



Turkish Thoracic Journal

Official Journal of the Turkish Thoracic Society

Akciğerin İskemi-Reperfüzyon Hasarını Engellemede Teofilinin Yeri ve Uygun Dozu

Korkut Bostancı¹, Alper Toker³, Yusuf Bayrak³, Gülçin Toker²

¹ Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD, İstanbul

² İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, İstanbul

³ İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada bir metilksantin türevi olan teofilinin akciğerde iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki etkileri ve hasarı azaltmadaki uygun perfüzyon dozu araştırılmıştır.

30 sıçan üzerinde uyguladığımız bu deneysel çalışmada, deney grubu 1'de (n:5) 20 mg/L, deney grubu 2'de (n:5) 100 mg/L, deney grubu 3'te (n:5) 400 mg/L ve deney grubu 4'te (n:5) 1000 mg/L teofilin içeren koruma solüsyonu perfüzyonu sonrası 6 saat süreyle hipotermik iskemide tutulan ve 30 dakika boyunca %100 O₂ ile ventile edilerek re-oksijenasyon sağlanan izole sıçan akciğerlerinde lipid peroksidasyonu ara ürünü olan dien konjugat (DC) ve malondi aldehit (MDA) doku düzeyleri ölçüldü ve 2 adet kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

400-1000 mg/L teofilin içeren solüsyonlarla yapılan korumada DC ve MDA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu.

Bu çalışmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde, koruma solüsyonuna eklenen 400 - 1000 mg/L oranında teofilinin donör akciğerinde hipotermik iskemiye bağlı olarak gelişen oksidatif hasarı anlamlı derecede azalttığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: akciğer, iskemi, teofilin

Toraks Dergisi, 2002;3(2):126-131

ABSTRACT

The Role and the Right Dosage of Theophylline in the Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury of the Lung

In this study, the role and the right dosage of theophylline, a methylxanthine derivative, in the prevention of ischemia-reperfusion injury of the lung has been investigated.

This experimental study was performed with 30 rats; in experimental group (EG) 1 (n:5) 20 mg/L, in EG 2 (n:5) 100 mg/L, in EG 3 (n:5) 400 mg/L and in EG 4 (n:5) 1000 mg/L theophylline added flush solutions were perfused. Lungs were kept in hypothermic state for 6 hours and ventilated for 30 minutes with 100 % O₂. Tissue levels of dien conjugate (DC) and malondialdehyde (MDA) -intermediate products of lipid peroxidation- were measured. The results were compared with 2 control groups.

Dien conjugate and MDA levels in the groups preserved with 400-1000 mg/L were significantly less than the other groups.

The results of this study showed that 400-1000 mg/L of theophylline in the flush solution decreased the ischemic injury.

Key words: lung, ischemia, theophylline

Yazışma adresi: Dr. Alper Toker
İnönü Cad. Yıldız Sok.
STFA Blokları B/6
No: 13 81090 Kozyatağı İstanbul
Tel: (0212) 534 00 50/2829;
Faks: (0216) 338 43 80
e-posta: aetoker@superonline.com

GİRİŞ

Donör akciğerinin korunmasına yönelik çalışmalar akciğerin iskemi sırasındaki durumunun, kullanılan koruma solüsyonunun ısısının, koruma solüsyonunun kompozisyonundaki farkların ve koruma solüsyonundan önce veya koruma solüsyo-

nuyla birlikte kullanılarak iskemik hasarı azaltmayı amaçlayan farmakolojik maddelerin etkilerinin araştırıldığı çalışmalardır [1-3].

Metilksantin türevi olan pentoksifilin bir den fazla mekanizmayla iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı bilinmektedir [4-6]. Bu mekanizmalardan biri, pentoksifilin hücre içinde siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini artırarak özellikle endotel hücresinde homeostazın ve hücre membran bütünlüğünün korunmasını sağlamasıdır [7]. Bu yoldan, serbest oksijen radikallerinin hücre membranında yol açtığı hasarı azaltmaktadır.

Teofilin 1,3-dimetilksantindir ve ilk olarak çay bitkisinin yapraklarından elde edilmiştir. Son zamanlarda, teofilinin de, fosfodiesteraz inhibisyonu yoluyla hücre içinde cAMP düzeyini artırarak benzer mekanizmalarla iskemi-reperfüzyon hasarını azaltabileceği yönünde deneysel çalışmalar yapılmıştır [8,9].

Bu deneysel çalışmada, teofilinin izole sıçan akciğerinde, hipotermik iskemi koşullarında, iskemik hasarın azaltılmasında doza bağımlı etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Wistar cinsi, 260-320 gram ağırlığında 30 adet erkek sıçan denek yer almıştır. Çalışma sırasında, Helsinki Bildirgesi Laboratuvar Hayvanları Komitesi tarafından yayınlanan "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanım ve Bakım İlkeleri" bildirisinin ilgili maddelerine uyulmuştur.

Deney grupları

30 sıçan, her biri 5 sıçandan oluşan 6 gruba bölündü, dört grup deney gruplarını, diğer iki grup ise kontrol gruplarını oluşturdu:

Deney grubu 1: 270-310 gram ağırlığında 5 adet Wistar cinsi erkek sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların akciğerleri iskemi sırasında, 20 mg/L teofilin içeren modifiye Euro-Collins solüsyonu perfüze edilerek atelektatik durumda korunmuştur.

Deney grubu 2: 280-300 gram ağırlığında 5 adet Wistar cinsi erkek sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların akciğerleri iskemi sırasında 100 mg/L teofilin içeren modifiye Euro-Collins solüsyonu perfüze edilerek atelektatik durumda korunmuştur.

Deney grubu 3: 260-310 gram ağırlığında 5 adet Wistar cinsi erkek sıçandan oluşmaktadır. sıçanların akciğerleri iskemi sırasında 400 mg/L teofilin içeren modifiye Euro-Collins solüsyonu perfüze edilerek atelektatik durumda korunmuştur.

Deney grubu 4: 280-320 gram ağırlığında 5 adet Wistar cinsi erkek sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların akciğerleri iskemi esnasında 1000 mg/L teofilin içeren modifiye Euro-Collins solüsyonu perfüze edilerek atelektatik durumda korunmuştur.

Kontrol grubu 1: 290-310 gram ağırlığında 5 adet Wistar cinsi erkek sıçandan oluşmaktadır. Dört deney grubu ve

Tablo I. Deney grubu 1, 2, 3, 4, kontrol grubu 1 ve 2 'deki sıçan akciğerlerinde DC ve MDA doku düzeyi ortalama değerleri

Deney grubu	nmol DC/g doku	nmol MDA/g doku
Deney grubu 1	991±26.60	260.65±21.12
Deney grubu 2	1003.50±40.36	248.90±11.57
Deney grubu 3	787.30±18.71	194.80±6.60
Deney grubu 4	716±18.73	193.72±5.48
Kontrol grubu 1	193.72±5.48	127.72±4.43
Kontrol grubu 2	1103.10±165.65	267.33±16.24

DC: Dien Konjugat, MDA: Malondialdehit

kontrol grubu 2 ile aynı anestezi ve ventilasyon parametreleri uygulanan sıçanların akciğerleri iskemi yaratılmaksızın çıkarılarak biyokimyasal olarak diğer kontrol grubu ve deney gruplarıyla aynı parametrelerle incelenmiştir.

Kontrol grubu 2: 270-320 gram ağırlığında 5 adet Wistar cinsi erkek sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların akciğerleri, iskemi esnasında teofilin içermeyen modifiye Euro-Collins solüsyonu perfüze edilerek atelektatik durumda korunmuştur.

Modifiye Euro-Collins solüsyonunun içeriği: Na⁺: 10 mmol/L, K⁺: 115 mmol/L, Cl⁻: 15 mmol/L, HCO₃⁻: 10 mmol/L, PO₄⁻: 58 mmol/L, MgSO₄: 4mmol/L, Glukoz: 35 gr/L, pH: 7.3, Ozmolarite: 355 mOsm/L (Fresenius AG, Bad Hamburg, Germany)

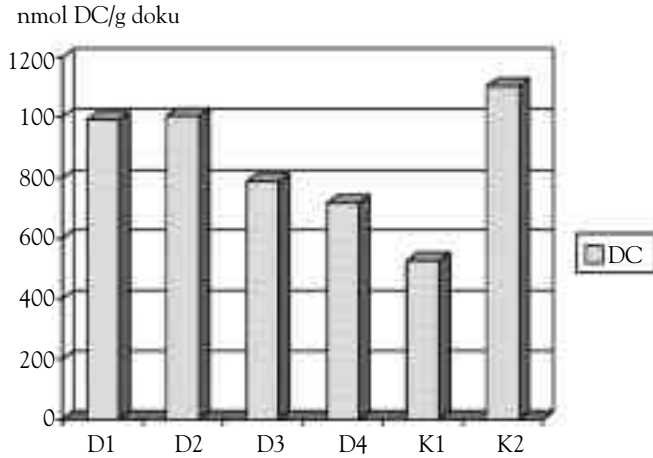
Cerrahi teknik

0.06 mg atropin sülfat (Atropin; Haver İlaç, Beykoz, İstanbul), 6 mg ketamin (Ketalar; Parke-Davis, Morris Plains, New Jersey, ABD) ve 5 mg pentotal sodyum (Pentotal; Abbott, North Chicago, Illinois, ABD) periton içine verildi ve genel anestezi sağlandı. Servikal trakeostomi açılarak 5 F dilatör kanül ile trakea kanüle edildi.

Oda havası ile, tidal volüm 3-4 ml olacak şekilde ambu ile ventilasyona başlandı. Solunum hattı su manometresine bağlanarak, ventilasyon basınçları 15/5-15/0 cm H₂O olacak şekilde ve 70-100/dk solunum frekansı ile ventilasyon uygulandı.

Trakeostomi için yapılan servikal insizyon batına kadar uzatıldı, median sternotomi ile kalp ve akciğerlere ulaşıldı. Timus rezeke edilerek majör vasküler yapılar görüldü. Her iki inferior pulmoner ligaman divize edilerek akciğerler eksplore edildi.

Kontrol grubu 1'deki beş sıçana bu aşamada total kalp-akciğer ekstraksiyonu uygulandı. Sağ akciğerler %0.9'luk NaCl solüsyonu ile yıkanıp kuru bir kaba konulduktan sonra buz içine gömülerek biyokimyasal analiz için ilgili laboratuvarlara gönderildi.



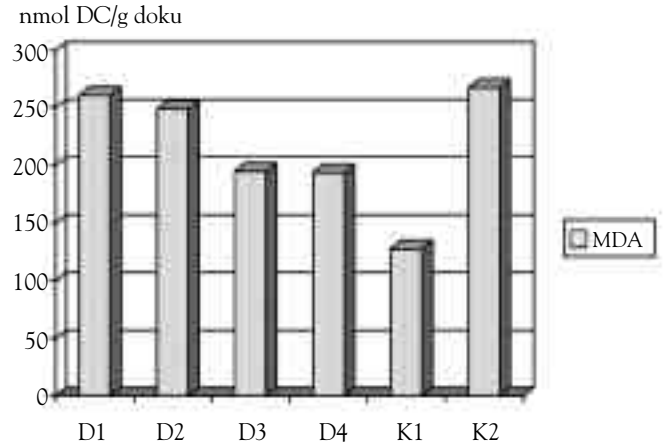
Şekil 1. Deney ve kontrol gruplarında ölçülen ortalama dien konjugat doku düzeylerinin karşılaştırılması.

Kontrol grubu 2'de ve dört deney grubunda işleme devam edildi. Aorta ve ana pulmoner arter prepare edildi ve 3/0 ipek ile döndü. Vena kava inferiordan 75 ünite heparin yapılarak sistemik heparinizasyon sağlandı.

Takiben, aorta ve ana pulmoner arter askıya alındı ve ana pulmoner arterden dental enjektör iğnesiyle yapılan kanülasyon yoluyla deney gruplarında, belirlenen dozlarda teofilin (Aminocardol; Novartis, 4. Levent, İstanbul) içeren, kontrol grubu 2'de ise teofilin içermeyen koruma solüsyonu infüzyonuna başlandı.

