun dolaylı göstergeleri olarak kullanılmaktadır.

HFNO uygulanan hastalarda klinik kötüleşmenin erken tanınabilmesi amacıyla geliştirilen en yaygın prognostik araç ROX ($ROX = (SpO_2/FiO_2) / \text{solunum sayısı}$) indeksidir. Düşük ROX değeri hem yetersiz oksijenasyonu hem de artmış solunum işini yansıtarak HFNO başarısızlığı olasılığını artırmaktadır. Pnömoniye bağlı hipoksemik solunum yetmezliği bulunan hastalarda HFNO başladıktan sonraki 2., 6. ve 12. saatlerde ölçülen ROX indeksinin entübasyon ihtiyacını öngörebildiği gösterilmiştir. Özellikle;

- ROX < 2,85 (2. saat)
- ROX < 3,47 (6. saat)
- ROX < 3,85 (12. saat)

değerleri HFNO başarısızlığı ve invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi açısından yüksek riskle ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık ROX $\geq 4,88$ olan hastalarda HFNO'nun başarılı olma olasılığı belirgin şekilde yüksektir. Tek bir ölçüm yerine indeksin zaman içerisindeki değişiminin izlenmesi daha güvenilir kabul edilmektedir.

ROX indeksi klinik karar vermeyi kolaylaştırırsa da tek başına entübasyon kriteri değildir. Hastanın klinik tablosu mutlaka birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle ilk 12 saat içerisinde ROX indeksinde beklenen yükselmenin olmaması veya klinik kötüleşmenin eşlik etmesi durumunda invaziv ventilasyona geçiş geciktirilmemelidir. Çünkü başarısız HFNO sonrasında geciken entübasyonun mortaliteyi artırdığı birçok gözlemsel çalışmada gösterilmiştir.

Chen D. ve ark.'nın tek merkezli prospektif çalışmasında, HFNO uygulanan 62 AHSY hastasında tidal hacmi (VT) temel alan yeni bir indeks-VOX ($SpO_2/FiO_2 \div VT$)-tanımlanmış ve bu indeksin HFNO başarısızlığını öngörme gücü ROX indeksiyle karşılaştırılmıştır. VOX, tedavinin daha başlangıcından itibaren ROX'a kıyasla daha yüksek tanısal doğruluk sergilemiştir. Bulgular, yüksek tidal hacmin artmış inspiratuar efor ve P-SILI riskinin erken bir işareti olduğunu; HFNO başarısızlığını öngörmeye tidal hacmin solunum sayısından daha güçlü bir gösterge olabileceğini ortaya koymuştur. Bu da ROX indeksinin tek başına yeterli olmayabileceğine, inspiratuar eforu ve tidal hacmi birlikte değerlendiren bir yaklaşımın klinik karara daha sağlam bir zemin sunabileceğine işaret etmektedir.

HACOR skoru, NIV uygulanan AHSY hastalarında NIV başarısızlığını ve erken entübasyon gereksinimini öngörmek amacıyla geliştirilmiş klinik bir skorlama sistemidir. Klinik uygulamada;

- ≤ 7 puan: düşük risk,
- 11-14 puan: yüksek risk,
- > 14 puan: çok yüksek NIV başarısızlığı riski

olarak sınıflandırılır. NIV'in ilk saatlerinde yüksek HACOR skorunun devam etmesi veya artması, hastanın yakın izlenmesini ve entübasyonun geciktirilmemesini gerektirir. Hipoksemik solunum yetmezliğinde NIV uygulanan hastalarda HACOR skoru, NIV başarısızlığını ve erken entübasyon gereksinimini öngörmek için en iyi doğrulanmış klinik skorlardan biridir; buna karşın HFNO uygulanan hastalarda ilk tercih edilen prognostik araç ROX indeksidir.

Noninvaziv solunum desteğinin başarısız olduğu hastalarda entübasyonun gereksiz yere geciktirilmemesi gerekir. Gözlemsel bir analizde, $SpO_2/FiO_2 \leq 200$ olan hastalarda İMV'nin zamanında başlatılması, gecikmiş entübasyona kıyasla hem bir yıllık mortalitede (HR 0,81; %95 GA 0,68-0,96) hem



de 30 günlük mortalitede (HR 0,80; %95 GA 0,64-0,99) daha düşük ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur.

İMV uygulamasında akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi benimsenmeli; tahmin edilen vücut ağırlığına (predicted body weight) göre 4-6 mL/kg tidal hacim hedeflenmeli, plato basıncı $\leq$ 30 cmH₂O'da tutulmalı ve uygun PEEP düzeyleriyle alveoler rekrütman desteklenmelidir. Son yıllarda sürücü basınç (ΔP = plato basıncı-PEEP) ventilatör ayarlarının önemli fizyolojik göstergelerinden biri hâline gelmiştir; ΔP 'nin 15 cmH₂O'yu aşması artmış akciğer gerilimi, ventilatör ilişkili akciğer hasarı ve mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla yalnızca tidal hacmi sınırlamak yeterli değildir; PEEP ve tidal hacim birlikte optimize edilerek sürücü basıncın mümkün olduğunca düşük tutulması önerilir. Her PEEP veya basınç değişikliğinin ardından hastanın solunum mekanikleri yeniden değerlendirilmeli; rekrütmanın sağlanıp sağlanmadığı ve güncel sürücü basınç değeri kontrol edilmelidir.

PRON POZİSYONU

PaO₂/FiO₂ $\leq$ 150 mmHg olan ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pron pozisyonu koruyucu ventilasyon stratejisinin temel bileşenlerinden biri kabul edilir; bu kabul büyük ölçüde PROSEVA çalışmasından ve onu izleyen meta-analizlerden elde edilen güçlü mortalite yararına dayanır. PROSEVA'da pron seansları en az 16 saat sürdürülmüş, erken başlanan bu uzun süreli uygulamanın hem 28 hem de 90 günlük mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Pron pozisyonu yalnızca oksijenasyonu artıran bir manevra değil, ventilatör ilişkili akciğer hasarını sınırlamayı hedefleyen fizyolojik bir stratejidir: ventral-dorsal transpulmoner basınç gradyanını azaltarak akciğer stresini daha homojen dağıtır ve dorsal alveoler rekrütmanı artırır; bunun yanında ventilasyon/perfüzyon uyumunu iyileştirerek tidal ventilasyonun daha geniş bir akciğer alanına yayılmasını sağlar ve böylece bölgesel aşırı gerilmeyi azaltır.

HFNO veya NIV alan spontan solunumlu hastalarda uyanık pron pozisyonlama (APP), özellikle COVID-19 döneminde AHSY'de yoğun biçimde araştırılmıştır. APP, COVID-19'a bağlı hipoksemik solunum yetmezliğinde entübasyon riskini azaltmakla birlikte mortalite üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir; COVID-19 dışı popülasyonlarda ise kanıtlar sınırlıdır. Klinik etkinin, hasta seçiminin hipokseminin şiddetine, günlük pron süresinden hasta uyumuna ve entübasyon kararının zamanında verilmesine kadar birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

AHSY yönetimi; hızlı şiddet değerlendirmesine, solunum destek modalitesinin dikkatli seçimine ve eskalasyon için düşük eşikli, dikkatli izleme dayanmaktadır. HFNO, orta dereceli hipoksemik solunum yetmezliğinde tercih edilen başlangıç modalitesini oluştururken, helmet NIV ve CPAP seçilmiş hastalarda ek katkı sağlamaktadır. Noninvaziv yaklaşımlar başarısız olduğunda akciğer koruyucu İMV vazgeçilmez olmaya devam etmekte; orta-ağır olgularda uzatılmış noninvaziv denemeler yerine zamanında eskalasyon kritik önem taşımaktadır. Ağır ARDS'de pron pozisyonu ve klinik süreç boyunca yakın fizyolojik izlem, kanıta dayalı bir yönetim çerçevesinin ayrılmaz bileşenlerini oluştururken, nihai başarı büyük ölçüde hekimin yatak başındaki dikkatli gözlemine ve zamanında karar verme becerisine bağlı kalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chen L, Rackley CR. Diagnosis and Epidemiology of Acute Respiratory Failure. Crit Care Clin. 2024 Apr;40(2):221-233.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al.; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA. 2016 Feb 23;315(8):788-800.

3. Lagina M, Valley TS. Diagnosis and Management of Acute Respiratory Failure. *Crit Care Clin.* 2024 Apr;40(2):235-253.
4. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, Güell-Rous MR, Alhazzani W, Soccia PM, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018 Oct 24;363:k4169.
5. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, Møller MH, Alshamsi F, Azevedo LCP, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2026. *Crit Care Med.* 2026 Apr 1;54(4):725-812.
6. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, Spinelli E, Patel BK, Thille AW, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med.* 2021 Aug;47(8):851-866.
7. Oczkowski S, Ergon B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, Gregoretti C, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2022 Apr 14;59(4):2101574. doi: 10.1183/13993003.01574-2021. PMID: 34649974.
8. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2020 Dec;46(12):2238-2247.
9. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochwerf B, et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020 Jul 7;324(1):57-67.
10. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015 Jun 4;372(23):2185-96.
11. Pitre T, Zeraatkar D, Kachkovski GV, Leung G, Shligold E, Dowhanik S, et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Adult Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest.* 2023 Oct;164(4):913-928.
12. Haudebourg AF, Maraffi T, Tuffet S, Le Corvoisier P, Mekontso Dessap A, Carteaux G. Influence of different noninvasive oxygenation support devices on tidal volume. *Ann Intensive Care.* 2023 Nov 25;13:116.
13. Menga LS, Delle Cese L, Rosà T, Cesarano M, Scarascia R, Michi T, et al. Respective Effects of Helmet Pressure Support, Continuous Positive Airway Pressure, and Nasal High-Flow in Hypoxemic Respiratory Failure: A Randomized Crossover Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 May 15;207(10):1310-1323.
14. Grieco DL, Patel BK, Antonelli M. Helmet noninvasive support in hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2022;48:1072-1075.
15. Piraino T. Noninvasive Respiratory Support in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Respir Care.* 2019;64(6):638-646.
16. Rampon GL, Simpson SQ, Agrawal R. Prone Positioning for Acute Hypoxemic Respiratory Failure and ARDS: A Review. *Chest.* 2023;163(2):332-340.
17. Mellado-Artigas R, Borrat X, Ferreyro BL, Yarnell C, Hao S, Wanis KN, et al. Effect of immediate initiation of invasive ventilation on mortality in acute hypoxemic respiratory failure: a target trial emulation. *Crit Care.* 2024 May 10;28(1):157.
18. Rochwerf B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019 May;45(5):563-572.
19. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med.* 2023 Jul;49(7):727-759.
20. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):546-558.



21. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1731-1743.
22. Arabi YM, Aldekhyl S, Al Qahtani S, Al-Dorzi HM, Abdukahil SA, Al Harbi MK, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: The HELMET-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Sep 20;328(11):1063-1072.
23. Pisciotta W, Passannante A, Arina P, Alotaibi K, Ambler G, Arulkumaran N. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. 2024 May;132(5):936-944.
24. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 1;199(11):1368-1376.
25. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acila M, Sztrymf B, Ricard JD, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*. 2016 Oct;35:200-5.
26. Yau CE, Lee DYX, Vasudevan A, Goh KJ, Wong E, Ho AFW, et al. Performance of the ROX index in predicting high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023 Aug 21;27(1):320.
27. Chen D, Heunks L, Pan C, Xie J, Qiu H, Yang Y, et al. A Novel Index to Predict the Failure of High-Flow Nasal Cannula in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Oct 1;206(7):910-913.
28. Nair A, Esquinas A. HACOR score to predict failure of non-invasive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: When simplicity is best. *Saudi J Anaesth*. 2022 Apr-Jun;16(2):267-268.
29. Duan J, Chen L, Liu X, Bozbay S, Liu Y, Wang K, et al. An updated HACOR score for predicting the failure of noninvasive ventilation: A multicenter prospective observational study. *Crit Care* 2022;26:196.
30. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
31. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55.
32. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019 May 24;6(1):e000420
33. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68.
34. Weatherald J, Parhar KKS, Al Duhailib Z, Chu DK, Granholm A, Solverson K, et al. Efficacy of awake prone positioning in patients with covid-19 related hypoxemic respiratory failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2022 Dec 7;379:e071966.
35. Frat JP, Quenot JP, Guitton C, Coudroy R, Gacouin A, Badie J, et al; SOHO Trial Group and the REVA Network. High-Flow or Standard Oxygen in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2026 Jun 4;394(21):2095-2106.



Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

Bronşektazi Rehberi Ne Öneriyor? Kısa Özetler

GİRİŞ

Bronşektazi, bronş duvarında kalıcı dilatasyon ile karakterize, kronik hava yolu inflamasyonu, bozulmuş mukosilyer klirens ve tekrarlayan enfeksiyonların birbirini beslediği heterojen bir akciğer hastalığıdır. Son yıllarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'nin yaygın kullanımı, yaşlanan nüfus ve kronik solunum hastalıklarının daha iyi tanınması sayesinde bronşektazinin prevalansında belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir. Günümüzde bronşektazi artık nadir görülen bir hastalık olarak değil, önemli morbidite ve sağlık hizmeti yükü oluşturan kronik bir hava yolu hastalığı olarak kabul edilmektedir. Buna rağmen hastaların tanı, izlem ve tedavisinde merkezler arasında önemli farklılıklar bulunmakta ve klinik uygulamada standardizasyon gereksinimi devam etmektedir. Bronşektazinin patofizyolojisi Cole tarafından tanımlanan “kısır döngü” (vicious cycle) modelinden günümüzde “kısır girdap” (vicious vortex) kavramına evrilmiştir. Bu modele göre hava yolu enfeksiyonu, kronik inflamasyon, mukosilyer klirens bozukluğu ve ilerleyici yapısal akciğer hasarı birbirini sürekli tetikleyerek hastalığın ilerlemesine neden olur. 2025 Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society: ERS), rehberi de önerilerini bu dört temel patofizyolojik mekanizma üzerine yapılandırmıştır. ERS, erişkin



bronşektaziye ilişkin ilk kapsamlı klinik uygulama rehberini 2017 yılında yayımlamıştı. Ancak bu rehberdeki önerilerin büyük bölümü düşük veya çok düşük kanıt düzeyine dayanıyordu. Son sekiz yılda gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmalar, uluslararası EMBARC kayıt sistemi başta olmak üzere büyük hasta kayıtları ve yeni tedavi araştırmaları sayesinde bronşektazi alanındaki kanıt düzeyi önemli ölçüde artmıştır. Bu gelişmeler doğrultusunda ERS 2025 yılında güncellenen klinik uygulama rehberini yayımlanmış ve önceki rehberdeki birçok öneri yeniden değerlendirilmiştir. Özellikle inhale antibiyotikler, uzun süreli makrolid tedavisi, hava yolu temizleme teknikleri, pulmoner rehabilitasyon ve tedavi edilebilir özellikler (treatable traits) yaklaşımı konusunda daha güçlü öneriler sunulmuştur. Rehber, her hastada altta yatan etiyolojinin araştırılmasını, hastalık şiddetinin objektif olarak belirlenmesini, komorbid hastalıkların sistematik biçimde değerlendirilmesini ve kişiye özgü tedavi planının oluşturulmasını güçlü biçimde önermektedir. Böylece tüm hastalara aynı tedavi yaklaşımının uygulanması yerine bireyselleştirilmiş tedavi modeli ön plana çıkmaktadır. 2025 ERS rehberi, yalnızca tedavi seçeneklerini değerlendirmekle kalmamış; bronşektazinin etiyolojik araştırılması, hastalık şiddetinin belirlenmesi, komorbiditelerin sistematik olarak değerlendirilmesi, alevlenmelerin yönetimi ve hızla kötüleşen hastalara yaklaşım gibi klinik pratiğin temel basamaklarını da kapsamlı biçimde ele almıştır. Bu yönüyle güncel rehber, bronşektazi tedavisini yalnızca enfeksiyon kontrolü üzerine kurulu klasik yaklaşımdan uzaklaştırarak multidisipliner ve kişiselleştirilmiş bir yönetim modelini benimsemektedir.

Rehber, GRADE metodolojisi kullanılarak hazırlanmış olup sekiz PICO sorusu ve üç anlatı temelli klinik soru üzerinden önerilerini oluşturmuştur. Böylece bronşektazi yönetiminde kanıta dayalı, hasta merkezli ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımını destekleyen güncel bir çerçeve sunmaktadır. Bu derlemenin amacı, 2025 ERS Erişkin Bronşek-

tazi Klinik Uygulama Rehberi'nde yer alan temel önerileri özetlemek, önceki rehberde göre öne çıkan değişiklikleri değerlendirmek ve bu önerilerin günlük klinik uygulamaya olası katkılarını tartışmaktır.

TANISAL DEĞERLENDİRME NASIL OLMALI?

Bronşektazinin tanısı YÇBT'de bronşlarda kalıcı dilatasyonun gösterilmesi ile konulsa da 2025 ERS rehberi tanının yalnızca radyolojik bulgulara dayandırılmaması gerektiğini vurgulamaktadır. Tanı konulduktan sonra her hastada altta yatan nedenin araştırılması, hastalık şiddetinin belirlenmesi, gelecekteki komplikasyon riskinin değerlendirilmesi ve eşlik eden komorbiditelerin saptanması önerilmektedir. Böylece tedavi yalnızca bronşektazinin kendisine değil, hastalığı oluşturan mekanizmalara ve bireysel risk faktörlerine yönelik planlanabilmektedir. Bronşektazi çok sayıda enfeksiyöz, immünolojik, otoimmün, alerjik ve genetik hastalığın ortak son yolu olarak gelişebilir. Buna rağmen olguların büyük bir kısmında etiyoloji belirlenememektedir. Rehber, etiyolojik araştırmanın yalnızca akademik bir yaklaşım olmadığını; birçok olguda tedaviyi doğrudan değiştirebildiğini vurgulamaktadır. Özellikle primer immün yetmezlikler, alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) enfeksiyonları ve kistik fibrozis gibi nedenlerin erken tanınması prognozu belirgin şekilde iyileştirebilir. Bu nedenle yeni tanı alan tüm erişkin bronşektazi hastalarında; serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri, total IgE, *Aspergillus*'a özgü IgE ve IgG, periferik kan eozinofil sayısı, balgamda TDM kültürü gibi temel incelemelerinin yapılmasını güçlü olarak önermektedir. Bu standart değerlendirme, tedavi edilebilir nedenlerin önemli bir bölümünü ortaya çıkarabilmektedir. 2025 rehberi tüm hastalarda geniş kapsamlı test yapılmasını önermemektedir. Bunun yerine klinik ipuçlarına göre hedefe yönelik inceleme yaklaşımını benimsemektedir. Kistik fibrozis açısından; çocukluk çağından beri semptom varlığı, üst lob ağırlıklı bronşektazi, pankreas yetersizliği, kronik sinüzit,



erkek infertilitesi, tekrarlayan *Staphylococcus aureus* veya *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) enfeksiyonu olan bireylerde ter testi ve CFTR gen analizi önerilmektedir. Bu yaklaşımın önemi, günümüzde CFTR modülatör tedavilerinin erişilebilir olması nedeniyle daha da artmıştır. Benzer şekilde; Primer siliyer diskinezi (PSD) düşündürülen; çocukluk çağından beri kronik balgamlı öksürük, neonatal solunum sıkıntısı, situs inversus, kronik rinosinüzit, erkek infertilitesi gibi bulgular varsa nazal nitrik oksit ölçümü ve ileri tanısal testler önerilmektedir. Alfa-1 antitripsin eksikliğinin ise ancak bazal amfizem, erken yaşta KOAH veya aile öyküsü bulunan hastalarda değerlendirilmesi önerilmektedir. Böylece gereksiz tetkiklerin önüne geçilirken, klinik olarak anlamlı olguların atlanmaması amaçlanmaktadır.

HASTALIK ŞİDDETİNİ NASIL DEĞERLENDİRELİM?

2025 ERS rehberinin önemli mesajlarından biri de bronşektazinin yalnızca mevcut klinik durumunun değil, gelecekteki riskinin de değerlendirilmesidir. Bu amaçla Bronşektazi Ağırlık İndeksinin (Bronchiectasis Severity Index= BSI) kullanılması önerilmektedir. BSI; yaş, FEV₁, beden kitle indeksi, önceki hastane yatışı, yıllık alevlenme sayısı, dispne derecesi, kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu, diğer mikroorganizmalar, radyolojik yaygınlık gibi değişkenlerden oluşmaktadır. Toplam skor arttıkça mortalite, hastane yatışı ve gelecekteki alevlenme riski belirgin olarak yükselmektedir. Bununla birlikte rehber yalnızca BSI skoruna bağlı kalınmaması gerektiğini de vurgulamaktadır. Çünkü bazı hastalar düşük BSI skoruna rağmen yüksek semptom yüküne veya sık alevlenmelere sahip olabilir. Bu nedenle risk değerlendirmesinde klinik yargının da önemli olduğu belirtilmektedir.

HANGİ HASTALAR YÜKSEK RİSKLİDİR?

Rehber, yılda ≥ 2 alevlenme geçirenler, son bir yılda hastane yatışı gerektiren alevlenme öyküsü olanlar, kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu bulunanlar,

TDM enfeksiyonu olanlar, ABPA tanısı bulunanlar, KOAH ile ilişkili bronşektazi, romatoid artrit ilişkili bronşektazi, primer siliyer diskinezi, yoğun günlük balgam üretimi, pürülan balgam, belirgin yaşam kalitesi kaybı bulunan hasta gruplarının daha yakın izlenmesini önermektedir. Bu hasta grubunda daha sık kontrol, daha düşük tedavi eşiği ve uzun dönem koruyucu tedavilere daha erken başlaması önerilmektedir.

KOMORBİDİTELER TEDAVİNİN BİR PARÇASIDIR

2025 rehberi, bronşektazi yönetiminde komorbiditelerin değerlendirilmesini ilk kez bu kadar güçlü biçimde ön plana çıkarmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, depresyon, anksiyete, kronik rinosinüzit ve gastroözofageal reflü hastalığı bronşektazili bireylerde sık görülmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle her kontrol muayenesinde yalnızca akciğer bulgularının değil, eşlik eden hastalıkların ve tedavi yükünün de gözden geçirilmesi önerilmektedir.

TEDAVİ YAKLAŞIMI NASIL OLMALI?

2025 ERS Bronşektazi Rehberi, tedavinin temel amacını yalnızca enfeksiyonların kontrol altına alınması olarak değil; alevlenmelerin önlenmesi, semptom yükünün azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması, akciğer fonksiyonlarının korunması ve hastalık progresyonunun yavaşlatılması olarak tanımlamaktadır. Rehber, "treatable traits" yaklaşımını merkeze alarak her hastada hava yolu klirensinin optimize edilmesini, enfeksiyonların kontrol edilmesini, inflamasyonun uygun şekilde yönetilmesini ve komorbiditelerin tedavi edilmesini önermektedir. Bronşektazide mukosiliyer klirens bozukluğu hastalığın temel patofizyolojik mekanizmalarından biridir. Biriken sekresyonlar bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırırken, kronik enfeksiyon inflamasyonu artırmakta; inflamasyon ise hava yolu hasarını ilerleterek yeni mukus birikimine yol açmaktadır. Bu nedenle hava yolu



temizleme teknikleri (HTT), bronşektazi tedavisinin vazgeçilmez bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. 2025 ERS rehberi, bronşektazili tüm hastalara hava yolu temizleme tekniklerinin öğretilmesini güçlü şekilde önermektedir. Bu önerinin dikkat çekici yönü, kanıt düzeyi düşük olmasına rağmen öneri gücünün yüksek olmasıdır. Bunun temel nedeni, yöntemlerin düşük maliyetli, güvenli, hasta tarafından uygulanabilir ve klinik deneyimde belirgin yarar sağlamasıdır. Önceki 2017 rehberinde hava yolu temizleme teknikleri daha çok kronik balgam çıkaran hastalara önerilirken, 2025 güncellemesi önemli bir değişiklik yapmıştır. YÇBT'de mukus tıkaçı bulunan veya kuru öksürük yakınması olan bazı hastaların da bu yöntemlerden fayda görebileceği belirtilmiştir. Böylece HTT endikasyonu daha geniş bir hasta grubunu kapsayacak şekilde yeniden tanımlanmıştır. Rehber ayrıca tek bir hava yolu temizleme yönteminin diğerlerine üstün olduğuna ilişkin kanıt bulunmadığını belirtmektedir. Aktif solunum döngüsü teknikleri, otojenik drenaj, pozitif ekspiratuar basınç (PEP) sistemleri, osilatuar PEP cihazları ve postüral drenaj gibi yöntemlerden hangisinin seçileceği hastanın yaşı, sekresyon miktarı, fiziksel kapasitesi ve kişisel tercihlerine göre belirlenmelidir. Bu nedenle tedavi bireyselleştirilmeli ve mümkün olduğunca deneyimli bir solunum fizyoterapisti tarafından öğretilmelidir.