4°C ısıdaki Euro-Collins solüsyonuyla 40 cm yükseklikten yapılan infüzyona, ampüte edilen sol atrium aurikülasından berrak koruma solüsyonu gelene kadar devam edildi. Bu işlem sırasında ventilasyon da sürdürüldü ve akciğerlerin renginin gittikçe beyazlaştığı görüldü. İnfüzyonla verilen koruma solüsyonu miktarı 15-20 cc ve infüzyon süresi ortalama 5 dakika idi. Yer çekiminden yararlanılarak yapılan bu pasif koruma solüsyonu infüzyonu işleminin sonunda ventilasyona son verildi ve akciğerler bütünüyle çıkarıldı.

Akciğerler ateletatik durumda koruma solüsyonu içine konularak soğutucuya yerleştirildi. 0-1°C ısıdaki soğutucuda 6 saat süreyle bekletilen akciğerler, bu iskemik sürecin sonunda soğutucudan çıkartıldı. Trakea tekrar 5 F dilatör kanül ile kanüle edildi ve akciğerler, reoksijenasyon amacıyla, %100 O₂ ile, tidal volüm 3-4 ml olacak şekilde, 30 dakika boyuncaambu ile ventile edildi. Ventilasyon, basınçlar 15/5-15/0 cm H₂O ve solunum frekansı 70-100/dk olacak şekilde uygulandı. Reoksijenasyon sonunda, sağ akciğerler %0.9'luk NaCl solüsyonu ile yıkanıp kuru bir kaba konulduktan sonra buz içine gömülerek biyokimyasal analiz için ilgili laboratuvarlara gönderildi.



Şekil 2. Deney ve kontrol gruplarında ölçülen ortalama MDA doku düzeylerinin karşılaştırılması.

Biyokimyasal analiz

Buz içinde taşınması sağlanan akciğerler -80°C ısıdaki derin dondurucuda muhafaza edildi. Biyokimyasal ölçümler için, akciğer dokuları Ultra Turrax ile homojenize edildi ve 0.15 M KCl çözeltisi ile %10'luk homojenatlar hazırlandı.

Dien konjugat doku düzeyi ölçümü: Akciğer dokusunda lipid peroksidasyonu ara ürünlerinden biri olan dien konjugatın (DC) doku düzeyinin belirlenebilmesi için akciğer homojenatından 0.5 ml alındı. Üzerine 7.5 ml kloroform/metanol (2:1) karışımı eklendi, karıştırıldı ve süzüldü. Süzüntüden 2 ml alınarak azot gazı altında uçuruldu. Kuru kalıntı 3 ml sikloheksana alındı. Bausch-Lomb 21 spektrofotometrede 233 nm dalga boyunda sikloheksana karşı okundu. Dien konjugat düzeyleri 233 nm'de dien konjugatın molar ekstinksiyon katsayısından ($=2.52 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) yararlanılarak hesaplandı. Sonuçlar nmol DC/g doku cinsinden belirtildi.

Malondialdehit doku düzeyi ölçümü: Akciğer dokusunda, lipid peroksidasyonu son ürünlerinden biri olan malondialdehidin (MDA) doku düzeyinin belirlenmesinde Buege-Aust yöntemi tercih edildi. %10'luk akciğer homojenatından 250 ml alındı. Üzerine 750 ml distile su ve 2 ml Buege ayracı eklendi, karıştırıldı ve 15 dakika kaynar su banyosunda bekletildi, soğutuldu, santrifüj edildi. Absorbanslar, homojenat içermeyen bir ayıraç körüne karşı 532 nm'de spektrofotometrede okundu. Malondialdehit düzeyleri MDA'nın molar ekstinksiyon katsayısı ($=1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar nmol MDA/g doku cinsinden tanımlandı.

(Buege ayracı: %0.67 TBA + 7.5 ml TCA + 1.05 ml derişik HCl + 5 mg BHT / 50 ml H₂O)

İstatistiksel değerlendirme

Tüm sayısal değerlerin ortalaması ve standart sapması hesaplandı. İstatistiksel analizde Mann-Whitney-U testi uygulandı; $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Deney grubu 1, 2, 3 ve 4'te belirlenen dien konjugat ve MDA doku düzeyleri ve hesaplanan ortalama değerler Tablo I'de görülmektedir.

Deney grubu 1'deki sıçan akciğerlerinde ölçülen dien konjugat doku düzeyleri ortalaması 991 ± 26.60 nmol DC/g doku olarak hesaplandı. Deney grubu 2'de dien konjugat düzeyleri ortalaması 1003.50 ± 40.36 nmol DC/g doku olarak hesaplanırken, bu değer, deney grubu 3'te 787.30 ± 18.71 nmol DC/g doku ve deney grubu 4'te 716 ± 18.73 nmol DC/g doku olarak bulundu. Kontrol grubu 1'deki sıçan akciğerlerinde dien konjugat düzeyleri ortalaması $525.10 + 8.18$ nmol DC/g doku olarak hesaplandı. Bu değer kontrol grubu 2'de 1103.10 ± 165.65 nmol DC/g doku olarak belirlendi.

Tüm deney gruplarında ölçülen dien konjugat doku düzeyi ortalama değerleri ile kontrol grubu 1'de hesaplanan değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi ($p = 0.008$). Kontrol grubu 2 ile yapılan karşılaştırmada, deney grubu 1'de ve deney grubu 2'de hesaplanan dien konjugat doku düzeyleri ortalama değeri ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sırasıyla $p = 0.095$ ve $p = 0.222$). Kontrol grubu 2 ile deney grubu 3 ve 4'te belirlenen ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p = 0.008$). Kontrol grubu 1 ve 2'de ölçülen dien konjugat doku düzeyi ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.008$). Deney grubu 3 ve 4'te ölçülen dien konjugat doku düzeyi ortalama değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.008$). Dört deney grubu ve kontrol gruplarında ölçülen dien konjugat doku düzeyi ortalama değerleri Şekil 1'de görülmektedir.

Sıçan akciğerlerinde ölçülen MDA doku düzeyleri ortalaması deney grubu 1'de 260.65 ± 21.12 nmol MDA/g doku, deney grubu 2'de ise 248.90 ± 11.57 nmol MDA/g doku olarak hesaplandı. Bu değer, deney grubu 3'te 194.80 ± 6.60 nmol MDA/g doku ve deney grubu 4'te 193.72 ± 5.48 nmol MDA/g doku olarak bulundu. Kontrol grubu 1'deki sıçan akciğerlerinde MDA düzeyleri ortalaması 127.72 ± 4.43 nmol MDA/g doku ve kontrol grubu 2'de 267.33 ± 16.24 nmol MDA/g doku olarak belirlendi.

Tüm deney gruplarında ölçülen MDA doku düzeyi ortalama değerleri ile kontrol grubu 1'de hesaplanan değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlen-

di ($p = 0.008$). Kontrol grubu 2 ile yapılan karşılaştırmada, deney grubu 1'de hesaplanan MDA doku düzeyleri ortalama değeri ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız ($p = 0.84$), ve deney grubu 2'de hesaplanan değer ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız ($p = 0.095$) bulundu. Kontrol grubu 2 ile deney grubu 3 ve deney grubu 4'te belirlenen ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p = 0.008$). Kontrol grubu 1 ve 2'de ölçülen MDA doku düzeyi ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.008$). Deney grubu 3 ve 4'te ölçülen MDA doku düzeyi ortalamaları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamsızdı ($p = 0.841$). Dört deney grubu ve kontrol gruplarında ölçülen MDA doku düzeyi ortalama değerleri Şekil 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Transplante edilmek üzere ekstrakte edilip korunan diğer solid organların aksine, akciğerler aerobik metabolizmanın devamı için gerekli olan moleküler oksijeni sadece vasküler dolaşımdan sağlamaz. Akciğerler özellikle ekspansiyon halinde korunduğunda, perfüzyon olmamasına rağmen, alveoller içindeki oksijen ve koruma solüsyonu içindeki glukoz sayesinde aerobik metabolizmayı sürdürerek uzayan iskemik süreçte ATP seviyelerini koruyabilir [10]. Yine diğer solid organlardan farklı olarak, akciğerlerde, laboratuvar koşullarında, reperfüzyon olmaksızın da iskemi-reperfüzyon hasarı benzeri bir tablo yaratmak mümkündür [11]. İskemik süreçte ortaya çıkan hipoksantinden serbest oksijen radikalleri oluşabilmesi için gerekli olan oksijen, reperfüzyon yerine ventilasyonla da sağlanabilir [12-14]. Sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, akciğer dokusunda ventilasyon sonucu oksijene bağlı olarak gelişen oksidatif hasarın normotermik iskemik 15. dakikasından itibaren ortaya çıktığı ve 30. dakikadan itibaren hızla arttığı gösterilmiştir [13,15]. Reperfüzyon uygulanmadan ortaya çıkan bu iskemik hasar nötrofillerin sorumlu olduğu inflamatuvar fazdan yoksundur ve daha çok serbest oksijen radikallerinin yol açtığı lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonuna bağlı gelişir [16-18].

Bu çalışmada da, reperfüzyon uygulanmadan, iskemi-reperfüzyon hasarı benzeri bir tablo oluşturabilmek amacıyla, ateletatik durumda 6 saat süren hipotermik iskemik sürecini takiben, 30 dakika boyunca %100 O₂ ile ventilasyon uygulanarak akciğer dokusunda reoksijenasyon sağlanmış, böylece iskemi-reperfüzyon hasarının oksidatif fazı oluşturulmuştur. Bu hasarın göstergesi olarak da, reoksijenasyon sonrası ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin yol açtığı lipid peroksidasyonunun ara ürünle-

rinden biri olan dien konjugat ve son ürünlerinden biri olan MDA doku düzeyleri tespit edilmiştir.

Lipid peroksidasyonu hidroksil radikallerinin, özellikle satüre olmamış hücre lipidleriyle reaksiyona girmesiyle başlar. Bu reaksiyon sonucu lipid radikalleri oluşur. Lipid radikalleri, çift bağlarında ortaya çıkan yapısal değişiklikle dien konjugata dönüşür. Dien konjugat, O₂ varlığında lipid hidroperoksiradikale, o da lipid endoperoksiradikale dönüşür. Lipid endoperoksiradikal iki farklı yol izleyebilir; diğer lipid moleküllerini okside ederek daha stabil olan lipid hidroperoksit ve lipid radikali oluşturabilir, veya O₂ ve Fe⁺⁺ varlığında lipid alkoksiradikale dönüşebilir. Lipid alkoksiradikalın yıkılmasıyla alkil radikal, lipid aldehit ve MDA son ürünleri oluşur [11]. Bu moleküller içinde, lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak düzey ölçümü en uygun olanlar dien konjugat ve MDA olarak belirlenmiştir [19,20]. Biz de bu çalışmada, iskemik hasarın biyokimyasal göstergeleri olarak dien konjugat ve MDA doku düzeylerini tercih ettik.

Antioksidan maddeler gibi koruma solüsyonuna eklenen bazı farmakolojik ajanların farklı mekanizmalarla iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı bilinmektedir. Bir metilksantin türevi olan pentoksifilin bir den fazla mekanizmayla iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı yapılan deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır [4-7].

Pentoksifilin, siklik nükleotid fosfodiesteraz enzimini inhibe edip hücre içinde cAMP düzeyini yükselterek endotel hücrelerinde vazodilatör prostaglandinlerin üretimini artırır, süperoksit anyon üretimini azaltır ve oksijen radikallerinin hücre membranlarında yol açtığı hasarı azaltarak hücre membran bütünlüğünün ve homeostazın korunmasını sağlar, nötrofillerin agregasyonunu, sekestrasyonunu, endotel hücrelerine adezyonunu ve degranülasyonunu önler, TNF üretimini azaltır, endotoksin ve sitokinlerin etkilerini sınırlar, kan hücrelerinin elastikiyetini artırarak ve kanın viskozitesini azaltarak mikrovasküler dolaşımı düzenler [4,7].

1999 yılında Featherstone [9], sıçanlarla yaptığı deneysel çalışmada, pentoksifilin gibi bir metilksantin türevi olan teofilinin de siklik nükleotid fosfodiesteraz enzimini inhibe edip hücre içinde cAMP düzeyini yükselterek, benzer mekanizmalarla iskemi-reperfüzyon hasarını azaltabileceğini göstermiştir. Teofilin içeren koruma solüsyonu perfüze edildikten sonra 6 saat hipotermik iskemi koşullarında saklanan ve sonrasında, 40 dakika süreyle reperfüze edilen izole sıçan akciğerlerinde, teofilin içermeyen solüsyonla yapılan korumaya nazaran daha iyi uyum, damar direnci, pH ve "ıslak:kuru ağırlık oranı" değerleri elde edilmiştir [9].

Bizim çalışmamızda da farklı dozlarda teofilin içeren

koruma solüsyonu perfüzyonuyla iskemik hasarın azaltılıp azaltılamayacağı araştırıldı ve bu etkiyi sağlayacak teofilin dozu belirlenmeye çalışıldı. Teofilin içermeyen solüsyonla yapılan koruma ve 20-100 mg/L teofilin içeren solüsyonlarla yapılan koruma arasında dien konjugat doku düzeyi açısından anlamlı fark saptanamazken, 400-1000 mg/L teofilin içeren solüsyonlarla yapılan korumada, teofilin içermeyen solüsyonla yapılan korumadan daha iyi sonuçlar elde edildi ve aradaki fark anlamlı bulundu. Ayrıca, deney grubu 3 ve 4'te ölçülen ortalama dien konjugat doku düzeyleri arasındaki farkın da anlamlı olduğu belirlendi. Başka bir deyişle, 1000 mg/L teofilin içeren solüsyonla yapılan korumada, dien konjugat doku düzeyi açısından, 400 mg/L teofilin içeren solüsyonla yapılan korumadan daha iyi sonuçlar elde edildi ve oksidatif hasarın bu grupta diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az görüldüğü sonucuna varıldı.

Aynı şekilde, deney ve kontrol gruplarında ölçülen MDA doku düzeyi ortalama değerleri karşılaştırıldığında, teofilin içermeyen solüsyonla yapılan koruma ile 20-100 mg/L teofilin içeren solüsyonlarla yapılan koruma arasında MDA doku düzeyi açısından anlamlı fark saptanamadı. 400-1000 mg/L teofilin içeren solüsyonlarla yapılan korumada ise, teofilin içermeyen solüsyonla yapılan korumadan daha iyi sonuçlar elde edildi ve aradaki fark anlamlı bulundu. Ancak deney grubu 3 ve 4'te ölçülen MDA doku düzeyi ortalamaları arasındaki fark, bu iki grubun dien konjugat doku düzeyleri ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığının tersine, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Başka bir deyişle, 400 ve 1000 mg/L teofilin içeren solüsyonlarla yapılan korumalar arasında MDA doku düzeyi açısından kayda değer fark saptanamadı. Oysa, lipid peroksidasyonunun ara ve son ürünleri olan dien konjugat ve MDA aynı kimyasal reaksiyonun farklı basamaklarının göstergeleri olduğuna göre bu sonuçların da uyumlu olması beklenirdi. Bu istatistiksel farklılığı deney gruplarındaki denek sayılarının azlığına bağlayabiliriz. Fakat yine de, bu bulgular ışığında, 400 mg/L'ye kadar teofilinin, koruma solüsyonuna oksidatif hasarı azaltma yönünde bir katkısının olmadığını, ancak 400 mg/L ve üstü konsantrasyonlarda, özellikle de 1000 mg/L konsantrasyonunda teofilinin koruma solüsyonuna eklenmesinin hücre düzeyinde oksidatif hasarın azaltılmasına anlamlı derecede katkısı olduğunu söyleyebiliriz.

Bu çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, koruma solüsyonuna eklenen teofilinin donör akciğerinde, hipotermik iskemiye bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif hasarı anlamlı derecede azalttığı ve bu etkiyi 400 mg/L ve daha yüksek dozlarda, özellikle 1000 mg/L düzeyinde gösterdiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Patterson GA, Cooper JD. Lung transplantation. In: Schields TW, ed. *General Thoracic Surgery*. (4th) Philadelphia: Williams & Wilkins 1994; 1064-91.
2. Puskas JD, Hirai T, Christie N et al. A reliable 30-hour lung preservation by donor hyperinflation. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1077-83.
3. De Leyn PRJ, Lerut TE, Schreinemakers HHJ et al. Effect of inflation on adenosine triphosphate catabolism and lactate production during normothermic lung ischemia. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1073-9.
4. McDonald RJ. Pentoxifylline reduces injury to isolated rat lungs perfused with human neutrophils. *Am J Respir Dis* 1991; 144: 1347-1350.
5. Berkenboom G, Unger P, Goldman M, Fang ZY, Fontaine J. Prevention of cyclosporine A-induced vascular toxicity by pentoxifylline. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 761-8.
6. Reignier J, Mazmanian M, Detroit H. Reduction of ischemia-reperfusion injury by pentoxifylline in the isolated rat lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 342-7.
7. Yamashita M, Schmid RA, Okabayashi K. Pentoxifylline in flush solution improves early lung allograft function. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1055-61.
8. Farrukh IS, Gurtner GH, Michael JR. Pharmacological modification of pulmonary vascular injury: Possible role of cAMP. *J Appl Physiol* 1987; 62: 47-54.
9. Featherstone RL, Kelly FJ, Chambers DJ. Theophylline improves functional recovery of isolated rat lungs after hypothermic preservation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 798-803.
10. Date H, Matsumura A, Manchester JK. Evaluation of lung metabolism during successful twenty-four-hour canine lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 480-91.
11. Fisher AB, Al-Mehdi AB. Manifestations and mechanisms of ischemia-reperfusion injury to the lung. *J Appl Physiol* 1997; 14: 309-38.
12. Puskas JD, Cardoso PFG, Mayer E et al. Equivalent eighteen-hour lung preservation with low-potassium dextran or Euro-Collins solution after prostaglandin E1 infusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 83-9.
13. Fisher AB, Dodia C, Tan ZT et al. Oxygen-dependent lipid peroxidation during lung ischemia. *J Clin Invest* 1991; 88: 674-9.
14. Ayene IS, Dodia C, Fisher AB. Role of oxygen in oxidation of lipid and protein during ischemia-reperfusion in isolated perfused rat lung. *Arch Biochem Biophys* 1992; 296: 183-9.
15. Eckenhoff RG, Dodia C, Tan Z, Fisher AB. Oxygen-dependent reperfusion injury in the isolated rat lung. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1454-60.
16. Koyama I, Toung TJK, Rogers MC, Gurtner GH, Traystman RJ. O₂ radicals mediate reperfusion lung injury in ischemic O₂-ventilated canine pulmonary lobe. *J Appl Physiol* 1987; 63: 111-5.
17. Becker PM, Pearse DB, Sylvester JT. Effects of oxygen tension and glucose concentration on ischemic injury in ventilated ferret lungs. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1233-7.
18. Deeb GM, Grum CM, Lynch MJ et al. Neutrophils are not necessary for induction of ischemia-reperfusion lung injury. *J Appl Physiol* 1990; 68: 374-81.
19. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Meth Enzymol* 1978; 52: 302-10.
20. Corongiu FP, Banni S, Dessi MA. Conjugated dienes detected in tissue lipid extracts by second derivative spectrophotometry. *Free Radic Biol Med* 1989; 7: 183-

Metastatik Akciğer Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

Erdal Okur, Mine Cankurtaran, Volkan Baysungur, Altan Kır, Semih Halezeroğlu, Ali Atasalihi

SSK Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

ÖZET

Akciğer metastazlarında tam cerrahi tedavi alan olguların sağkalım süresi daha uzundur. Bu çalışma, akciğer metastazlarında cerrahi tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak ve bilgisayarlı tomografinin (BT) metastazların tanısındaki duyarlılığını belirlemek amacıyla planlandı.

Kliniğimizde 1996-2000 yıllarında akciğer metastazı tanısı ile opere edilen 27 olgu geriye dönük olarak incelendi. Tüm olgularda birincil odak kontrol altındaydı ve vücudun başka bir bölgesinde metastaz yoktu. Ameliyat öncesinde, radyolojik ve kardiyopulmoner inceleme sonucunda metastazların tam rezeksiyonunun mümkün olduğu düşünülmüştü. Tüm olgulara posterolateral torakotomi yapıldı. Bilateral olgulara 3 hafta ara ile torakotomi yapıldı. On sekiz erkek (%66.6) ve 9 kadın (%33.3) olgunun yaş ortalaması 31.3 idi. En sık konulan histopatolojik tanılar osteosarkom (9 olgu) ve diğer yumuşak doku sarkomlarıydı (6 olgu). Beş olguda lezyonlar bilateral idi (%13.2). Beş olguya, birine iki kez olmak üzere, remetaştazektomi yapıldı (toplam 38 girişim). Ameliyat öncesi incelemede, BT ile yapılan değerlendirmede saptanan metastaz sayısı 1-12 (ortalama 2.12), cerrahi olarak rezeksiyon edilen metastaz sayısı ise 1-67 (ortalama 5.27) idi. BT toplam 38 girişimden yalnızca 18'inde tam metastaz sayısını saptayabildi (%47.3). Lobektomi 4 olguya (%10.5), wedge rezeksiyon 3 olguya (%7.9) yapılırken diğer olgulara koter ile remetaştazektomi (nodül eksizyonu) yapıldı. Bir olgu (%2.6) kalp durmasına bağlı olarak yaşamını yitirdi. 3 olguda (%7.9) uzamış hava kaçağı görüldü. Beş olgu (%18.5) takip dışı kaldı. Altı olgu, izlem sırasında, birincil tümörün lokal nüksü veya metastazı nedeniyle yaşamını yitirdi. Diğer 15 hasta halen izlenmektedir.

Kaplan Meier testine göre hesaplanan 1 yıllık sağkalım %88.2, 3 yıllık sağkalım %31.5 idi.

Sonuç olarak, primer tümörü kontrol altında olan, başka bir bölgede metastazı olmayan ve tam rezeksiyonunun mümkün olduğu olgularda akciğere yapılan remetaştazektomi sağkalım süresini uzatmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ile cerrahi olarak çıkarıldandan daha az sayıda metastaz saptanabilmektedir.

Anahtar sözcükler: akciğer metastazı, cerrahi rezeksiyon, bilgisayarlı tomografi

Toraks Dergisi, 2002;3(2):132-137

ABSTRACT

Surgical Treatment in Metastatic Tumors of the Lung

It is known that, in pulmonary metastasis, cases that had complete surgical resections have longer survival. This study was planned to search for the efficacy and the safety of pulmonary metastasectomy and the sensitivity of computerized tomography (CT) in the diagnosis of pulmonary metastasis.

Twenty-seven cases who had been operated for pulmonary metastasis in our clinic between 1996 and 2000 were evaluated retrospectively. In all of these cases, the primary sites of the tumors were under control and there were no metastases elsewhere. In preoperative radiological and cardiopulmonary assessments, the complete resection of all metastases had been evaluated as possible.

Posterolateral thoracotomy was performed in all cases. The cases with bilateral lesions have been operated sequentially, with 3 weeks intervals. There were eighteen male (66.7%) and nine female (33.3%) patients. The mean of the ages was 31.3 years. The most common primary pathological diagnoses were osteosarcoma (9 cases) and other soft tissue sarcomas (6 cases). In five cases, the lesions were bilateral. Remetaştazektomi were performed in 5 patients, one of whom has been operated twice (in total, 38 interventions). In preoperative evaluations with the CT, 1 to 12 metastases (mean number of lesions 2.12) were detected while these numbers were 1 to 67 (mean 5.27) with surgical resection. CT could identify correct number of lesions in only 18 out of 38 (47.3%). Lobectomy was performed in four cases (10.5%), segmentectomy was performed in 3 cases (7.9%) while in the rest, metastatic lesions were excised with electrocautery. Mortality was due to cardiac arrest in one case (2.6%). In 3 cases, there were prolonged air leaks (7.9%). Five cases (18.5%) were lost for follow-up. Six cases died during their follow-ups due to recurrence of primary site or metastasis. The remaining 15 cases are still alive. The survival rate, calculated by Kaplan-Meier method, was 88.2% in the first year and 31.5% in the third year.

In conclusion; survival is increased with surgical resection of lung metastases when the primary site is under control, no metastases were found elsewhere and complete resection is possible. CT is less sensitive to detect metastases than thoracotomy.