Bronşektazide mukus, normal sekresyona göre daha yoğun, daha viskoz ve elastik özellik göstermektedir. Bu değişiklik mukosilyer klirensi bozarak bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırmakta ve kronik inflamasyonun devamına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle mukusun viskozitesini azaltan veya hidrasyonunu artıran ajanlar uzun yıllardır bronşektazi tedavisinde kullanılmaktadır. 2025 ERS rehberi, hava yolu temizleme tekniklerine rağmen semptomları devam eden hastalarda mukoaktif tedavilerin kullanılmasını koşullu olarak önermektedir. Ancak bu ilaçların hava yolu temizleme programının yerine değil, onun tamamlayıcısı olarak kullanılması gerek-

tiği özellikle vurgulanmaktadır. Rehber; hipertonic salin, inhale mannitol ve oral N-asetilsistein gibi ajanların bazı hastalarda semptom yükünü azaltabileceğini ve yaşam kalitesini iyileştirebileceğini belirtmektedir. Bununla birlikte mevcut çalışmalar alevlenme sıklığında tutarlı bir azalma göstermemiştir. Bu nedenle tedavi kararı semptom şiddeti, tedavi yükü ve hasta tercihi dikkate alınarak verilmelidir. Hipertonik salin kullanılırken bronkospazm gelişebileceği için ilk uygulamanın gözetim altında yapılması ve özellikle astım veya ciddi hava yolu obstrüksiyonu bulunan hastalarda bronkodilatör ön tedavisinin düşünülmesi önerilmektedir. Ayrıca, nebulizatörlerin temizliği, cihaz maliyeti ve uygulama süresi tedaviye uyumu etkileyebileceğinden hasta eğitimi önem taşımaktadır. Rehberin en net önerilerinden biri ise rekombinant insan DNazının (dornaz alfa) bronşektazide kullanılmaması yönündedir. Kistik fibrozisli hastalarda etkili olan bu tedavinin bronşektazide yarar göstermediği, hatta FEV₁'de düşüşe yol açabildiği bildirildiğinden rutin kullanım önerilmemektedir. Tedavi başladıktan sonra yaklaşık üç aylık bir değerlendirme yapılmalı; semptomlarda veya yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme sağlanamıyorsa mukoaktif tedavi sonlandırılmalıdır. Bu yaklaşım gereksiz tedavi yükünün önlenmesi açısından önemlidir. Bronşektazide kronik bakteriyel enfeksiyon, hastalığın ilerlemesinde temel belirleyicilerden biridir. Özellikle *P. aeruginosa* ile kronik kolonizasyon; daha sık alevlenme, daha hızlı akciğer fonksiyon kaybı, daha kötü yaşam kalitesi, daha fazla hastaneye yatış ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle güncel rehber, kronik enfeksiyonun kontrolünü bronşektazi tedavisinin temel hedeflerinden biri olarak kabul etmektedir. Rehber; kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu bulunan, yüksek alevlenme riski taşıyan, standart tedaviye rağmen alevlenmeleri devam eden hastalarda uzun süreli inhale antibiyotik tedavisini güçlü olarak önermektedir. Buna karşılık *P. aeruginosa* dışındaki kronik bakteriyel enfeksiyonlarda inhale antibiyotikler yine önerilmekle birlikte öneri gücü koşulludur. Bunun



nedeni, mevcut çalışmaların büyük çoğunluğunun *P. aeruginosa* enfeksiyonu bulunan hastalarda yapılmış olmasıdır.

“YÜKSEK ALEVLENME RİSKİ” YENİDEN TANIMLANDI

Rehberin en önemli yeniliklerinden biri de budur. Artık yalnızca yılda üç alevlenme geçiren hastalar değil; yılda iki veya daha fazla alevlenme, bir kez hastaneye yatış gerektiren ağır alevlenme, yılda yalnızca bir alevlenme olmasına rağmen günlük semptom yükünün fazla olması, yüksek alevlenme riski olarak kabul edilmektedir. Böylece koruyucu tedaviye daha erken başlanabilmektedir. Bu yaklaşımın temelinde son yıllardaki kohort çalışmalarının gösterdiği, gelecekteki alevlenme riskinin yalnızca geçmiş alevlenme sayısı ile açıklanamayacağı gerçeği yatmaktadır.

İNHALE ANTİBİYOTİKLERİN ETKİNLİĞİ VE UYGULAMA YÖNTEMİ

Rehberde değerlendirilen 18 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizine göre inhale antibiyotik tedavisi; yıllık alevlenme sayısını ve ağır alevlenmeleri azaltmaktadır ve ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi uzatmaktadır. Bununla birlikte yaşam kalitesindeki iyileşme tüm çalışmalarda tutarlı değildir. Ayrıca, tedavi sırasında antibiyotik direnci gelişme olasılığı artmaktadır. Buna rağmen ciddi yan etkilerde anlamlı artış gösterilememiştir. Bu nedenle yarar-zarar dengesi özellikle kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalarda tedavi lehinedir. Rehber, inhale antibiyotik başlanmadan önce; hava yolu temizleme teknikleri optimize edilmiş olması, aşıların tamamlanmış olması, komorbiditelerin tedavi edilmiş olması, kronik bakteriyel enfeksiyon kültür ile doğrulanmış olması, noktalarının gözden geçirilmesini önermektedir. İnhal e antibiyotik tedavisi başladıktan sonra hasta belirli aralıklarla yeniden değerlendirilmeli; alevlenmelerde azalma, semptom kontrolü ve tolerabilite açısından tedavinin etkinliği sorgulanmalıdır. Belirgin klinik yarar sağlanmıyorsa tedavi sonlandırılmalıdır.

UZUN SÜRELİ MAKROLİD TEDAVİSİ

Makrolidler, yalnızca antibakteriyel etkileri nedeniyle değil; anti-inflamatuvar, immünomodulator ve biyofilm oluşumunu azaltıcı özellikleri nedeniyle de bronşektazi tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. Son yıllarda yayımlanan büyük randomize çalışmalar ve bireysel hasta verilerinin meta-analizleri, uzun süreli makrolid tedavisinin bronşektazide en etkili koruyucu tedavilerden biri olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 2025 ERS rehberi; standart tedaviye rağmen yüksek alevlenme riski bulunan bronşektazi hastalarında uzun süreli makrolid tedavisini güçlü olarak önermektedir. Önemli bir nokta, bu önerinin yalnızca belirli bir mikrobiyolojik alt gruba değil; kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalara, diğer bakterilerle kronik enfeksiyonu bulunanlara ve kültürde patojen üremeyen, ancak sık alevlenen hastalara da uygulanabilmesidir. Böylece makrolidler, bronşektazide en geniş hasta grubuna uygulanabilen uzun dönem koruyucu tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Makrolid tedavisi başlanmadan önce; balgam kültüründe TDM enfeksiyonu dışlanmalıdır, elektrokardiyografide QT aralığı değerlendirilmelidir, karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir, işitme kaybı açısından hasta sorgulanmalıdır, eş zamanlı QT uzatan ilaçlar gözden geçirilmelidir. Rehberde en fazla kanıt; Azitromisin 250 mg/gün, Azitromisin 250 mg haftada üç gün, Azitromisin 500 mg haftada üç gün rejimleri için bulunmaktadır. Gerektiğinde klaritromisin veya eritromisin alternatif olarak düşünülebilir.

P. AERUGINOSA'DA ERADİKASYON TEDAVİSİ

Bronşektazili hastalarda kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu kötü prognoz en önemli belirleyicilerinden biridir. Bu mikroorganizma ile kronik kolonizasyon gelişen hastalarda daha sık alevlenme, daha fazla hastaneye yatış, daha hızlı akciğer fonksiyon kaybı ve artmış mortalite bildirilmektedir. Bu nedenle 2025 ERS rehberi, ilk kez izole edilen *P. aeruginosa*'nın mümkün olduğunca er-



ken eradike edilmesini önermektedir. Rehber, ilk kez veya uzun aradan sonra yeni saptanan *P. aeruginosa* izolasyonunda eradikasyon tedavisinin uygulanmasını koşullu olarak önermektedir. Bu öneri, eradikasyonun kronik kolonizasyon gelişimini azaltabileceğini ve gelecekteki alevlenme riskini düşürebileceğini gösteren çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. Her ne kadar kanıt düzeyi orta-düşük olsa da kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonunun olumsuz prognostik etkisi nedeniyle erken müdahalenin klinik olarak anlamlı olduğu kabul edilmektedir. Eradikasyon için tek bir standart tedavi protokolü bulunmamaktadır. Klinik uygulamada en sık kullanılan yaklaşım, 14 gün süreyle uygun sistemik antipsödomonal antibiyotik tedavisinin ardından bir-üç ay süreyle inhale antipsödomonal antibiyotik uygulanmasıdır. Bazı merkezlerde yalnızca oral siprofloksasin tercih edilirken, daha ağır olgularda intravenöz antipsödomonal tedaviler de uygulanabilmektedir. Tedavi seçimi hastanın klinik durumu, antibiyogram sonuçları, ilaç toleransı ve yerel direnç paternine göre bireyselleştirilmelidir. Tedavi sonrasında balgam kültürleri ile mikrobiyolojik yanıt değerlendirilmelidir. Persistan pozitif kültürler, kronik enfeksiyon gelişiminin habercisi olabileceğinden bu hastalar yakın izlenmelidir.

PULMONER REHABİLİTASYON VE DÜZENLİ EGZERSİZ

Bronşektazide fiziksel inaktivite, dispne, kas güçsüzlüğü ve egzersiz intoleransı yaşam kalitesini belirleyen temel faktörler arasındadır. Düzenli egzersiz yapan hastalarda daha az alevlenme, daha iyi fonksiyonel kapasite ve daha yüksek yaşam kalitesi bildirilmektedir. Bu nedenle 2025 ERS rehberi, egzersiz kapasitesi azalmış veya dispnesi bulunan bronşektazili hastalara pulmoner rehabilitasyon uygulanmasını güçlü olarak önermektedir. Çalışmalar pulmoner rehabilitasyonun özellikle altı dakika yürüme mesafesini, dispne skorlarını ve yaşam kalitesini anlamlı biçimde iyileştirdiğini göstermektedir. Ancak bu

kazanımların devamı için egzersizin yaşam boyu sürdürülmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Rehber ayrıca yalnızca rehabilitasyon programına katılımın yeterli olmadığını; günlük fiziksel aktivitenin artırılmasının da tedavinin ayrılmaz bir parçası olduğunu belirtmektedir.

İNHALE KORTİKOSTEROİDLERİN BRONŞEKTAZİDE YERİ

Inhale kortikosteroidler (İKS), astım ve KOAH tedavisinin temel ilaçları olmasına rağmen bronşektazideki rolleri uzun yıllardır tartışmalıdır. Bronşektazide inflamasyon baskın olarak nötrofilik karakterdedir ve bu inflamatuvar profil kortikosteroidlere sınırlı yanıt vermektedir. Ayrıca, kortikosteroidlerin alevlenmeleri azaltıcı etkileri gösterilememiştir, yaşam kalitesi üzerine belirgin katkıları yoktur, uzun süreli kullanım pnömoni ve fırsatçı enfeksiyon riskini artırabilir. Bu nedenle 2025 ERS rehberi; Astım, ABPA veya eozinofilik hava yolu hastalığı gibi eşlik eden bir enfeksiyon bulunmadıkça bronşektazili hastalarda inhale kortikosteroidler rutin olarak kullanılmamalıdır mesajını vermektedir. Bununla birlikte rehber, bronşektazinin heterojen bir hastalık olduğunu da vurgulamaktadır. Kan eozinofil sayısı yüksek olan veya astım-bronşektazi birlikteliği bulunan hastalarda inhale kortikosteroidlerden yarar görülebileceği düşünülmektedir. Ancak mevcut veriler bu hasta grubunda kesin öneri oluşturacak düzeyde değildir. Bu yaklaşım, son yıllarda giderek önem kazanan fenotip temelli tedavi anlayışının bir yansımasıdır. Artık "tüm bronşektazi hastalarına aynı tedavi" yerine, hastanın inflamatuvar fenotipine göre ilaç seçimi yapılması düşünülmektedir.

BRONŞEKTAZİ ALEVLENMELERİNİN YÖNETİMİ

Bronşektazi alevlenmeleri, hastalık progresyonunu hızlandıran ve uzun dönem prognozu olumsuz etkileyen en önemli klinik olaylardır. Her alevlenme yalnızca geçici semptom artışı-



na neden olmakla kalmaz; akciğer fonksiyonlarında kalıcı kayıp, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir. Bu nedenle 2025 ERS rehberi, alevlenmelerin erken tanınması ve etkin tedavisini bronşektazi yönetiminin temel hedeflerinden biri olarak tanımlamaktadır. Rehberde bronşektazi alevlenmesi; hastanın stabil dönemine göre öksürük, balgam miktarı veya pürülansı, dispne, yorgunluk, hemoptizi ya da sistemik yakınmalarda ortaya çıkan ve tedavi değişikliği gerektiren kötüleşme olarak tanımlanmaktadır. Alevlenme geliştiğinde ilk yapılması gereken işlem, balgam örneğinin mikrobiyolojik inceleme için alınmasıdır. Kültür sonucu beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanabilir; ancak tedavi, kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre yeniden düzenlenmelidir. Rehber, antibiyotik seçiminde önceki kültür sonuçlarının dikkate alınmasını özellikle önermektedir. Daha önce *P. aeruginosa* üremesi olan hastalarda antipsödomonal etkinliği bulunan ajanlar tercih edilmelidir. Benzer şekilde kronik *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* veya diğer gram-negatif patojenlerle kolonizasyonu bulunan hastalarda tedavi buna göre planlanmalıdır. Çoğu hastada 14 günlük antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Ancak klinik yanıtın hızlı olduğu hafif olgularda daha kısa süreler düşünülebilirken, ağır enfeksiyonlarda veya dirençli mikroorganizmalarla gelişen alevlenmelerde tedavi süresi uzatılabilir. Bu nedenle tedavi süresi standart olmaktan çok klinik yanıtı göre bireyselleştirilmelidir. Farmakolojik tedavinin yanında hava yolu temizleme tekniklerinin yoğunlaştırılması, yeterli hidrasyonun sağlanması ve gerekirse bronkodilatör tedavisinin optimize edilmesi önerilmektedir. Alevlenme dönemlerinde sekresyon miktarı arttığından fizyoterapinin önemi daha da artmaktadır. Hastaneye yatış; ciddi hipoksemi, hemodinamik instabilite, oral tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyon, masif hemoptizi veya ciddi komorbid hastalık varlığında değerlendirilmelidir.

TAKİP VE UZUN DÖNEM İZLEM

2025 ERS rehberi, bronşektazinin yaşam boyu izlem gerektiren kronik bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır. İzlem yalnızca akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesini değil; enfeksiyon kontrolünü, yaşam kalitesini, komorbiditeleri ve tedaviye uyumu da kapsamalıdır. Her kontrolde; yıllık alevlenme sayısı, hastane yatışı öyküsü, balgam miktarı ve pürülansı, dispne düzeyi, yaşam kalitesi, vücut ağırlığı ve beslenme durumu, solunum fonksiyon testleri, balgam kültürü, kullanılan uzun süreli tedavilere uyum, tedaviye bağlı yan etkiler gibi parametrelerin değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle uzun süreli makrolid veya inhale antibiyotik kullanan hastalarda tedavinin etkinliği belirli aralıklarla yeniden gözden geçirilmeli; yarar sağlanmıyorsa gereksiz tedavi yükünden kaçınmak amacıyla tedavi sonlandırılmalıdır.

SONUÇ

2025 ERS Bronşektazi Rehberi, erişkin bronşektazi yönetiminde son yılların en kapsamlı ve güncel kanıta dayalı önerilerini sunmaktadır. Rehberin en dikkat çekici yönü, bronşektaziyi yalnızca yapısal bir hava yolu hastalığı olarak değerlendirmek yerine, altta yatan nedenler, mikrobiyolojik özellikler, inflamatuvar fenotip, komorbiditeler ve bireysel risk faktörlerini birlikte ele alan kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımını benimsemesidir. Önceki rehberle kıyasla uzun süreli koruyucu tedavilerin başlama kriterleri yeniden tanımlanmış; inhale antibiyotikler ve makrolid tedavisi daha güçlü kanıtlarla desteklenmiştir. Ayrıca, HTT ve pulmoner rehabilitasyonun bronşektazi tedavisindeki merkezi rolü daha belirgin şekilde vurgulanmıştır. Buna karşın inhale kortikosteroidlerin yalnızca uygun fenotiplerde kullanılması gerektiği belirtilerek gereksiz tedavilerin önüne geçilmesi hedeflenmiştir. Sonuç olarak, 2025 ERS rehberi bronşektazi yönetiminde standart tedavi algoritmalarından uzaklaşılarak, hastaya özgü risk değerlendirmesine ve tedavi edilebilir özellikler



yaklaşımına dayanan yeni bir dönemin başladığını göstermektedir. Günlük klinik uygulamada bu önerilerin benimsenmesi; alevlenmelerin azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması ve uzun dönem klinik sonuçların iyileştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAK

1. Mosgrove F, Kocks JW, Kompatsiari E, Timothy A, Hedberg T, Long MB, Aliberti S, Chalmers JD. The European respiratory society guideline for adult bronchiectasis 2025: Summary and implementation guide for primary care. NPJ Prim Care Respir Med. 2026 Jun 8.



Uzm. Dr. Erhan ÖZER

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



Prof. Dr. Hüseyin MELEK

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

Neoadjuvan İmmünoterapi Çağında **Upfront** **Cerrahinin Yeri**



GİRİŞ

Lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm KHDAK olgularının yaklaşık üçte birini oluşturmakta olup, torasik onkolojinin en heterojen hastalık gruplarından birini temsil etmektedir. Güncel TNM sınıflamasında evre III hastalık; primer tümörün lokal invazyon derecesi, mediastinal lenf nodu tutulumu ve rezektabilite durumuna göre IIIA, IIIB ve IIIC alt gruplarına ayrılmaktadır. Bu geniş spektrum içerisinde; tesadüfen saptanan mikroskopik N2 hastalığından bulky multistasyonlu N2 tutulumuna, göğüs duvarı invazyonundan kompleks T4 tümörlere kadar oldukça farklı klinik senaryolar yer almaktadır. Bu nedenle lokal ileri evre KHDAK için tüm hastalara uygulanabilecek tek bir tedavi algoritması bulunmamakta, tedavi kararı multidisipliner değerlendirme ile bireyselleştirilmektedir (1,2).

Son 20 yıl içerisinde lokal ileri evre KHDAK tedavisinde önemli değişiklikler yaşanmıştır. Başlangıçta cerrahi ve adjuvan tedavi kombinasyonları ön plandayken, daha sonra neoadjuvan kemoterapi ve kemoradyoterapi stratejileri yaygınlaşmıştır. Son dönemde ise immün kontrol noktası inhibitörlerinin neoadjuvan tedaviye eklenmesiyle birlikte multimodal tedavi yaklaşımı yeni bir boyut kazanmıştır. Özellikle rezektabl N2 hastalığı bulunan olgularda neoadjuvan sistemik tedavi sonrasında cerrahi uygulanması birçok uluslararası kılavuz tarafından önerilen standart yaklaşımlardan biri haline gelmiştir (3-5).

Bununla birlikte lokal ileri evre KHDAK'nin heterojen yapısı nedeniyle tüm hastaların neoadjuvan tedaviden eşit ölçüde fayda gördüğünü söylemek mümkün değildir. Klinik olarak nod negatif veya sınırlı nodal hastalıkla değerlendirilen bazı olgularda rezeksiyon sonrasında patolojik N2 hastalık saptanabilmekte, bazı hastalarda ise tek istasyonlu ve sınırlı mediastinal tutulum uzun dönem sağkalım ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, teknik olarak tam rezeksiyonun mümkün olduğu seçilmiş T3 ve T4 tümörlerde cerrahi halen teda-

vinin temel bileşenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1,6,7).

Literatürde upfront cerrahi uygulanan seçilmiş evre III hastalarda bildirilen sonuçlar dikkat çekicidir. Fudan Üniversitesi deneyiminde 668 patolojik evre IIIA hastada beş yıllık genel sağkalım %43 olarak bildirilmiş, klinik N0 ve tek istasyonlu N2 hastalarda sonuçların belirgin olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (8). Benzer şekilde Yun ve arkadaşlarının 706 rezektabl pN2 hastayı içeren serisinde upfront cerrahi ve adjuvan tedavi sonrasında beş yıllık genel sağkalım %44.7 olarak rapor edilmiştir (9). Daha yakın tarihli bir çalışmada Deng ve arkadaşları, evre IIIA/B hastalarda upfront cerrahi sonrasında medyan genel sağkalımı 60 ay ve beş yıllık sağkalımı %49 olarak bildirmiştir (10). Bu sonuçlar, dikkatli hasta seçimi yapıldığında upfront cerrahinin uzun dönem sağkalım sağlayabilen etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Günümüzde temel tartışma upfront cerrahinin tamamen terk edilip edilmemesi değil, hangi hasta grubunun bu yaklaşımdan en fazla fayda göreceğinin belirlenmesidir. Özellikle tek istasyonlu ve bulky olmayan N2 hastalık, skip N2 metastazı, klinik olarak N0-1 değerlendirilen ancak patolojik N2 saptanan olgular ve tam rezeksiyon olasılığı yüksek seçilmiş T3-T4 tümörler upfront cerrahinin halen önemli bir seçenek olarak değerlendirildiği hasta gruplarını oluşturmaktadır (1,8-12).

Bu bölümde lokal ileri evre KHDAK'de upfront cerrahinin güncel yeri, biyolojik ve klinik gerekçeleri, uygun hasta seçimi kriterleri ve mevcut literatürde bildirilen sonuçlar neoadjuvan immünoterapi çağının perspektifinden değerlendirilecektir.

UPFRONT CERRAHİNİN RASYONELİ

Lokal ileri evre KHDAK tedavisinde cerrahinin rolü uzun yıllardır tartışılmaktadır. Güncel kılavuzlar özellikle klinik N2 hastalığında neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye ön plana çıkarmakla birlikte, mevcut veriler upfront cerrahinin seçil-



miş hastalarda halen etkili bir tedavi stratejisi olduğunu göstermektedir. Upfront cerrahiye destekleyen temel gerekçeler; kesin patolojik evreleme sağlanması, tümör yükünün erken dönemde ortadan kaldırılması, adjuvan tedavilere olanak tanınması ve bazı hasta gruplarında neoadjuvan tedavi ile benzer uzun dönem sonuçlar elde edilebilmesidir (1-5).