Key words: lung metastases, surgical resection, computerized tomography

Tablo. Akciğer metastazı nedeniyle ameliyat edilen hastaların özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Primer Patoloji	Hastalıklı süre	BT'de metastaz sayısı	Cerrahide metastaz sayısı	Yapılan cerrahi	Komplikasyon	Sağkalım (ay)	Re-torak
1	K	21	Fibrosarkom	12 ay	1	1	Metastazektomi	Y	5	
2	K	46	Rektum ca	18 ay	3	4	Lobektomi	Y	-	
3	E	50	M. melanom	17 ay	1	1	Wedge	Y	13	
4	K	27	Kemik dev hücreli tm	12 ay	12 ve 2	67 ve 3	Metas+Lobektomi	Uz Ha Ka*	15	
5	E	35	Fibrosarkom	2 yıl	3	3	Metastazektomi	Kard. Arr- ex	-	
6	K	17	Osteosarkom	18 ay	1	1	Metastazektomi	Y	6. ay ex	
7	E	31	Testis ca	12 ay	7 ve 6-1	15 ve 12-1	Metastazektomi	Y	36	6. ay
8	E	27	Osteosarkom	3 yıl	1	1	Metastazektomi	Y	35. ay ex	
9	E	20	Osteosarkom	6 ay	1 ve 2-2	2 ve 4-2	Metastazektomi	Y	34	6. ay
10	E	13	Osteosarkom	4 yıl	1	2	Metastazektomi	Y	-	
11	E	21	Testis ca.	3 yıl	1	2	Metastazektomi	Y	33	
12	E	59	Renal cell ca	4 yıl	1 ve 1	1 VE 1	Metastazektomi	Y	15. ay ex	
13	E	15	Sinovyal sarkom	1 yıl	1	1	Metastazektomi	Y	12	
14	E	11	Ewing sarkom	5 yıl	1	1	Metastazektomi	Y	13. ay ex	
15	K	18	Osteosarkom	2 yıl	3	3	Wedge	Y	-	
16	K	45	Renal cell ca.	19 ay	3	2	Metastazektomi	Y	4	
17	E	15	Osteosarkom	18 ay	2 ve 2-2-1	4 ve 2-2-1	Metastazektomi	Y	18	7. ve 8. ay
18	E	43	Larenks	2 yıl	1	4	Lobektomi	Uz Ha Ka	3	
19	K	72	M. melanom	2 yıl	1	4	Lobektomi	Y	-	
20	E	14	Osteosarkom	16 ay	1	4	Metastazektomi	Y	11	
21	E	60	Larenks	2 yıl	1	4	Metastazektomi	Y	3	
22	E	70	Larenks	19 ay	1	4	Metastazektomi	Y	6	
23	E	39	Rektum ca	15 ay	1	4	Wedge	Y	13. ay ex	
24	K	21	Osteosarkom	20 ay	4	4	Metastazektomi	Uz Ha Ka	14	
25	E	18	Osteosarkom	11 ay	1-2	4-2	Metastazektomi	Y	13	4. ay
26	K	17	Fibrosarkom	10 ay	2	4	Metastazektomi	Y	6. ay ex	
27	E	21	Testis ca.	14 ay	5-1	4-1	Metastazektomi	Y	10	6. ay

* Uzamış hava kaçağı

Y: Yok

GİRİŞ VE AMAÇ

Birincil tümörler yeterli lokal tedavi alsalar bile sıklıkla metastaz yaparlar. Otopsi çalışmalarıyla, kanser nedeniyle ölenlerin üçte birinde akciğer metastazı olduğu gösterilmiştir ve bunların az bir bölümünde, yalnızca akciğer metastazı saptanmıştır [1].

Sistemik metastaz, genelde birincil tümörün kontrol dışına çıktığını ve prognozun kötü olduğunu gösterirken, izole akciğer metastazı hastalığın her zaman sistemik ve kontrol dışı olduğunu göstermez [1]. İzole akciğer metastazı olan olgular, birden çok organa metastazı olan olgulara kıyasla, lokal ve sistemik tedaviye çok da-

ha iyi yanıt verirler ve bu özellikleriyle farklı değerlendirilmelidirler [2]. Akciğer metastazları için, tam rezeke edilen olguların rezeke edilemeyen olgulara göre sağkalım süresinin daha uzun olduğu (5 yıldan fazla) bilinmektedir.

Kemik ve yumuşak doku sarkomları sıklıkla akciğerlere metastaz yaparken, melanomlardan, meme ve kolon gibi diğer organlardan akciğere daha nadir metastaz olur.

Bu çalışma, birincil tümörlerin kontrolünde pulmoner metastazektominin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak ve BT'nin pulmoner metastazların tanısındaki duyarlılığını belirlemek amacıyla planlanıp gerçekleştirildi.

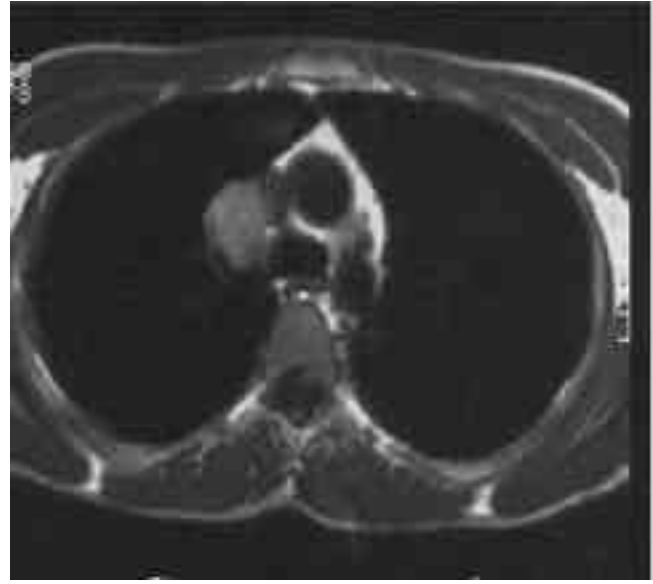


Resim 1. Bilateral metastazektomi yapılan bir olgunun ameliyat öncesi HRCT incelemesi.

GEREÇ VE YÖNTEM

1996-2000 yıllarında kliniğimizde metastazektomi yapılmış 27 hastanın hastane kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, birincil maligniteleri, hastaliksız geçirdikleri süre, ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografilerinde saptanan akciğer metastazı sayısı, yapılan ameliyatın türü ve cerrahi olarak çıkarılan metastaz sayısı, ameliyat sonrası takipleri, eğer remetastazektomi yapıldıysa, zamanı ve sağkalımları araştırıldı (Tablo). İzlem dışı kalan olgulara telefonla ulaşılmaya çalışıldı ve kontrole çağrıldılar. İzlem dışı olup yaşamını yitiren olguların ölüm tarihleri öğrenildi. 5 olguya hiçbir şekilde ulaşamadı.

Ameliyata alınan olguların tümünün birincil maligniteleri daha önce cerrahi olarak rezeke edilmişti ve kontrol altındaydı; akciğer dışında, diğer organlarda metastaz bulunmadığını göstermek için gerekli ve yeterli taramalar yapılmıştı. Ameliyat öncesi yapılan fizik muayene ve rutin incelemelerinde ameliyat için bir engel olmadığı görülmüştü. Toraks BT'si ameliyat öncesi değerlendirilerek metastazların lokalizasyonları belirlendi (Resim 1). Tomografi raporlarında radyolog tarafından bildirilmiş olan metastaz sayıları kaydedildi. Tüm hastalara solunum fonksiyon testi yapıldı ve hastaların olası rezeksiyonlar için yeterli solunum rezervine sahip olup olmadıkları araştırıldı. Merkezi yerleşimli kitlesi olan 2 olguya ve ikinci bir birincil tümör ya da metastaz olup olmadığını ayırd etmek amacıyla, larenks karsinomu metastazı olan 1 olguya, ameliyat öncesinde bronkoskopi yapılmıştı. İkinci birincil tümör ve metas-



Resim 2. Mediastinal invazyon şüphesi nedeniyle MR incelemesi yapılan bir testis karsinomu metastazı olgusu.

taz ayırımı yapılamayan diğer 4 olgunun hepsine bronkoskopik inceleme yapılmıştı ve bu olgular ikinci birincil gibi kabul edilip bu çalışmaya dahil edilmedi. Olguların birinci saniye zorlu ekspiratuar hacmi 2 litre veya beklenenin %60 üzerinde idi. Bütün olgularda metastazların tam rezeksiyonunun mümkün olacağı düşünülmüştü. Tüm hastalara posterolateral torakotomi yapıldı. Bilateral olgular, üç hafta ara ile iki ameliyata alındılar. Ameliyat sırasında radyolojik olarak görüntülenemeyen metastazlar olabileceği düşüncesiyle tüm akciğerler dikkatli bir şekilde palpe edildi ve saptanan metastazlar uygun şekilde rezeke edildi. Akciğer parankiminin mümkün olduğunca korunması amacıyla, bütün olgularda lobektomi veya wedge rezeksiyondan kaçınılmaya çalışıldı. Metastatik kitleler, çevresinde güvenlik sınırı olarak 5 mm güvenlik sınırı bırakılarak, koter yardımı ile çıkartıldı ve hava kaçakları 3/0 vicryl kullanılarak tamir edildi. Santral yerleşimli ve bronşa invaze metastazlarda lobektomi, uygun bazı olgularda da wedge rezeksiyon yapıldı. Tüm olgularda metastazektomi sonrası kanama ve hava kaçağı kontrolü yapıldı ve her birine 2 adet toraks tüpü yerleştirildi. Cerrahi olarak çıkartılan metastatik lezyonlar ve yerleşimleri kaydedildi.

BULGULAR

Hastaların 9'u kadın (%33.3), 18'i erkekti (%66.7). Yaşları 11 ile 72 arasında değişmekteydi (yaş ortalaması 31.3). Birincil patolojiler, 9 olguda osteosarkom, 6 olguda diğer yumuşak doku sarkomları, 3'er olguda testis ve larenks karsinomu, 2'şer olguda kolon karsinomu, renal

karsinom ve malign melanom idi. Olgular birincil tümör rezeksiyonundan sonra, 6 ay ile 5 yıl (ortalama 19 ay) arasında değişen sürelerde metastazektomi için ameliyata alındılar. Yirmi yedi olguya toplam 38 cerrahi girişim uygulandı. Beş olgu bilateral; 4 olguya iki kez, 1 olguya üç kez metastazektomi yapıldı. İki kez metastazektomi yapılan bir olgu daha sonra bir diğer merkezde üçüncü kez opere oldu. Ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografi raporlarında bildirilen metastaz sayısı 1 ile 12 arasındayken (ortalama 2.12), cerrahi olarak çıkarılan metastaz sayısı 1 ile 67 arasındaydı (ortalama 5.27). Otuz sekiz girişimden yalnız 18 olguda (%47.3) BT ile metastaz sayıları tam olarak saptanabildi. İki olguda rapor edilenlerden daha az, 18 olguda ise daha fazla metastaz bulundu. Lobektomi 4 olguya (%10.5), wedge rezeksiyon 3 olguya (%7.9) yapılırken, diğer 26 olguya (5'i bilateral) metastazektomi yapıldı (%81.5). Lobektomi yapılmasının nedeni 3 olguda lobar bronşa invazyon, 1 olguda ise birincil tümör-metastatik tümör ayrımının tam yapılamamasıydı. Yerleşimi uygun ve amfizemli akciğere sahip 3 olguda, ameliyat sonrası olası komplikasyonları önlemek için, lineer stapler kullanılarak wedge rezeksiyon yapıldı. Diğer olgulara da, koter yardımı ile metastazektomi yapıldı. Bir olgu (%2.6) ameliyat sonrası 1. günde kardiyak arrest nedeniyle yaşamını yitirdi. Üç olguda ise (%7.9) ekspansiyon kusuru ve uzamış hava kaçağı görüldü ve bunların 2'sinde apikal, başka bir tüp torakostomi yapılmasına gerek duyuldu. Beş olgu izlem dışı kaldı. Altı olgu izlem sırasında yaşamını yitirdi. Kalan on beş olgu halen izlenmektedir.