KESİN PATOLOJİK EVRELEME

Upfront cerrahinin en önemli avantajlarından biri kesin patolojik evreleme sağlamasıdır. Günümüzde PET-BT, EBUS-TBNA ve mediastinoskopi gibi ileri evreleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaya rağmen klinik ve patolojik evre arasında halen önemli farklılıklar bulunmaktadır. Özellikle klinik olarak N0 veya N1 olarak değerlendirilen bazı hastalarda rezeksiyon sonrasında beklenmedik N2 hastalık saptanabilmektedir. Bu durum, tümör biyolojisinin ve gerçek nodal yayılımın en doğru şekilde ancak cerrahi rezeksiyon sonrasında değerlendirilebildiğini göstermektedir (1,6).

Patolojik inceleme ile lenf nodu istasyon sayısı, metastatik nod sayısı, skip metastaz varlığı, ekstranodal yayılım ve rezeksiyon sınırları ayrıntılı olarak değerlendirilebilmekte; bu bilgiler hem prognozun belirlenmesinde hem de adjuvan tedavi kararlarında kritik rol oynamaktadır. Özellikle tek istasyonlu N2 ve skip N2 hastalığının daha iyi sağkalımla ilişkili olduğunun gösterilmesi, patolojik evrelemenin önemini daha da artırmıştır (8,9,13).

TÜMÖR YÜKÜNÜN ERKEN ORTADAN KALDIRILMASI

Cerrahi, primer tümör ve bölgesel lenfatik hastalığın tek seansta tamamen çıkarılmasını sağlayan en etkili lokal tedavi yöntemidir. Upfront cerrahi ile tümör yükü erken dönemde ortadan kaldırılmakta ve neoadjuvan tedavi sürecinde gelişebilecek progresyona bağlı rezektabilite kaybı riski önlenabilmektedir (1,2).

Bu yaklaşım özellikle teknik olarak tam rezeksiyonun mümkün olduğu T3 hastalıkta önem kazanmaktadır. Göğüs duvarı, perikard veya diyafram invazyonu bulunan seçilmiş olgularda komplet rezeksiyonun sağlanabilmesi uzun dönem sağkalımın temel belirleyicisidir. ACCP kılavuzu da göğüs duvarı invazyonu bulunan ve N2 hastalığı olmayan seçilmiş olgularda primer cerrahiye desteklemektedir (6).

ADJUVAN TEDAVİ OLANAKLARININ KORUNMASI

Upfront cerrahi uygulanan hastalarda patolojik sonuçlara göre adjuvan kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedavi veya immünoterapi planlanabilmektedir. Özellikle son yıllarda EGFR mutasyonu bulunan rezeke edilmiş evre IB-IIIa hastalarda adjuvan osimertinib kullanımı ve PD-L1 pozitif hastalarda adjuvan immünoterapi seçeneklerinin ortaya çıkması, cerrahi sonrası tedavi stratejilerini önemli ölçüde genişletmiştir (4).

Ayrıca, bazı çalışmalarda postoperatif kemoterapinin sağ kalım açısından neoadjuvan kemoterapi ile benzer sonuçlar sağlayabildiği gösterilmiştir. Boffa ve arkadaşlarının Ulusal Kanseri Veri Tabanını analizinde klinik N2 hastalarda preoperatif ve postoperatif kemoterapi arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde Lim ve arkadaşlarının meta-analizinde kemoterapinin uygulanma zamanının genel sağkalım üzerinde belirgin etkisi olmadığı gösterilmiştir (14,15).

GÜNCEL YAKLAŞIM

Günümüzde upfront cerrahi ile neoadjuvan tedavi birbirinin alternatifi değil, aynı multimodal tedavi spektrumunun farklı bileşenleri olarak değerlendirilmelidir. Tedavi seçimi; tümörün rezektabilitesi, mediastinal nodal yük, beklenen rezeksiyon tipi, hastanın performans durumu ve moleküler özellikleri dikkate alınarak multidisipliner konsey tarafından belirlenmelidir. Bu nedenle güncel yaklaşım “önce cerrahi mi, önce sistemik tedavi mi?”



sorusundan çok, “hangi hasta upfront cerrahiden fayda görür?” sorusuna odaklanmaktadır.

HASTA SEÇİMİ: HANGİ HASTALAR UPFRONT CERRAHİDEN FAYDA GÖRÜR?

Lokal ileri evre KHDAK’de upfront cerrahinin başarısı büyük ölçüde doğru hasta seçimine bağlıdır. Günümüzde mevcut kılavuzlar ve yayınlanmış seriler, tüm evre III hastaların aynı şekilde değerlendirilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Özellikle mediastinal nodal hastalığın yaygınlığı, rezeksiyonun komplet yapılabilme olasılığı ve tümörün anatomik özellikleri tedavi stratejisinin belirlenmesinde temel faktörlerdir (1,6).

SINGLE-STATION N2 HASTALIK

Literatürde upfront cerrahiden en fazla fayda gören grup tek istasyonlu N2 hastalığı bulunan olgulardır. Birçok çalışmada tek istasyonlu N2 tutulumunun multi istasyonlu hastalığa göre daha iyi uzun dönem sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Zheng ve arkadaşları, 668 patolojik evre IIIA hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında tek istasyonlu pN2 hastalarda genel sağkalımın anlamlı derecede daha iyi olduğunu bildirmiştir (8). Benzer şekilde Yun ve arkadaşlarının 706 rezektabl pN2 hastayı içeren serisinde de tek istasyonlu N2 hastalığı daha uzun sağkalımla ilişkili bulunmuştur (9). Fu ve arkadaşları tarafından yayımlanan daha güncel çalışmada da single-station N2 varlığı hem progresyonsuz hem de genel sağkalım açısından bağımsız olumlu prognostik faktör olarak gösterilmiştir (16).

Bu nedenle bulky olmayan, tek istasyonlu mediastinal tutulum bulunan ve komplet rezeksiyonun mümkün olduğu hastalar upfront cerrahinin düşünülebileceği en uygun adaylar arasında yer almaktadır.

SKIP N2 HASTALIK

Skip N2 metastazı, N1 tutulumu olmaksızın doğrudan mediastinal lenf nodu metastazı bulunması olarak tanımlanır. Çok sayıda çalışmada

skip N2 hastalarının biyolojik olarak daha sınırlı bir hastalık yüküne sahip olduğu ve daha iyi sağkalım gösterdiği bildirilmiştir.

Bu durum özellikle cerrahi serilerde belirgin olup, skip N2 varlığı bazı araştırmacılar tarafından ayrı bir prognostik alt grup olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle teknik olarak rezektabl ve sınırlı mediastinal hastalığı bulunan skip N2 olguları upfront cerrahi açısından uygun adaylar arasında kabul edilmektedir (11-13).

BEKLENMEYEN N2 HASTALIK

Klinik evreleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen bazı hastalarda mediastinal metastazlar preoperatif dönemde saptanamamakta ve N2 hastalık ancak cerrahi rezeksiyon sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bu grup hastalar upfront cerrahinin önemini gösteren en güçlü örneklerden biridir.

Zheng ve arkadaşlarının çalışmasında klinik N0 hastaların sağkalımının klinik N2 hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiş ve bu hasta grubunun önemli bir bölümünün postoperatif dönemde pN2 olarak evrelendiği bildirilmiştir (8). Benzer sonuçlar Yun ve arkadaşlarının serisinde de gözlenmiştir (9).

Unexpected N2 hastalarda güncel yaklaşım genellikle cerrahiye tamamlamak ve ardından uygun adjuvan sistemik tedaviyi uygulamaktır.

MULTISTATION VE BULKY N2 HASTALIK

Multistasyonlu veya bulky N2 hastalık upfront cerrahi açısından en tartışmalı grubu oluşturmaktadır. Çoğu çalışmada bu hasta grubunda lokal ve sistemik nüks oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Fu ve arkadaşları multistasyonlu N2 hastalarda hem progresyonsuz hem de genel sağkalımın belirgin şekilde kötü olduğunu bildirmiştir (16). Bu nedenle multi istasyonlu veya bulky N2 hastalıkta güncel yaklaşım çoğunlukla neoadjuvan



sistemik tedavi sonrası yeniden değerlendirme şeklindedir.

T3 HASTALIK

Göğüs duvarı, perikard, frenik sinir veya diyafram invazyonu bulunan seçilmiş T3 tümörlerde komplet rezeksiyon elde edilebiliyorsa cerrahi tedavinin önemli bir yeri bulunmaktadır. Özellikle mediastinal nodal hastalığın bulunmadığı veya sınırlı olduğu olgularda uzun dönem sağkalım sonuçları kabul edilebilir düzeydedir.

ACCP kılavuzu, göğüs duvarı invazyonu bulunan ve N2 hastalık saptanmayan olgularda primer cerrahinin güçlü şekilde değerlendirilmesini önermektedir (6).

SEÇİLMİŞ T4 HASTALIK

T4 hastalık geçmişte cerrahi kontrendikasyonu olarak kabul edilmesine rağmen, günümüzde deneyimli merkezlerde seçilmiş olgularda agresif cerrahi rezeksiyon uygulanabilmektedir. Sol atriyum, superior vena cava, karina veya vertebral yapı invazyonu bulunan bazı hastalarda multimodal tedavi kapsamında cerrahi düşünülebilir. Ancak bu hastalarda hasta seçimi son derece kritik olup, karar mutlaka multidisipliner konsey tarafından verilmelidir. Tam rezeksiyonun mümkün olmadığı veya yaygın mediastinal nodal hastalığın eşlik ettiği olgularda cerrahinin katkısı sınırlıdır (1,6).

NEOADJUVAN İMMÜNOTERAPİ ÇAĞINDA UPFRONT CERRAHİNİN YERİ

Lokal ileri evre KHDAK'de cerrahinin zamanlaması uzun süredir tartışmalı bir konudur. Klinik N2 hastalıkta güncel kılavuzların çoğu, mikrometastatik hastalığın erken dönemde kontrol altına alınması, primer tümör ve nodal hastalık yükünün azaltılması ve tedaviye biyolojik yanıtın değerlendirilmesi amacıyla neoadjuvan sistemik tedavi sonrası cerrahiye ön plana çıkarmaktadır (4,5). Bununla birlikte, kemoterapi döneminde-

ki veriler neoadjuvan tedavinin upfront cerrahi sonrası adjuvan tedaviye mutlak bir sağkalım üstünlüğü sağladığını göstermemiştir. Lim ve arkadaşlarının randomize çalışmalar üzerinden gerçekleştirdiği indirekt karşılaştırmalı meta-analizde preoperatif ve postoperatif kemoterapi arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (15). Benzer şekilde Boffa ve arkadaşlarının Ulusal Kanser Veritabanı analizinde klinik evre III-N2 hastalarda preoperatif kemoterapi ile upfront cerrahi sonrası postoperatif kemoterapi arasında genel sağkalım açısından belirgin bir üstünlük gösterilememiştir (14).

Son yıllarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin neoadjuvan tedaviye eklenmesi, rezektabl KHDAK tedavisinde önemli bir paradigma değişikliğine yol açmıştır. CheckMate 816 çalışmasında neoadjuvan nivolumab ve platin bazlı kemoterapi kombinasyonunun yalnızca kemoterapiye kıyasla patolojik tam yanıt ve olaysız sağkalımı anlamlı olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (17). Benzer şekilde KEYNOTE-671 çalışması perioperatif pembrolizumabın, AEGEAN çalışması ise perioperatif durvalumabın rezektabl KHDAK hastalarında olaysız sağkalım ve patolojik yanıt sonuçlarını iyileştirdiğini ortaya koymuştur (18,19). Bu bulgular doğrultusunda neoadjuvan veya perioperatif kemoimmünoterapi, rezektabl lokal ileri evre KHDAK hastalarının önemli bir bölümünde güncel tedavi algoritmalarının temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir.

Bununla birlikte, bu çalışmaların sonuçları upfront cerrahinin tamamen terk edilmesi gerektiği şeklinde yorumlanmamalıdır. Lokal ileri evre KHDAK belirgin klinik ve biyolojik heterojenite göstermekte, neoadjuvan çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonları da tümör evresi, nodal hastalık yükü ve rezektabilité açısından farklılıklar içermektedir. Upfront cerrahi serilerinde klinik olarak sınırlı nodal yük taşıyan, tek istasyonlu N2 hastalığı bulunan veya preoperatif değerlendirmede N0-1 olarak evrelendirilen seçilmiş hasta-



larda uzun dönem sağkalım sonuçlarının tatmin edici olduğu gösterilmiştir (8-10,16,20). Benzer şekilde klinik skip N2 hastalığı bulunan seçilmiş olgularda upfront cerrahi sonrası kabul edilebilir onkolojik sonuçlar bildirilmiştir (11-13).

Neoadjuvan tedavinin sağladığı sistemik kontrol avantajına rağmen tüm hastalarda majör veya tam patolojik yanıt elde edilememekte ve az sayıda hastada tedavi sürecinde progresyona bağlı olarak planlanan cerrahi uygulanamayabilmektedir (17-19). Bu nedenle başlangıçta yüksek rezektabilite olasılığı bulunan, düşük hacimli mediastinal hastalığa sahip ve komplet rezeksiyonun öngörüldüğü seçilmiş olgularda upfront cerrahi halen değerlendirilebilecek bir tedavi seçeneğidir. Buna karşılık bulky veya multistasyonlu N2 hastalık, yüksek sistemik nüks riski ve daha kötü cerrahi sonuçlarla ilişkili olduğundan bu hasta grubunda neoadjuvan sistemik tedavi ön planda tutulmalıdır (5,16).

Güncel yaklaşımda upfront cerrahi ve neoadjuvan tedavi birbirine rakip stratejiler olarak değil, lokal ileri evre KHDAK'nin heterojen yapısı içerisinde farklı hasta gruplarına uygulanabilecek tamamlayıcı multimodal tedavi yaklaşımları olarak değerlendirilmelidir. Tedavi kararı; mediastinal nodal hastalık yükü, tümörün anatomik özellikleri, beklenen rezeksiyon tipi ve R0 rezeksiyon olasılığı, moleküler profil, hastanın performans durumu ve merkez deneyimi dikkate alınarak multidisipliner konsey tarafından bireyselleştirilmelidir. Neoadjuvan immünoterapi çağında temel soru artık cerrahinin neoadjuvan tedaviden önce veya sonra uygulanmasından çok, hangi hastanın hangi tedavi sıralamasından en fazla fayda göreceğinin belirlenmesidir.

SONUÇ

Lokal ileri evre KHDAK tedavisi son yıllarda neoadjuvan kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonlarının kullanıma girmesiyle önemli ölçüde değişmiştir. Güncel kılavuzlar, özellikle klinik

N2 hastalığı bulunan birçok olguda neoadjuvan sistemik tedavi sonrası cerrahiye ön plana çıkarmaktadır. Bununla birlikte evre III KHDAK'nin belirgin heterojenitesi nedeniyle tüm hastalar için tek bir tedavi yaklaşımının uygun olmadığı açıktır.

Mevcut literatür, dikkatli hasta seçimi yapıldığında upfront cerrahinin seçilmiş lokal ileri evre KHDAK hastalarında tatmin edici uzun dönem sonuçlar sağlayabildiğini göstermektedir. Özellikle tek istasyonlu ve non-bulky N2 hastalık, skip N2 metastazı, klinik olarak N0-1 değerlendirilen ancak rezeksiyon sonrasında pN2 saptanan olgular ile komplet rezeksiyonun mümkün olduğu seçilmiş T3-T4 tümörler upfront cerrahiden en fazla fayda görebilecek hasta gruplarını oluşturmaktadır. Bu hastalarda bildirilen %40-50 düzeyindeki beş yıllık genel sağkalım oranları, cerrahinin multimodal tedavinin önemli bir bileşeni olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Günümüzde upfront cerrahi ve neoadjuvan tedavi birbirine rakip stratejiler olarak değil, aynı tedavi spektrumunun tamamlayıcı bileşenleri olarak değerlendirilmelidir. Tedavi seçiminin temel amacı, uygun hastada R0 rezeksiyon olasılığını en üst düzeye çıkarırken sistemik hastalık kontrolünü optimize etmek ve uzun dönem sağkalımı artırmaktır. Bu nedenle tedavi kararı; tümörün anatomik özellikleri, mediastinal nodal yük, moleküler profil, hastanın performans durumu ve merkez deneyimi göz önünde bulundurularak multidisipliner konsey tarafından bireyselleştirilmelidir.

Neoadjuvan immünoterapi çağında upfront cerrahinin rolü daralmış olmakla birlikte ortadan kalkmamıştır. Aksine, doğru hasta seçiminin yapıldığı olgularda upfront cerrahi halen etkin, güvenli ve onkolojik açıdan kabul edilebilir sonuçlar sunan önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

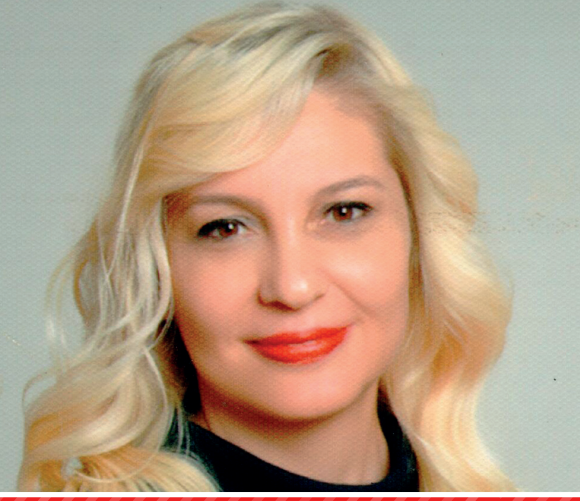


KAYNAKLAR

1. Van Schil PE, Berzenji L, Yogeswaran SK, Hendriks JM, Lauwers P. Surgical Management of Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2017 Oct 26;7(OCT). doi:10.3389/FONC.2017.00249 PubMed PMID: 29124039.
2. Evison M. The current treatment landscape in the UK for stage III NSCLC. *Br J Cancer.* 2020 Dec 1;123(Suppl 1):3-9. doi:10.1038/S41416-020-01069-Z PubMed PMID: 33293670.
3. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 May 1;20(5):497-530. doi:10.6004/JNC-CN.2022.0025 PubMed PMID: 35545176.
4. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Annals of Oncology.* 2021 Dec 1;32(12):1637-42. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.1994 PubMed PMID: 34481037.
5. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1356-84. doi:10.1200/JCO.21.02528 PubMed PMID: 34936470.
6. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl). doi:10.1378/CHEST.12-2362 PubMed PMID: 23649447.
7. Speicher PJ, Englum BR, Ganapathi AM, Onaitis MW, D'Amico TA, Berry MF. Outcomes after treatment of 17,378 patients with locally advanced (T3N0-2) non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Apr 1;47(4):636-41. doi:10.1093/EJCTS/EZU270 PubMed PMID: 25005840.
8. Zheng D, Ye T, Hu H, Zhang Y, Sun Y, Xiang J, et al. Upfront surgery as first-line therapy in selected patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018 Apr 1;155(4):1814-1822.e4. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.10.075 PubMed PMID: 29221745.
9. Yun JK, Bok JS, Lee GD, Kim HR, Kim YH, Kim DK, et al. Long-term outcomes of upfront surgery in patients with resectable pathological N2 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020 Jul 1;58(1):59-69. doi:10.1093/EJCTS/EZAA042 PubMed PMID: 32155245.
10. Deng H, Liu J, Cai X, Jiang S, Lu W, Ai Q, et al. Upfront surgery for stage IIIA/B non-small cell lung cancer: retrospective cohort study. *BJS Open.* 2024 Apr 1;8(2):zrae008. doi:10.1093/BJSO-PEN/ZRAE008 PubMed PMID: 38513281.
11. Tanaka F, Takenaka K, Oyanagi H, Fujinaga T, Otake Y, Yanagihara K, et al. Skip mediastinal nodal metastases in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Jun;25(6):1114-20. doi:10.1016/J.EJCTS.2004.03.001 PubMed PMID: 15145018.
12. Maniwa T, Shintani Y, Okami J, Kadota Y, Takeuchi Y, Takami K, et al. Upfront surgery in patients with clinical skip N2 lung cancer based on results of modern radiological examinations. *J Thorac Dis.* 2018 Dec 1;10(12):6828. doi:10.21037/JTD.2018.10.115 PubMed PMID: 30746228.
13. Liang S, Yang Y, Tian J, Luo X, Wen Z, Ma G. Prognostic impacts of skip metastasis in N2a and N2b subgroups of non-small cell lung cancer: insights from a large cohort. *Transl Lung Cancer Res.* 2025 Jul 31;14(7):2537-59. doi:10.21037/TLCR-2025-272/PRF
14. Boffa DJ, Hancock JG, Yao X, Goldberg S, Rosen JE, Kim AW, et al. Now or later: Evaluating the importance of chemotherapy timing in resectable stage III (N2) lung cancer in the national cancer database. *Annals of Thoracic Surgery.* 2015 Jan 1;99(1):200-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.08.040 PubMed PMID: 25440272.



15. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(11):1380-8. doi:10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca PubMed PMID: 19861907.
16. Fu F, Sun W, Bai J, Deng C, Zheng D, Li Y, et al. Long-Term Outcomes of Selected Patients with IIIA-N2 Non-small Cell Lung Cancer Receiving Upfront Surgical Resection. *Ann Surg Oncol*. 2023 Dec 1;30(13):8261-70. doi:10.1245/S10434-023-14072-4 PubMed PMID: 37644250.
17. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):1973-85. doi:10.1056/NEJMOA2202170 PubMed PMID: 35403841.
18. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):491-503. doi:10.1056/NEJMOA2302983 PubMed PMID: 37272513.
19. Heymach J V., Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Nov 2;389(18):1672-84. doi:10.1056/NEJMOA2304875 PubMed PMID: 37870974.
20. Bertolaccini L, Prisciandaro E, Guarize J, Girelli L, Sedda G, Filippi N, et al. Long-term clinical outcomes and prognostic factors of upfront surgery as a first-line therapy in biopsy-proven clinical N2 non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2022 Jul 28;12. doi:10.3389/FONC.2022.933278 PubMed PMID: 35965495.



Doç. Dr. Sibel KARA

SBÜ, Adana Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Adana

Vaskülit Olgusu: **Masif Hemoptizi ile Başvuran Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis**

ÖZET

Eozinofilik granülomatöz polianjitis (EGPA) başlıca astım ve periferik eozinofilinin eşlik ettiği, multisistemik tutulumun olduğu, dokularda eozinofilik infiltrasyon ve temel olarak küçük-orta büyüklükte damarların (kapiller, venül, arteriol) etkilendiği nekrotizan granülomatöz inflamasyon ile karakterize sistemik bir vaskülitir. Akciğerler tutulduğu zaman küçük damar vaskülitleri tipik olarak diffüz alveoller hemoraji ve submasif hemoptiziye yol açan kapillarite neden olabilir. Masif hemoptizi ise öncelikle bronşiyal arterlerden köken alır; EGPA'da beklenen bir durum değildir. EGPA tanısı olan genç erkek hasta masif hemoptizi (> 400 mL) ile başvurdu. Toraks bilgisayarlı tomografi anjiyografisinde (BTA) bilateral üst lob ve solda



linguler segmentte buzluca görünümü mevcuttu. Flexible bronkoskopide (FOB) her iki bronş sisteminde yaygın hemorajik sekresyon izlendi ancak bronkoalveolar lavajda hemosiderin yüklü makrofajlara rastlanmadı. Hemoptizinin devam etmesi üzerine bronşiyal arteriyografi yapıldı ve selektif kateterizasyonda bileteral bronşiyal arterden bronşa açılan aktif kanama tespit edildi. BAE (Bronşiyal Arter Embolizasyonu) uygulandı ve takipte hemoptizi tekrarlamadı. EGPA'da oldukça nadir bir durum olan bileteral bronşiyal arter kaynaklı masif hemoptizili olgumuzu sunuyoruz.