Kaplan-Meier testine göre, takip edilebilen olgularda 1 yıllık sağkalım %88.2, 3 yıllık sağkalım %31.5 olarak hesaplanmıştır. İzlem süreleri yetersiz olduğu için 5 yıllık sağkalım hesaplanamamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Birincil malign tümörleri cerrahi veya radyoterapi ile lokal olarak kontrol etmek mümkün olabilir, ancak sistemik metastaz olması durumunda tedavi çok daha zordur. Sistemik metastazlar genelde kemoterapi veya bazı durumlarda, radyoterapi ile tedavi edilmeye çalışılır. Sistemik metastaz olması, genelde hastalığın ilerlemiş olduğunu ve hastanın sağkalım süresinin oldukça kısaldığını gösterir. Ancak akciğere izole ve rezektabl metastaz olması, sistemik hastalığın ilerlemiş olduğu anlamına gelmez. Akciğer metastazlarının tam rezeksiyonuyla ortalama %20-50 5 yıllık sağkalım mümkün olabilir [3,4]. Bu nedenle, birincil tümörün rezeke edildiği ve/veya kontrol altında olduğu, başka herhangi bir organda metastazın bulunmadığı, yeterli solunum rezervine sahip olgularda,

akciğerdeki metastazların tam rezeksiyonu ile hastalıksız uzun süreli sağkalım ve hatta şifa sağlanabilir [5,6].

Akciğer birçok malignitenin en sık metastaz yaptığı organdır. Özellikle sarkomlar ve ürogenital maligniteler sıklıkla akciğere metastaz yapar (Resim 2). Metastazektomi sonrası sağkalım, birincil tümörün histolojisinin yanında, metastazın lokalizasyonu, hastalıksız geçen süre, metastaz sayısı, tümör doubling zamanı, tam rezeksiyonun yapılıp yapılamaması, yaş, cinsiyet ve hastanın bağışıklık sisteminin durumu, aldığı diğer tedaviler gibi bir çok etkene bağlı olarak değişebilir. Bu etkenlerden, tam rezeksiyon yapılmış olması, hastalıksız geçen sürenin uzun olması (36 aydan uzun) ve metastaz sayısının tek ya da az olmasının prognozu iyileştirdiği bildirilmektedir. Bu üç ölçütün sağlandığı olgularda ortalama sağkalım süresi 61 ay iken, tam rezeksiyonun yapılmadığı olgularda bu süre 14 aya düşmektedir [2]. Doğru sağkalım analizleri yapabilmek için, metastazektomi yapılan olguların birincil patolojilerine göre sınıflandırılması ve standart tedavi almaları gerekmektedir. Sağkalım, akciğerde yapılan metastazektomi yanında, başka organ metastazlarının görülüp görülmemesi, bunlar için hastanın aldığı tedavi, birincil tümörün farklılaşması (differentiation) gibi birçok etkene de bağlıdır. Bu nedenle, ancak çok geniş olgu serileriyle sağkalımı etkileyen faktörler belirlenebilir. Bizim farklı birincil histolojilerden kaynaklanan metastazlardan oluşan serimizde 3 yıllık sağkalım %31.5 olarak bulunmuştur. Literatürde bildirilenlerden daha kısa olmakla beraber, bu hastaların sağkalımlarının metastazektomi ile uzadığını söyleyebiliriz. Bizim serimizde sağkalımın daha kısa süreli olması agresif onkolojik ve cerrahi tedavi eksikliğine veya tedavideki gecikmelere bağlı olabilir. Olgularımızın morbidite ve mortalitesi (%2.6 ve %7.9) kabul edilebilir sınırlardadır ve bu oranlar literatürle uyumludur [7-10] Olgu sayısının sınırlı ve grubun heterojen olması nedeniyle, yaş, metastaz sayısı, hastalıksız geçen süre, birincil tümörün histolojisi gibi değişkenlerin sağkalıma olan etkileri hesaplanamamıştır.

Osteojenik sarkomlar ve yumuşak doku sarkomları sıklıkla izole akciğer metastazı yapar ve metastazektomiye daha iyi yanıt verirler [9]. Birçok olguda uzun sağkalımlar bildirilmiştir [10]. Öte yandan, birçok seride, tekrarlayan metastazlar nedeniyle, retorakotomiler bildirilmiş ve agresif metastazektomi önerilmiştir [11,12]. Agresif metastazektomi ile yüzde kırklara varan oranlarda 5 yıllık sağkalımlar bildirilmektedir [13,14]. Ülkemizde de, Gülhan ve arkadaşları, sarkom metastazı nedeniyle ameliyat edilenleri dahil ettikleri serilerinde, ortalama 24 aylık sağkalım bildirmişlerdir [15]. Kolon,

meme kökenli ya da melanoma gibi diğer birincil odaklara bağlı metastazlarda da, metastazektomi ile daha uzun sağkalım sağlanabilir [16,17].

Metastazektomi için farklı rezeksiyon tipleri önerilmekte ve kullanılmaktadır. Wedge rezeksiyon, koter veya neodimium:itrium-aliminum-garnet (Nd:YAG) lazer ile metastatik nodülün çevre sağlam dokuyla birlikte çıkarılması en çok tercih edilen yöntemlerdir [8,18,19]. Bu yöntem kitlenin 'doğurtulması' yöntemi değildir; metastatik kitle tümüyle ve akciğer parankiminden mümkün olan en az miktarda alınarak rezeke edilmelidir. Mümkün olduğunca parankim koruyucu rezeksiyon yapılmaya çalışılmalıdır. Bunun nedeni, birçok olguda birden fazla metastaz olmasıdır ve nüks olabileceği akılda tutulmalıdır. Bazı olgularda lobektomi gerekebilir. Nadiren de olsa pnömonektomi (%3) yapılan seriler bildirilmiştir [20]. Mineo ve arkadaşları farklı rezeksiyon tiplerinin (serilerinde pnömonektomi yoktu) sağkalımı etkilemediğini bildirmektedirler [21]. Bizim serimizde de en sık kullanılan yöntem, koter yardımıyla, sağlam akciğer dokusuyla beraber metastazın rezeksiyonu yöntemidir (%81). Lobektomi ve wedge rezeksiyon yöntemleri nadiren kullanılmıştır.

Sarkomaların akciğere metastaz yapmaları durumunda tanı koymak kolaydır, ancak meme, kolon, baş-burun gibi diğer epitel kökenli kanserlerin metastazlarının birincil akciğer kanserinden ayırımı zor olabilir. Birden çok veya bilateral nodül varlığı, anamnez ile birlikte değerlendirildiğinde, metastaz için tanı koydurucudur, ancak tek bir nodülün varlığında ayırıcı tanı mümkün olmayabilir. Endobronşiyal metastazlar birincil bronş kanserlerini taklit edebilirler, ancak bu durum nadirdir. Biber ve arkadaşları 164 olguluk akciğer metastazı serilerinde, periferik olmayan 81 olguya fiberoptik bronkoskopi yapmışlar ve ancak olguların 13'üne (%16) metastaz tanısı koyabilmişlerdir [22]. Özdemir ve arkadaşları 11 olguluk endobronşiyal metastaz serilerinde en sık kolon kanseri (adenokanser) metastazına rastladıklarını bildirmişlerdir [23]. Birincil-metastaz ayırımı yapılamayan olgularda bronkoskopi mutlaka yapılmalı ve histopatolojik tanılar karşılaştırılmalıdır. Bu gibi durumlarda, lezyon malign ise, lobektomiyle birlikte mediastinal lenf küraji yapılmalıdır [2]. Işık mikroskopisiyle birincil tümörün ve akciğerdeki nodülün incelenmesi metastaz tanısı koymak için yeterli değildir. Elektron mikroskopisi ve monoklonal antikor incelemeleriyle ayırıcı tanı konabileceği bildirilmiştir [24].

Birincil tümörü tedavi edilmiş hastada rutin çekilen akciğer grafileri ile metastazı saptamak çoğu zaman olasıdır. Genelde düzgün kenarlı, bazen birden çok opasi-

teler olarak görülürler. Akciğer grafisinde metastaz görülen veya şüphelenilen olgular cerrahi öncesi bilgisayarlı tomografiyle de (BT) değerlendirilmelidirler. BT ile 3 mm'ye kadar nodülleri izlemek mümkün olabilir. Chang ve arkadaşları, BT ile metastaz tespit edilmiş olguların %20'sinde, direk grafilerde lezyonun görülemediğini bildirmektedirler [25]. BT ile metastazlar ve sayıları saptanamayabilir. Milimetrik boyuttaki nodüller kalın kesitlerle tarandığında görülemeyebilirler. Yüksek rezolüsyonlu tomografi (HRCT) ile alınan kesitlerde 2-3 mm çaplı lezyonlar görülebilmektedir. Serimizdeki 18 olguda, BT ile bildirilenden daha fazla sayıda metastaz rezeke edilmiştir (%47). İki olguda ise BT raporunda bildirilenden daha az sayıda metastaz saptanmıştır (%5). Bu nedenle, torakotomi esnasında tüm akciğerlerin dikkatli bir şekilde ve sistematik olarak palpasyonu yapılmalı, radyolojik olarak gözlenmeyen metastazlar aranmalıdır. Mutsaerts ve arkadaşları bildirdikleri çalışmalarında, 17 olguya önce video yardımlı torakoskopik girişimle (VATS) metastazektomi yapmışlar ve daha sonra torakotomiye dönmüşler ve torakotomi ile bu 17 olgunun 5'inde, VATS ile belirlemedikleri metastazlar saptamışlardır [26]. Bu nedenle, özellikle birden çok metastazı bulunan olgularda torakotominin VATS'dan daha faydalı olacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, birincil tümörü rezeke edilmiş ve/veya kontrol altında olan, başka bir yerde metastazı saptanmamış, solunum fonksiyonları yeterli, akciğer metastazlı olgularda, metastazektomi ile hastaların sağkalımları önemli oranda artmaktadır. BT akciğer metastazlarının saptanmasında hassas bir yöntem olmakla birlikte, duyarlılığı sınırlıdır. Bu nedenle, torakotomi sırasında tüm akciğerler dikkatli şekilde palpe edilerek radyolojik olarak görünmeyen metastazlar aranmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Putnam JB. Pulmonary Metastases. In: Franco KL, Putnam JB; eds. Advanced Therapy in Thoracic Surgery. Ontario: BC Decker Company; 1998: 117-126
2. Putnam JB. Secondary Tumors of the Lung. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB; eds. General Thoracic Surgery. Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Company. 2000: 1555-76
3. Abecasis N, Cortez F, Bettencourt A et al. Surgical treatment of lung metastases: prognostic factors for long-term survival. J Surg Oncol. 1999; 72: 193-8
4. Venn GE, Sarin S, Goldsraw P. Survival following pulmonary metastasectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 1989; 3: 105-9
5. Mc Cormack PM, Burt ME, Bains MS et al. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. Arch Surg. 1992; 127: 1403-6
6. Girard P, Baldeyrou P, Le Chevalier T et al. Surgery for pulmonary metastases. Who are the 10-year survivors? Cancer. 1994; 74: 2791-7
7. Demircan S, Başoğlu A, Taslak A, Akdağ A O. Akciğer Metastazlarında Cerrahi Tedavi Sonuçları. Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Ortak Kongresi; 6-9 Kasım 2000; Kemer, Antalya. Kongre

- Özet Kitabı, Gelişim Matbaacılık 2000: SB-001
8. Özcan K, Ahıskalı R, Yıldızeli B ve ark. Pulmoner metastazektomi yapılan 20 olgunun sunumu. Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi; 9-13 Nisan 2000; Belek, Antalya. Bildiri özet kitabı s.30
 9. Goorin AM, Shuster JJ, Baker A. et al. Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: Results from the multi-institutional osteosarcoma study. *J Clin Oncol.* 1991; 9: 600-5
 10. Meyer WH, Schell MJ, Kumar AP. et al. Thoracotomy for pulmonary metastatic osteosarcoma. An analysis of prognostic indicators for survival. *Cancer.* 1987; 59: 374-9
 11. Ueda T, Uchida A, Kodama K et al. Agressive pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1993; 72: 1919-25
 12. Saltzman DA, Snyder CL, Ferrel KL et al. Agressive metastasectomy for pulmonic sarcomatous mertastases: a follow-up study. *Am J Surg.* 1993; 166: 543-7
 13. Snyder CL, Saltzman DA, Ferrel KL. et al. A new approach to the resection of pulmonary osteosarcoma metastases. Results of aggressive metastasectomy. *Clin Ortop.* 1991; 270: 247-53
 14. Belli L, Scholl S, Livartowski A. et al. Resection of pulmonary metastases in osteosarcoma. A retrospective analysis of 44 patients. *Cancer.* 1989; 63: 2546-50
 15. Gülhan E, Özdülger A, Topçu S ve ark. Sarkomlarda Pulmoner Metastazektomi. Toraks Derneği 1. yıllık kongresi bildiri özet kitabı; 6-10 Mayıs 1996, Nevşehir. Kemal Matbaası A.Ş.Adana; 1996: 30
 16. Robinson BJ, Rice TW, Strong SA. Et al. Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg.*1999; 117:66-75
 17. Friedel G, Linder A, Toomes H. The significance of prognostic factors for the resection of pulmonary metastases of breast cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 42: 71-5
 18. Kodama K, Doi O, Higashiyama M et al. Surgical management of lung metastases. Usefulness of resection with the neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser with median sternotomy. *J Thorac cardiovasc Surg.* 1991; 101: 901-8
 19. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E et al. The value of the Nd:YAG laser for the surgery of lung metastases in a randomized trial. *Chest.* 1998; 113: 1402-7
 20. Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1039-43
 21. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G et al. Pulmonary metastasectomy: Might the type of resection affect survival? *J Surg Oncol.* 2001; 76: 47-52
 22. Biber Ç, Bilen S, Yılmaz Ü ve ark. Metastatik Akciğer kanserinin Değerlendirilmesinde Fiberoptik Bronkoskopinin Yeri. *Solunum Hastalıkları.* 1997; 8: 261-266.
 23. Özdemir T, Geçkin E, Ögüş C. Endobronşial Metastatik Kanserler. Toraks Derneği İkinci Kongresi Bildiri Özet Kitabı; 6-10 Mayıs 1998; Antalya. s. 78
 24. Nomori H, Hiroshi S, Noguchi M et al. Tumor cell heterogeneity and subpopulation with metastatic ability in differentiated adenocarcinoma of the lung. *Histologic and cytofluorometric DNA analyses.* *Chest.*1991; 99: 934-40
 25. Chang AE, Schaner EG, Conkle DM Et al. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. *Cancer.* 1979; 43: 913-6
 26. Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Merjaer S et al. Outcome of thoracoscopic pulmonary metastasectomy evaluated by confirmatory thoracoscopy. *Ann Thor Surg.* 2001; 72; 230-3

Diffüz Plevral Hastalıkların Ayırıcı Tanısında Bilgisayarlı Tomografi

Gülru Erbay Polat¹, Nurettin Şahin¹, Ufuk Yılmaz¹, Gülay Utkaner¹, Enver Yalnız¹, Ömer Soy²

¹ İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

² İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir

ÖZET

Benign ve malign plevral hastalıklarda BT görünümleri iyi tanımlanmıştır. Bununla beraber, diffüz plevral hastalıkların ayırıcı tanısında bu görünümlerin ayrıntılı şekilde değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Çeşitli yöntemlerle diffüz plevral hastalığı olduğu saptanan 146 hasta üzerinde, klinik veya patolojik verilere sahip olmadan BT bulgularını değerlendirdik. Bu hastalardan 59'unda malign, 87'sinde ise benign plevral hastalık vardı. Çalışmada, yaşları 15 ile 76 arasında değişen 95 kadın ve 51 erkek olgu yer aldı. Malign hastalıkların benign plevral hastalıklardan ayırt edilmesinde yardımcı olan BT bulguları şu şekilde belirlendi: (1) plevral nodülarite, (2) rind, (3) bilateral plevral tutulum, (4) mediastinal plevra tutulumu, (5) plevral kalınlığın 1 cm'nin üstünde olması, (6) hiler ve mediastinal LAP ve (7) volüm kaybı. Bu bulguların duyarlılıkları, sırasıyla %37, %22, %33, %30, %35, %35 ve %27; özgüllükleri, sırasıyla %96, %96, %88, %88, %87, %86, %86 olarak bulundu. Malign mezotelyomalar ile metastatik plevral hastalıkları ayırmada yardımcı BT bulguları şu şekilde belirlendi; malign mezotelyoma için belirleyici bulgular: (1) plevral plak varlığı (duyarlılık %15, özgüllük %100), (2) interlober fissür tutulumu (duyarlılık %30, özgüllük %99) ve (3) plevral kalınlığın 1 cm'nin üstünde olması (duyarlılık %60, özgüllük %75). Metastatik plevral hastalık için belirleyici kriterler: (1) akciğer parenkimi tutulumu (duyarlılık %50, özgüllük %100), (2) mediastinal yer değiştirme (duyarlılık %19, özgüllük %100) ve (3) mediastinal ve hiler LAP (duyarlılık %44, özgüllük %90). Sonuç olarak, BT'nin diffüz plevral hastalıkların ayırıcı tanısında, özellikle malign ve benign plevral hastalıkları ve metastatik plevral hastalıkla malign mezotelyomayı ayırt etme konusunda yardımcı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: diffüz plevral hastalık, bilgisayarlı tomografi, ayırıcı tanı

Toraks Dergisi, 2002;3(2):138-145

ABSTRACT

CT in Differential Diagnosis of Diffuse Pleural Disease

The CT appearances of benign and malignant pleural diseases have been well described. However, there have been limited number of reports which assessed features in the differential diagnosis of diffuse pleural disease. Without knowledge of clinical or pathological data, we reviewed CT findings in 146 consecutive patients with proved diffuse pleural disease. 59 of the patients had malignant, 87 of them had benign pleural diseases. The patient group included 95 women and 51 men, aged between 15 and 76 years. CT findings that were helpful in distinguishing malignant from benign pleural disease were: 1) pleural nodularity, 2) rind, 3) bilateral pleural disease, 4) mediastinal pleural involvement, 5) pleural thickening greater than 1 cm, 6) hilar and mediastinal LAP, 7) volume loss. The sensitivities were 37%, 22%, 33%, 30%, 35%, 35% and 27% respectively. The specificities were 96%, 96%, 88%, 88%, 87%, 86% and 86% respectively. CT findings differentiating malignant mesothelioma from metastatic pleural disease were identified. Findings for malignant mesothelioma were as follows: 1) pleural plaque (sensitivity 15%, specificity 100%), 2) interlober fissure involvement (sensitivity 30%, specificity 99%), 3) pleural thickening greater than 1 cm (sensitivity 60%, specificity 75%). Whereas, findings for metastatic pleural disease were: 1) lung parenchymal involvement (sensitivity 50%, specificity 100%), 2) mediastinal shift (sensitivity 19%, specificity 100%), 3) mediastinal and hilar LAP (sensitivity 44%, specificity 90%).

We conclude that CT is helpful in the differential diagnosis of diffuse pleural diseases, particularly in differentiating malignant from benign conditions and metastatic pleural disease from malignant mesothelioma.

Key words: diffuse pleural disease, CT, differential diagnosis

GİRİŞ

Birçok benign ve malign olay diffüz pleural patolojilere neden olabilmektedir. Bunlar arasında en sık rastlananlar pleural efüzyon, ampiyem asbestoz ile ilişkili pleural fibroz, fibrotoraks, mezotelyoma ve metastatik hastalıklardır [1,2].

Pleural aralığın görüntülenmesinde çeşitli radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Pleural hastalıkların ilk değerlendirilmesinde klasik akciğer grafileri en sık kullanılan yöntem olma özelliğini sürdürmektedir. Bunun yanısıra bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (USG) gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) plevradan çok akciğer parenkiminin incelenmesinde uygulanmaktadır. Asbest ile temas eden olgularda asbestoz gelişip gelişmediğini belirlemek amacıyla YRBT kullanıldığında, aynı zamanda plevrada oluşabilecek plaklar gibi çeşitli patolojilerin de değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme tekniğinin (MR), bazı durumlar haricinde pleural hastalıkların incelenmesinde yeri kısıtlıdır [3].

Çeşitli hastalık durumlarına karşı gelişen pleural yanıt, radyolojik olarak saptanabilen başlıca üç bulgu ile sınırlıdır. Bunlar efüzyon, kalınlaşma ve kalsifikasyondur. Plevrada diffüz tutulumu neden olabilen patolojilerin karakteristik BT bulguları tanımlanmakla beraber çeşitli benign ve malign olaylarda ortaya çıkan BT bulgularının birbiriyle karışması mümkün olmaktadır. Ancak diffüz pleural hastalıkların radyolojik ayırıcı tanısı konusunda pek az çalışma mevcuttur [4].

Bu çalışmanın amacı, diffüz pleural hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olacak karakteristik BT bulgularını ortaya çıkarabilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1995-2001 yıllarında pleural hastalık nedeniyle hastanemize yatan hastaların dosyaları tarandı. Çeşitli yöntemlerle pleural hastalık tanısı konulan ve toraks BT'leri olan 146 olgu çalışma kapsamına alındı.

119 olguda kesin tanı pleura biyopsisi ve/veya pleural sıvının sitopatolojik incelemesiyle sağlandı (59 malign pleural hastalık, 60 tüberküloz plörezi). 25 olgu, klinik ve laboratuvar bulguları ile ampiyem olarak değerlendirildi.

Patolojik tanısı olmayan 2 fibrotorakslı olgunun birinde tüberküloz plörezi, diğerinde ise travmaya bağlı hemotoraks öyküsü vardı. İzlemlerde, bu olguların pleural kalınlığı devam etti; kalınlaşma derecelerinde

değişiklik görülmedi.

Toraks BT bulgularını bir radyolog ve iki göğüs hastalıkları uzmanı, klinik ve patolojik verilere sahip olmaksızın, ayrı ayrı değerlendirdi. Daha sonra, bu değerlendirme sonuçları patolojik tanı ile korele edildi.

Pleural lezyonların karakterizasyonu için aşağıdaki tanımlamalar kullanıldı :

- Volüm kaybı,
- Bilateral ya da tek taraflı tutulum,
- Pleural rind,
- Pleural nodülarite,
- Pleural kalınlaşma (1 cm'nin üstünde),
- Pleural efüzyon,
- Pleural plak,
- Pleural kalsifikasyon,
- Mediastinal pleura tutulumu,
- Visseral pleura tutulumu,
- Göğüs duvarı invazyonu,
- Mediastende yer değiştirme,
- İnterlobar fissür tutulumu,
- Hiler ve/veya mediastinal adenopati (LAP),
- Akciğer parenkimi tutulumu.

Pleural nodülarite, plevrada meydana gelen 4 cm'nin altında herhangi bir kalınlaşma,

Pleural rind, plevranın mediastinal yüzü de dahil olmak üzere tüm hemitoraksı çevreleyecek şekilde gelişen pleural kalınlaşmadır.

Hiler ve/veya mediastinal adenopati, lenf nodlarının transvers planda kısa eksen çaplarının 10 mm'den geniş olması, interlobar fissür tutulumu, interlobar fissüre ait pleural yüzeylerin kalınlaşması, mediastinal pleura tutulumu, mediasteni sınırlayan plevranın kalınlaşması olarak tanımlanmıştır. [5-8]

Tüm olgular, önce malign mezotelyoma, metastatik pleural hastalık, lenfoma, tüberküloz plörezi, ampiyem ve fibrotoraks olmak üzere altı tanı grubuna, sonra da, benign ve malign olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Tanılarla BT bulgularının ilişkisi, SPSS programı kullanılarak ki-kare testi ile değerlendirildi. Gereğinde Fishers'in kesin olasılık testi kullanıldı. Ayrıca metastatik pleural hastalığı olan olgularla malign mezotelyomalı olguların BT bulguları ile tanıları arasındaki ilişki ki-kare testi ile analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmaya kesin tanısı ve toraks BT'si olan 146 pleural hastalık olgusu alındı. Bu olguların 95'i (%65) kadının, 51'i (%35) erkekti ve yaş ortalaması 50.5 ± 1.37 idi. Olguların 60'ı (%41.1) tüberküloz plörezi, 36'sı

(%24.7) metastatik plevral hastalık, 25'i (%17.1) ampiyem, 20'si (%13.7) malign mezotelyoma, 3'ü (%2.1) lenfoma ve 2'si (%1.4) ise fibrotoraks tanısı aldı.

Olgularda en sık saptanan BT bulgusu plevral efüzyondu. Bu bulgu, 2 fibrotoraksli olgu dışında tüm hastalarda saptandı. Volüm kaybı, plevral kalsifikasyon ve plak ise tüm fibrotoraksli olgularımızda vardı. Plevral tutulum, 3 lenfomalı olgunun 2'sinde bilateral, fibrotoraksli olgularda ise tek taraflıydı. Plevral nodülarite

malign mezotelyomalı olguların yarısında saptanırken, göğüs duvarı invazyonu sadece malign mezotelyomalı 2 olguda vardı. Plevral kalınlık lenfomalı olguların tümünde 1 cm'nin altındayken fibrotoraksli 2 olguda 1 cm'nin üstündeydi. Mediastinal ve/veya hiler LAP 33 olguda mevcuttu. Bu bulgu tüm lenfomalı olgularda görülürken, metastatik plevral hastalıkların %44.4'ünde mevcuttu. Mediastinal yer değiştirme bulgusu 22 olguda mevcut olup en sık tüberküloz plözili olgular-

da saptandı (%23.3). Kırk beş olguda ise akciğer parenkimi tutulumu söz konusu olup, metastazlı olguların yarısında bu bulgu saptandı (Tablo I).