GİRİŞ

Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis (EGPA) başlıca astım ve periferik eozinofilinin eşlik ettiği, multisistemik tutulumun (özellikle akciğer, burun, sinüsler, cilt, eklem, sinirler, gastrointestinal sistem, kalp ve böbrek) olduğu, dokularda eozinofilik infiltrasyon ve temel olarak küçük-orta büyüklükteki damarların (kapiller, venül, arteriol) etkilendiği nekrotizan granülomatöz inflamasyonu ile karakterize sistemik bir vaskülitir (1). EGPA gibi Antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit (AİV) grubunda yer alan granülomatöz polianjit ve mikroskobik polianjit için diffüz parankimal alveoler hemoraji iyi bilinen bir komplikasyon iken, EGPA'da nadirdir. Özellikle masif hemoptizi tipik bir bulgu değildir (2).

Akciğerler; bronşiyal ve pulmoner dolaşım yoluyla çift kanlanmaya sahiptir. Pulmoner dolaşım normal koşullarda düşük basınçta kan taşır. Bu sistemin kapillerinden köken alan kanamanın en sık nedeni diffüz alveoler hemoraji şeklinde ortaya çıkan küçük damar vaskülitidir. Bu durum ya hiç semptom vermez ya da düşük hacimli hemoptizilere yol açar. Bronşiyal arterler ise yüksek basınç altında kanı taşıyan sistemik dolaşımın bir parçası oldukları için, bronşiyal arter kanamaları fazla miktardadır ve masif hemoptiziye neden olabilirler. Bronşiyal arteriyel kanamanın yaygın nedenleri tüberküloz, bronşektazi ve kanserdir (3). Literatürde şu ana kadar tek taraflı sağda abe-

ran dilate bronşiyal arterin neden olduğu masif hemoptizi ile başvuran EGPA tanılı sadece bir olgu bildirilmiştir (4). Biz ise bileteral bronşiyal arter kaynaklı masif hemoptizili EGPA'lı olgumuzu sunuyoruz.

OLGU

Yirmibeş yaşında erkek hasta ani başlayan masif hemoptizi (> 400 mL), öksürük, nefes darlığı ile acil servise başvurdu. Sigara kullanım öyküsü olmayan hastamızın beş yıldır alerjik rinit ve nazal polipin eşlik ettiği astım nedeni ile düzenli olarak inhaler uzun etkili beta 2 mimetik ve inhaler steroid ile nazal steroid ve bir yıldır hipertansiyon nedeniyle anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullanmasına rağmen bir aydır nefes darlığı ve alerjik rinit semptomlarında artışla birlikte sık arteriyel kan basıncı yüksekliği olduğu öğrenildi. İki yıl önce EGPA (hava yolu darlığı-astım, nazal polip, periferik eozinofili p-ANCA pozitif) tanısı (1) almış ve bir yıl süreyle sistemik steroid tedavisi sonrası remisyon sağlanmıştı.

Başvurusunda bilinci açık ve koopereydi. Takipneik ve dispneikti. Solunum sayısı 25/dakika, kardiyak nabız 115/dakika, tansiyon arterteriyel 140/90 mmHg, oksijen saturasyonu %97 idi. Göğüs muayenesinde oskültasyonda bileteral tüm alanlarda yaygın ronküsleri mevcuttu. Laboratuvarında hemoglobin 12.5 g/L, periferik eozinofilisi (%23.3), C-reaktif protein (CRP) 96 mg/L ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliği 74 mm/h, p-ANCA(MPO-ANCA) pozitif, c-ANCA negatif saptandı. Diğer tam kan, biyokimya ve tam idrar tetkikleri normaldi.

Toraks BT angiografide; akciğer parankiminde bileteral üst zonlarda ve solda lingulada buzlu cam görünümü mevcuttu (Resim 1A,B). Genel durumu stabil olduğunda yapılan FOB'da her iki bronş sisteminde hemorajik sekresyon izlendi, kanamaya neden olabilecek endobronşiyal bir patoloji saptanmadı. Bronkoalveolar lavaj kültüründe üreme olmadı, malign hücre ve hemo-



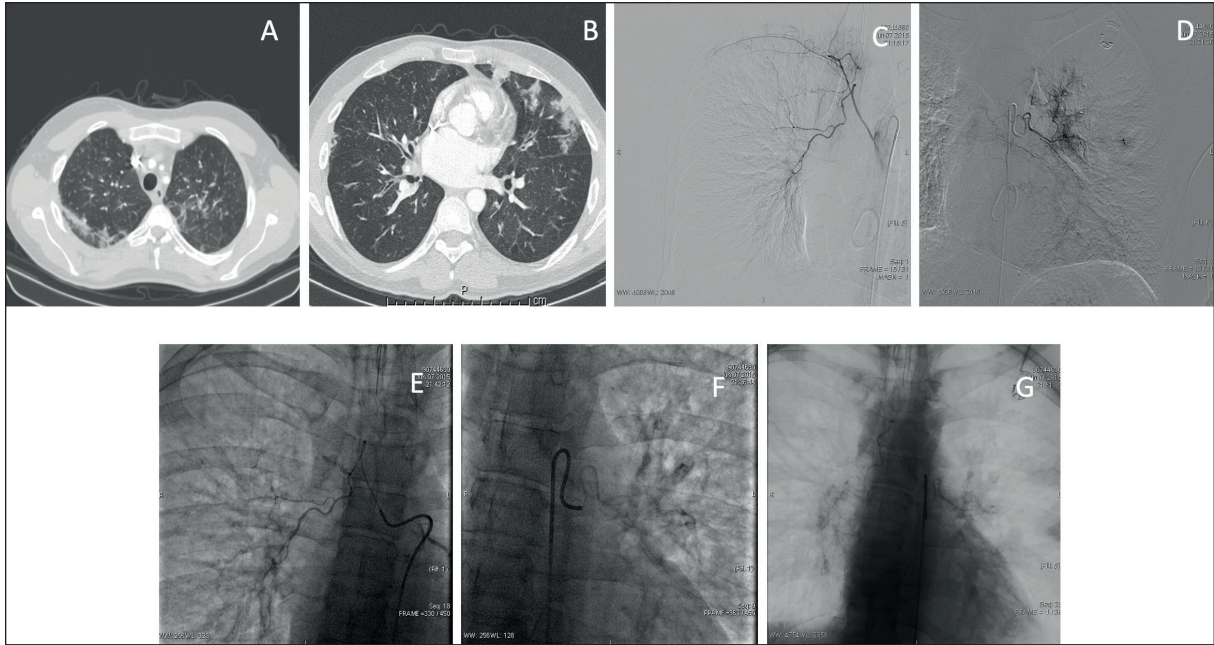
siderin yüklü makrofaja rastlanmadı. Girişimsel radyoloji tarafından yapılan bronşiyal arteriyografide sağ bronşiyal arterin varyatif olarak interkostal arterden köken aldığı, sol bronşiyal arterin ise aortadan çıktığı saptandı (Resim 1C,D). Selektif kateterizasyon sonrası alınan görüntülerde ise her iki bronşiyal arterden bronşa açılan aktif kanama tespit edildi (Resim 1E,F). Aynı anda n-butyl 2-cyanoacrylate (glue) ile her iki bronşiyal arter embolizasyonu sonrası arteriyografide kanamanın tam olarak durduğu görüldü (Resim 1G). İşlem sonrası takipte hemoptizi tekrarlamadı.

Hastamız klinik ve laboratuvar bulgulara dayanarak relaps hastalık olarak değerlendirildi. Relaps nedeniyle intravenöz puls metilprednizolon uygulandı ve ardından oral 1 mg/kg/gün olarak tedaviye devam edildi. Hipertansiyon tamamen kontrol altına alındı. Takiplerde serum eozinofil

düzeyi ve inflamatuvar belirteçlerinde (CRP, ESH) gerileme ile birlikte klinik ve radyolojik düzelme olduğu görüldü.

TARTIŞMA

EGPA alerjik hava yolu hastalığı (astım, nazal polip ve rinitis), eozinofilik doku infiltrasyonları ile birlikte kanda eozinofili ve sistemik vaskülit gibi klinik olarak aynı anda görülebilen üç faz ile karakterize AİV'dir. EGPA'nın klasik formunda astım ve atopiden birkaç yıl ya da yıllar sonra vaskülit gelişir. Relaps veya vaskülitin akut fazında ise hastaların %80'inden fazlasında CRP, ESH ve kanda eozinofil sayısı yükselir; ayrıca vaskülitik fazda alerjik ve astıma bağlı semptomlar artar (5). Olgumuzda masif hemoptizinin öncesi son bir aydır alerjik ve astıma sekonder yakınmalarında artış ile birlikte CRP, ESH yüksekliği ve periferik eozinofili mevcuttu. Bir yıldır kontrolünde güçlük



Resim 1. Toraks BT anjiyografide parankimde bileteral üst zonlarda ve solda lingulada buzlu cam görünümü mevcuttu. A,B. Bronşiyal anjiyografide sağ bronşiyal arterin varyatif olarak interkostal arterden köken aldığı, sol bronşiyal arterin ise aortadan çıktığı gözlemlendi. C,D. Selektif kateterizasyonda her iki bronşiyal arterden bronşa açılan aktif kanama saptandı. E,F. Bronşiyal arter embolizasyonu (BAE) sonrası kontrol anjiyografide aktif kanamanın tam olarak kontrol alındığı tespit edildi (G).



yaşanan hipertansiyonu vardı. Bir aydır solunumsal semptomlarında artış ortaya çıkan hastamız relaps olarak değerlendirildi.

EGPA'nın tipik histopatolojik özellikleri küçük damarlarda nekrotizan vaskülit veya ektravasküler ve interstiyel eozinofilik granülomlar şeklinde tutulumlar görülmesine ilaveten dokularda da eozinofilik infiltrasyonların ortaya çıkmasıdır (1).

AİV'de hastaların aktivasyon dönemlerinde doku hasarını takiben oluşan angiogenezinin tetiklediği vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi vasküler permabilitiyi artıran birçok mediyatörün düzeyi yükseldiği gösterilmiştir (6). Olgumuzdaki bronşiyal arter kaynaklı masif hemoptizinin etyolojisinde arteriollerini etkileyen kronik inflamasyonun; remodeling ve anjiyogenezinin tetiklemesinin sorumlu bir mekanizma olabileceğini düşünmekteyiz.

Olgumuzun son bir yıldır olan hipertansiyonu nedeniyle yapılan renal MR anjiyografisinde patoloji saptanmadı. EGPA'da zor kontrol altına alınan hipertansiyon %25-75 vakada hastalığın bir sekeli olarak ortaya çıkar ve bu durumun rekürren renal enfarktılara bağlı olabileceği düşünülmektedir (7).

BAE, masif hemoptizi için güvenli ve etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Sistemik bir derlemede, BAE'nin vakaların %70 ila %99'unda başarıldığını ve büyük komplikasyon oranlarının %0 ila %6,6 arasında olduğunu bulmuştur (8). Olgumuzun BAE sonrası hastanede yattığı sürede ve taburculuk sonrası hemoptizisi olmadı.

Sonuç olarak; EGPA'da beklenen bir durum olmayan masif hemoptizinin sistemik dolaşım kökenli olabileceği akılda tutulmalıdır. Acil tanı ve tedavi amaçlı bronşiyal arteriografi ve endovasküler embolizasyonun hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneği olduğu gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
2. Pesci A, Manganelli P. Respiratory system involvement in antineutrophil cytoplasmic associated systemic vasculitides: Clinical, pathological, radiological and therapeutic considerations *Drugs R D* 2007; 8: 25-42.
3. Albert RK, Spiro SG, Jett JR. *Clinical Respiratory Medicine*, 3rd edn. Philadelphia: Mosby Elsevier 2008: 312-16.
4. Hikmat F, Pearse DB, Damarla M. A presentation of massive hemoptysis in a patient with Churg-Strauss syndrome. *Can Respir J* 2014; 21: 337-340.
5. Nguyen Y, Guillevin L. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(4):471-81.
6. Mitsuyama H, Matsuyama W, Iwakawa J, Higashimoto I, Watanabe M, Osame M, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor level in Churg-Strauss syndrome. *Chest* 2006; 129: 407-11.
7. Chumpley LC, Harrison EG Jr, DeRmee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss Syndrome): Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 477-84.
8. Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: A systematic review. *Diagn Interv Radiol* 2017;23(04):307-317.



Uzm. Dr. Aslıhan KAHVECİOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara



Prof. Dr. Akın KAYA

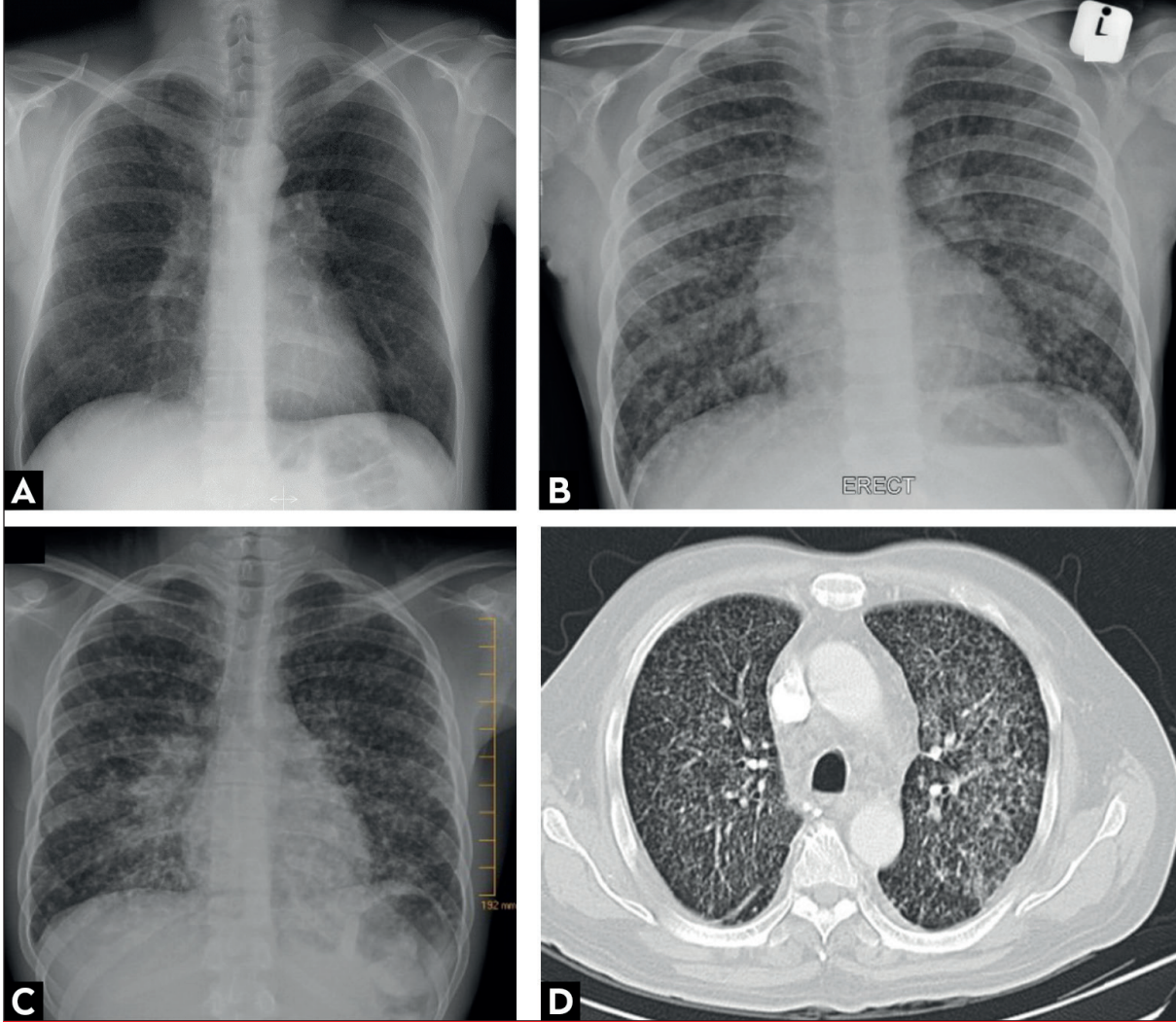
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Miliyer Patern

Miliyer patern, akciğer parankiminde 1-2 mm çaplı, iyi sınırlı, yuvarlak ve çok sayıda mikronodülün diffüz, bilateral ve rastgele dağılım gösterdiği radyolojik bir paterndir. “Miliyer” terimi, görünümün darı (millet) tohumlarına benzetilmesinden köken alır. Değerlendirmede akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır (Resim 1A-C).

Akciğer Grafisi Bulguları

- Bilateral, diffüz, çok sayıda milimetrik nodüler opasite
- Erken dönemde opasiteler silik olabilir veya akciğer grafisi normal görünebilir
- İleri olgularda “kar fırtınası” görünümü



Resim 1. Miliyer paternin enfeksiyöz ve malign nedenleri. A. Miliyer tüberkülozlu olgunun PA akciğer grafisinde her iki akciğerde diffüz ve simetrik dağılım gösteren sayısız milimetrik mikronodül. B. Papiller tiroid karsinomlu olguda hematojen yayılıma bağlı, miliyer paternde bilateral pulmoner metastazlar. C. Histoplazmoz olgusunun PA akciğer grafisinde bilateral yaygın mikronodüler patern. D. Toraks BT'de milier patern (mikronüddler).

BT Bulguları

- ≤ 3 mm, uniform, iyi sınırlı mikronodüller
- Random dağılım: sekonder pulmoner lobülün anatomik yapılarıyla ilişki göstermez
- Sentrilobüler, peribronkovasküler veya subplevral yerleşim eğilimi göstermez
- Fissür ve plevra tutulabilir; perilenfatik paterndeki düzenli dizilim izlenmez



En Sık Etiyolojiler

Enfeksiyöz

- Miliyer tüberküloz (Resim 1A)
- Histoplazmoz
- Koksidiyoidomikoz
- Diğer dissemine fungal enfeksiyonlar

Malignite-hematojen metastazlar

- Tiroid kanseri (Resim 1B)
- Renal hücreli karsinom
- Melanom
- Meme karsinomu
- Akciğer adenokarsinomu (özellikle EGFR exon 19 delesyonlu olgular)

Ayırıcı Tanı

Perilenfatik Nodüller

- Sarkoidoz
- Lenfanjitik karsinomatosis
- Silikozis

Sentrilobüler Nodüller

- Hipersensitivite pnömonisi
- Bronşiyolit
- Endobronşiyal enfeksiyonlar (tomurcuklanmış ağaç görünümü)

KAYNAKLAR

1. Andreu J, Mauleón S, Pallisa E, Majó J, Martínez-Rodríguez M, Cáceres J. Miliary lung disease revisited. *Curr Probl Diagn Radiol* 2002; 31: 189-97.
2. Bankier AA, MacMahon H, Colby T, Gevenois PA, Goo JM, Leung ANC, et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radio-logy* 2024; 310: e232558.
3. Rosado-de-Christenson ML, Martínez-Jiménez S. Miliary pattern. In: *Diagnostic Imaging: Chest*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2022: 23.

GİRİŞİMSEL PULMONOLOJİ KÖŞESİ



Doç. Dr. Efsun Gonca CHOUSEIN

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



KOAH SANILAN TRAKEAL LİPOM

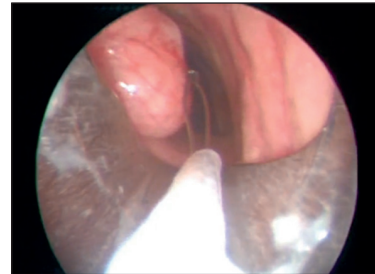
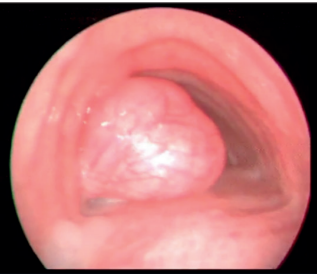
Bir yıldır kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısıyla dış merkezde önerilen bronkodilatör tedaviye rağmen ilerleyen dispne nedeniyle kliniğimize başvuran hastanın, toraks bilgisayarlı tomografisinde trakea lümenini önemli düzeyde oblitere eden kitle saptandı.

Genel anestezi altında yapılan rijid bronkoskopide, trakeanın sol lateral duvarından köken alan pedinküllü lezyon izlendi. Lezyon snare elektrokoter ile rezeke edildi ve kriyoprob ile tek parça halinde çıkarıldı. Rezidüel dokuya APC ve kriyoterapi uygulandı. Tam hava yolu açıklığı ve hemostaz sağlanarak işlem tamamlandı. Patolojik tanısı “fibrolipoma” olarak geldi.

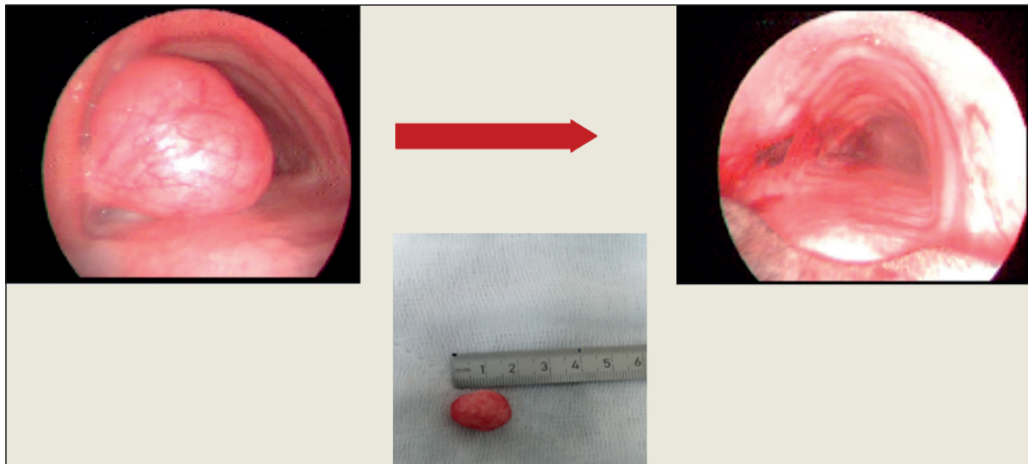
Fibrolipomlar nadir görülen pedinküllü trakeal lezyonlardır. Benign olmalarına rağmen, sapın karşı yönündeki pozisyonlarda trakea lümenini tamamen obstrükte ederek ölümcül seyredebilirler. Tanı öncesinde uzun süre astım veya KOAH gibi kronik hava yolu hastalıklarıyla karıştırılabilirler.



Resim 1. Trakeadaki lezyonun tomografik ve bronkoskopik görüntüsü.



Resim 2. Trakeadaki lezyonun snare ile elektrokoterizasyonu



Resim 3. Trakea lümeninin işlem öncesi ve sonrası görünümü ve kitle.

Uluslararası Katılımlı

AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ



UASK 2027

17-20 MART 2027

Susesi Luxury Resort, Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

OCT
MICE

Organizasyon Sekreteryası

OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.
19 Mayıs Mah. Büyükdere Caddesi
Balçık Tarlası Sok. Tanlı Han No: 1 Kat: 2 Şişli/İstanbul
Tel: +90 212 291 15 05 • +90 541 620 20 91
info@asyoduask2027.com



Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği

İlkiz Sokak No: 17/5 Sıhhiye, Çankaya/Ankara
Tel: +90 312 232 01 26
www.asyod.org • asyod@asyod.org

www.asyoduask2027.com