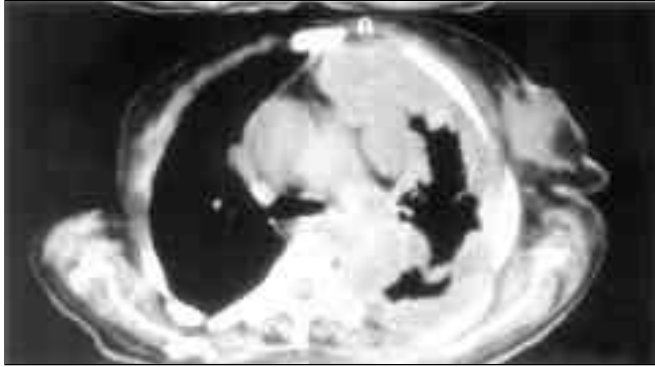
Olgular BT bulgularına göre değerlendirildiğinde, bazı tanı gruplarında olgu sayısının azlığı nedeniyle (lenfomalı 3, fibrotoraksli 2 olgu), tüm tanı grupları için ayırt edici karakteristik bulgular saptanamadı (Tablo I). Ancak malign plevral hastalıkların (malign mezotelyoma, metastaz ve lenfoma), benign plevral hastalıklardan (tüberküloz plözili, ampiyem ve fibrotoraks) ayırt edilmesinde yardımcı olan BT bulguları şu şekilde belirlendi:

- Plevral nodülarite,
- Plevral rind,
- Bilateral plevral tutulum,

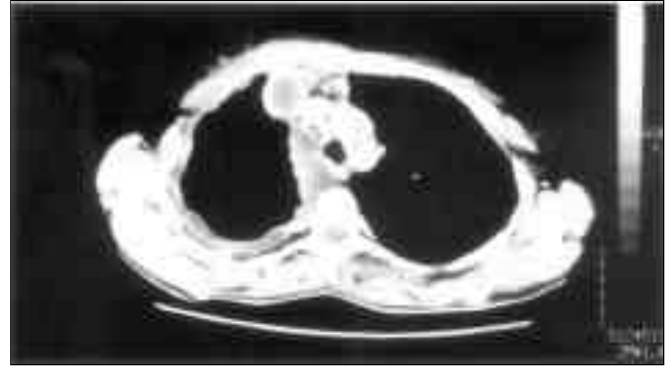
	Malign mezotelyoma	Plevral metastaz	Lenfoma	Tüberküloz plözili	Ampiyem	Fibrotoraks
Volüm kaybı	8 (%40)	8 (%22.2)	0	6 (%10)	4 (%16)	2 (%100)
Bilateral tutulum	4 (%20)	14 (%38.9)	2 (%66.7)	9 (%15)	1 (%4)	0
Tek taraflı tutulum	16 (%80)	22 (%60.1)	1 (%33.3)	51 (%85)	24 (%96)	2 (%100)
Plevral rind	7 (%35)	6 (%16.7)	0	2 (%3.3)	1 (%4)	0
Plevral nodülarite	10 (%50)	12 (%33.3)	0	3 (%5)	0	0
Plevral kalınlık>1 cm	6 (%30)	13 (%36.1)	3 (%100)	23 (%39)	14 (%56)	0
Plevral efüzyon	20 (%100)	36 (%100)	3 (%100)	60 (%100)	25 (%100)	0
Plevral plak	3 (%15)	0	0	3 (%5)	0	2 (%100)
Plevral kalsifikasyon	2 (%10)	2 (%5.6)	0	7 (%11.7)	1 (%4)	2 (%100)
Mediastinal plevra tutulumu	8 (%40)	9 (%25)	1 (%33.3)	7 (%11.7)	3 (%12)	0
Visseral plevra tutulumu	7 (%35)	12 (%33.3)	2 (%66.7)	9 (%15)	12 (%48)	1 (%50)
Göğüs duvarına invazyon	2 (%10)	0	0	0	0	0
İnterlobar fissür tutulumu	6 (%30)	2 (%5.6)	1 (%33.3)	4 (%6.7)	2 (%8)	0
Mediastinal ve/veya hiler LAP	2 (%10)	16 (%44.4)	3 (%100)	10 (%16.7)	2 (%8)	0
Mediastinal yer değiştirme	0	7 (%19.4)	0	14 (%23.3)	1 (%4)	0
Akciğer parenkim tutulumu	0	18 (%50)	0	16 (%26.7)	11 (%44)	0

Tablo II. Benign ve malign olgularda karakteristik BT bulguları

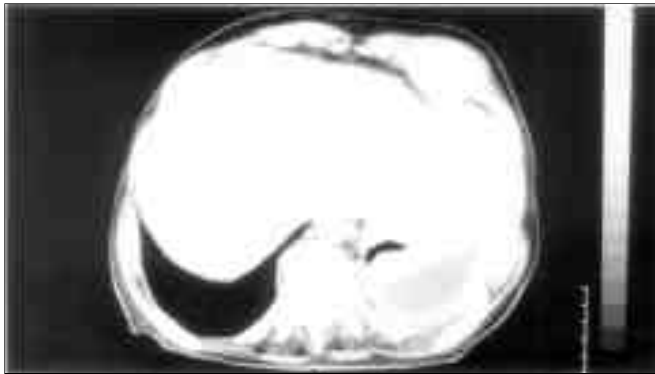
	Nodularite	Rind	Bilateral tutulum	Mediastinal plevra tutulumu	Plevral kalınlık >1 cm	Hiler ve/veya mediastinal LAP	Volüm kaybı
Malign	22 (%37.3)	13 (%22)	20 (%33)	18 (%30.5)	21 (%35.6)	21 (%35.6)	16 (%27.1)
Benign	3 (%3.4)	3 (%3.4)	10 (%11.5)	10 (%11.5)	11 (%12.6)	12 (%13.8)	12 (%13.8)
Özgüllük	%96	%96	%88	%88	%87	%86	%86
Duyarlılık	%37	%22	%33	%30	%35	%35	%27



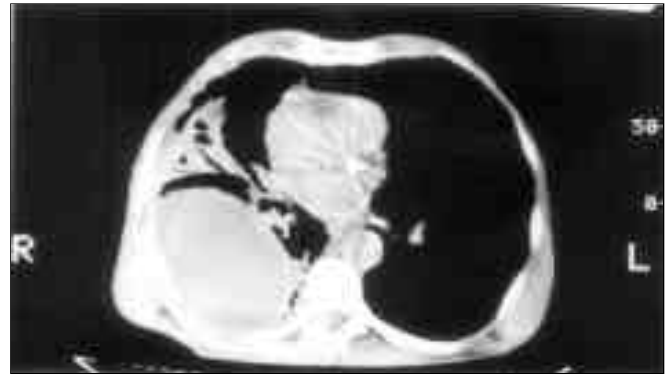
Resim 1. Malign mezotelyomalı olguda sol hemitoraksta parenkimi çepçevre saran yumuşak doku ile uyumlu plevral rind ve kalsifiye lenf nodları.



Resim 4. Tüberküloz plorezili olguda sağda volüm kaybı ile beraber lobüle plevral kalınlaşma ve mediastinal LAP.



Resim 2. Malign mezotelyomalı olguda plevral kalınlaşma ve göğüs duvarı invazyonu.



Resim 5. Ampiyemli olguda sağda loküle plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, komşu akciğerde pnömonik konsolidasyon.



Resim 3. Lenfomalı olguda solda loküle bilateral plevral efüzyon ve multipl mediastinal LAP.

- Mediastinal plevra tutulumu,
- Plevral kalınlığın 1 cm'nin üstünde olması,
- Mediastinal ve/veya hiler LAP,
- Volüm kaybı.

Malignite lehine olan bu BT bulgularının duyarlılığını, sırasıyla %37, %22, %33, %30, %35, %35 ve %27 olarak, özgüllüğünü ise, sırasıyla %96, %96, %88, %88, %87, %86 ve %86 olarak saptadık (Tablo II).

Malign plevral mezotelyoma tanılı olgularla metastatik plevral hastalıklı olguların BT bulguları benzerlik göstermekle birlikte, BT bulgularının malign mezotelyoma ile metastatik plevral hastalığı ayırmada yardımcı olabileceğini saptadık:

Plevral plak varlığı (duyarlılık %15, özgüllük %100), interlober fissür tutulumu (duyarlılık %30, özgüllük %99) ve plevral kalınlığın 1 cm'den fazla olması (duyarlılık %60, özgüllük %75) malign mezotelyoma lehine bulgular iken (Şekil 1), akciğer parenkimi tutulumu (duyarlılık %50, özgüllük %100), mediastinal yer değiştirme (duyarlılık %19, özgüllük %100), mediastinal ve hiler LAP (duyarlılık %44, özgüllük %90) metastaz lehine bulgularıdır.

Ayrıca, çalışmada sadece mezotelyomalı olgularda (2 olgu) göğüs duvarı invazyonu saptandı (Şekil 2) (Tablo I).

Lenfomalı olgularda (n:3) mediastinal ve hiler LAP mevcutken, diğer malign olguların aksine, hiçbirinde volüm kaybı, plevral rind, nodülarite ve 1 cm'den fazla plevral kalınlığa rastlanmadı (Şekil 3).

Tüberküloz plörezili olguları diğer tanı gruplarından ayırmada yardımcı karakteristik BT bulguları saptanamadı. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, çalışmada kullanılan tüm BT bulguları, göğüs duvarı invazyonu hariç, tüberküloz plörezili olgularda saptandı (Tablo I) (Şekil 4).

Ampiyemli olguların hemen hemen tümünde, BT ile visseral ve pariyetal plevrayı birbirinden ayıran yuvarlak veya lentiküler görünümlü sıvı saptandı. Ampiyemli olguların 24'ü tek taraflıydı. Sadece bir olguda bilateral plevral tutulum mevcuttu. Hiçbir olguda nodülarite tespit edilemedi (Tablo I) (Şekil 5).

TARTIŞMA

Bu çalışmada malign ve benign plevral hastalıkların ayırt edilmesinde yardımcı BT bulgularının plevral nodülarite, rind, bilateral plevra tutulumu, mediastinal plevra tutulumu, plevra kalınlığının 1 cm'nin üstünde olması, hiler ve/veya mediastinal LAP ve volüm kaybı olduğu saptandı.

Plevral nodülarite ayırt edici, önemli bir bulgudur. Çalışmamızda bu bulguyu, malign ve benign plevral hastalıkların birbirinden ayırt edilmesinde, malignite lehine en duyarlı ve en özgül bulgu olarak saptadık (Tablo II). Leung ve arkadaşları da, çalışmamızla uyumlu olarak, nodülaritenin malign ve benign plevral hastalıkları ayırt etmede %54 duyarlılık, %94 özgüllük ile yardımcı bir bulgu olduğunu saptamışlar, ancak plevral nodülaritenin olmamasının maligniteyi dışlamaya yetmeyeceğini öne sürmüşlerdir [4]. Hierholzer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 27 malign olgunun 13'ünde ve 15 benign olgunun ise 2'sinde plevral nodülarite saptamışlardır [5]. Aquino ve arkadaşları nodülaritenin %51 duyarlılık ve %94 özgüllük

ile malign plevral hastalıklarda görüldüğünü belirtmişlerdir [6]. Arenas ve arkadaşları ise multipl plevral nodüllerin ve nodüler plevral kalınlaşmanın sadece malign plevral olgularla sınırlı olduğunu öne sürmüşlerdir [7]. Ancak biz, kendi çalışmamızda tüberküloz plörezili 3 olguda (%5) plevral nodülarite saptadık.

Çalışmamızda rind, çoğu malign mezotelyomalı olgularda olmak üzere (%35), malignite lehine bir bulgu olarak saptanmıştır. 87 benign olgunun sadece 3'ünde rind görülmüştür. Leung ve arkadaşları çalışmalarında 41 malign olgunun 16'sında rind saptarken hiçbir benign olguda bu bulguya rastlamamışlardır [4]. Yine, aynı şekilde, Hierholzer ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada 27 malign olgunun 8'inde rind saptarken benign olguların hiçbirinde bu bulguya rastlamamışlardır. Çalışmamızda, benign enfeksiyöz plevral efüzyonlu 3 olguda plevral rind saptanması, olguların hekime geç başvurmaları ve aşırı enflamatuar yanıtı bağlı olabilir.

Çalışmamızda bilateral plevral tutulumu, başta lenfomalı ve metastatik plevral hastalıklı olgular olmak üzere malign olgularda daha sık rastlanan bir bulgu olarak saptadık. Leung ve arkadaşları 38 malign olgunun 13'ünde ve 35 benign olgunun 21'inde bilateral plevral tutulum saptamışlar ve çalışmamızın aksine, bu bulgunun malign ve benign plevral hastalıkların ayırt edilmesinde yardımcı olmadığı sonucuna varmışlardır [4]. Bunun nedeni, sıklıkla tek taraflı plevral tutulumla seyreden tüberküloz plörezili hastaların çalışmamızda en büyük olgu grubunu oluşturması, buna karşılık Leung ve arkadaşlarının çalışmasında tüberküloz plörezili olguların yer almamasıyla açıklanabilir.

Literatürde, malign hastalıkların genellikle tüm plevral yüzeyi tutma eğiliminde olduğu, oysa reaktif plörezilerde mediastinal plevranın genelde etkilenmediği, bu kuralın tek istisnasının tüberküloz amp iyemi olduğu ifade edilmektedir [8]. Çalışmamızda da mediastinal plevra tutulumunu malignite lehine bir bulgu olarak saptadık. Ancak 7 tüberküloz plörezili ve 3 amp iyemli olguda da bu bulgu mevcuttu. Hierholzer ve arkadaşları ile Leung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda mediastinal plevra tutulumu malignite lehine bir bulgu olarak saptanmıştır [4,5]. Hierholzer ve arkadaşları 15 benign olgunun sadece 1'inde, Leung ve arkadaşları ise 35 benign olgunun 4'ünde mediastinal plevra tutulumu saptamışlardır [4,5].

Çalışmamızda plevra kalınlığının 1 cm'nin üstünde olmasını malignite lehine önemli bir bulgu olarak saptadık. Ancak 59 malign olgunun 5'inde BT bulgusu plevral efüzyon ile sınırlıydı. Maffessanti ve arkadaşları

rı da, plevral kalınlaşmanın saptanamamasının malign hastalıkları dışlamaya yetmeyeceğini öne sürmüşlerdir [9]. Yapmış oldukları çalışmada, normal görünümlü 12 plevral efüzyon olgusunun 7'sinde malignite saptamışlardır. Leung ve arkadaşları ise çalışmalarında, 38 malign olgunun 3'ünde, plevral efüzyonu malign plevral hastalığın tek bulgusu olarak saptamışlardır [4]. Ayrıca, plevral kalınlaşmanın varlığında, malign ve benign plevral hastalıkların ayırt edilmesinde en faydalı bulguların rind, plevral nodülarite, plevral kalınlığın 1 cm'nin üstünde olması ve mediastinal plevra tutulumu olduğunu belirlemişlerdir. Bu bulguların tümünün malign mezotelyoma ve metastatik plevral hastalıklarda görülebildiğini, ancak benign plevral hastalıklarda görülmesinin söz konusu olmadığını öne sürmüşlerdir. Biz de, çalışmamızda, bu bulguların malign ve benign plevral hastalıkların ayırt edilmesine yardımcı olduğunu tespit ettik. Ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ($p>0.05$), benign plevral hastalıklarda, özellikle de tüberküloz plörezide mevcuttu. Hierholzer ve arkadaşları ise plevra kalınlığının 1 cm'nin üstünde olmasının benign ve malign plevral hastalıkları ayırt etmede anlamlı olmadığını öne sürmüşler ve bunu, gelişmiş BT ve MR tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarında plevra kalınlığının ölçülmesinde doğruluğun artmış olmasına bağlamışlardır [5].

Çalışmamızda volüm kaybını, benign ve malign plevral hastalıkların ayırımında, malign mezotelyoma olgularında daha da (%40) sık olmak üzere, malignite lehine bir bulgu olduğunu saptadık. Ancak Leung ve arkadaşları, diffüz plevral hastalık etkeninden bağımsız olarak, hastaların %50'sinde volüm kaybı saptamışlar ve bu bulgunun malign mezotelyomalı hastalarda daha sık görüldüğünü ancak özgül olmadığını ifade etmişlerdir [4].

Plevral kalsifikasyonların varlığı genel olarak benign hastalıkları düşündürmektedir [4]. Ancak çalışmamızda benign olguların %10'unda, malign olguların %6.8'inde kalsifikasyon saptanmıştır ($p>0.05$). Buna göre, plevral kalsifikasyon benign ve malign hastalıkların ayırımında yardımcı bir bulgu değildir. Hierholzer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada plevral kalsifikasyon varlığının %33 duyarlılık ve %96 özgüllük ile benignite bulgusu olduğunu belirtmişlerdir [5]. Leung ve arkadaşları, çalışmalarında 35 benign olgunun 16'sında ve 39 malign olgunun sadece 3'ünde plevral kalsifikasyon saptamışlar ve kalsifikasyonun benign plevral hastalık lehine olduğunu ifade etmişler [4]. Her iki çalışmanın aksine, plevrada sıklıkla kalsifikasyon yapan asbestozun çalışmamızda yer almamış olması bizim elde ettiğimiz bu farklı sonucu açıklayabilir.

Malign mezotelyomalarla metastatik plevral hastalıkların patolojik ve radyolojik olarak ayırt edilmesi konusunda zorluklar yaşandığı bilinen bir gerçektir. Çalışmamızda, malign mezotelyomalarla metastatik plevral hastalıkların ayırt edilmesinde yardımcı olduğu saptanan BT bulgularından plevral plak, interlober fissür tutulumu ve plevral kalınlığın 1 cm'nin üstünde olması mezotelyoma lehine bulgular iken, akciğer parenkim tutulumu, mediastinal yer değiştirme ve mediastinal ve/veya hiler LAP metastatik plevral hastalık lehine bulgularıdır. Öte yandan, Leung ve arkadaşları malign mezotelyoma ile metastatik plevral hastalığın birbirinden güvenle ayırt edilemediğini ifade etmişlerdir [4].

Çalışmamızda plevral plak maligniteli olgulardan sadece malign mezotelyomalılarda saptanmıştır (%15). Leung ve arkadaşlarının çalışmasında ise malign mezotelyomalı olguların %27'sinde, metastazlı olguların ise %12.5'inde plevral plak saptanmıştır [4]. Yılmaz ve arkadaşları malign mezotelyomalı olguların %4'ünde kontralateral hyalen plevral plak, %7'sinde kalsifiye plevral plak saptamışlardır [10].

İnterlober fissür tutulumu kalınlaşma ve/veya nodülarite şeklinde ortaya çıkar. Bu bulgular diğer plevral yüzeylerde görülen kalınlaşmalarla benzerlik gösterir. Ancak tutulumun aşırı olmadığı durumlarda, eğer nodülarite yoksa plevral kalınlaşmaları plevral efüzyonlardan ayırt etmek zor olmaktadır [11]. Çalışmamızda, interlober fissür tutulumu, fibrotoraks dışındaki tüm tanı gruplarında mevcuttu. Malign mezotelyomalı olguların %30'unda bu bulgu varken, metastatik plevral hastalıklı olgularımızın %5,6'sında mevcuttu. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında malign mezotelyomalı olguların %54'ünde interlober fissür tutulumu saptanırken, Leung ve arkadaşlarınınkinde malign mezotelyomaların %63.6'sında, metastazlı olguların ise %45.8'inde bu bulgu saptanmıştır [10,4].

Çalışmamızda, plevra kalınlığının 1 cm'nin üstünde olmasını hem malign ve benign plevral hastalıkların hem de malign mezotelyoma ile metastazların birbirinden ayırt edilmesinde yardımcı bir bulgu olduğunu saptadık. Yılmaz ve arkadaşları 1 cm'nin üstünde plevral kalınlığın, malign mezotelyomalarda en sık rastladıkları (%70) BT bulgusu olduğunu ifade etmişlerdir [10]. Diğer sık rastladıkları BT bulguları ise rind, nodülarite ve mediastinal plevra tutulumudur. Tüm bunlar, malign mezotelyomada bizim de sıkça saptadığımız bulgularıdır. Ng ve arkadaşları da, malign mezotelyomalı 70 olguluk çalışmalarında plevral kalınlaşmayı en sık görülen BT bulgusu (%94) olarak saptamışlardır [12].

Çalışmamızda, metastatik plevral hastalığı olan olgularımızın %50'sinde akciğer parenkimi tutulumu varken hiçbir malign mezotelyomalı olguda bu bulgu saptanamadı. Leung ve arkadaşlarının çalışmasında ise akciğer kaide tutulumu, 11 malign mezotelyomalı olgunun 8'inde varken, 24 metastazlı olgunun ise 21'inde mevcuttu [4].

Mediastinal yer değiştirme genellikle masif plevral efüzyona bağlı olarak gelişir. Çalışmamızda, bu bulgu malign plevral hastalıklı olgulardan sadece metastazlı olgularda mevcut olup (%19.4) hiçbir malign mezotelyomalı olguda yoktu. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmalarında ise malign mezotelyomalı olguların %26'sında mediastinal yer değiştirme bulgusu saptanmıştır [10].

Mediastinal ve/veya hiler LAP lenfomalı olguların tamamında, plevral metastazlı olguların %44.4'ünde varken malign plevral mezotelyomalı olguların sadece %10'unda saptandı ve metastatik plevral hastalığın malign mezotelyomadan ayırt edilmesinde yardımcı bulguydu. Adams ve arkadaşları da hiler adenopatilerin, malign mezotelyomaları metastazlardan ayırma konusunda yardımcı olduğu sonucuna varmışlardır [13]. Yılmaz ve arkadaşları malign mezotelyomalı olguların %13'ünde mediastinal LAP gözlemişlerdir [10]. Leung ve arkadaşları ise 39 malign olgunun sadece 2 tanesinde hiler LAP saptamışlar ve malign mezotelyoma ile diğer malign plevral hastalıkların BT bulgularının benzer olduğunu ve birbirlerinden güvenli bir şekilde ayırt edilemediklerini öne sürmüşler [4].

BT'de göğüs duvarı invazyonu malignite lehine bir bulgudur ancak duyarlılığı düşüktür. Çalışmamızda sadece malign mezotelyomalı 2 olguda bu bulguya rastlandı. Ancak bu bulgu plevral hastalıkların ayırt edilmesinde yardımcı bir bulgu değildi. Rusch ve arkadaşları ile Leung ve arkadaşlarının çalışmalarında, çalışmamızla uyumlu olarak göğüs duvarı invazyonunun, malign mezotelyomanın diğer plevral malignitelerden ayırt edilmesi konusunda yardımcı olmadığı sonucuna varılmıştır [14,4]. Yılmaz ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada malign mezotelyomalı olguların %11'inde göğüs duvarı invazyonu saptamışlardır [10].

Çalışmamızda, tüberküloz plörezili olgularda, göğüs duvarı invazyonu dışındaki tüm BT bulguları vardı. Olguların tümünde plevral efüzyon mevcutken plevral kalınlık çoğu olguda 1 cm'nin altındaydı (%39). Ayrıca mediastinal ve/veya hiler LAP benign hastalıklı olgular içinde en sık tüberküloz plörezili olgularda mevcuttu (%16.7). Hulnick ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, plevral tüberkülozu olan 14 olgunun 8'inde

(%57) subplevral parenkimal kavite varlığını göstermişler ve bu olgularda parenkimal infiltrasyonlar ile hiler adenopatilerin olabileceğini ifade etmişlerdir [15]. Yılmaz ve arkadaşları tüberküloz plörezili 66 olguların çalışmalarında, olguların %9'unda interlober fissür tutulumu, %12'inde kaviter lezyon ve %39'unda hiler ve mediastinal lenf nodu saptamışlardır [16].

Ampiyem için tipik sayılabilecek BT bulguları olarak lentiküler şekilli olması ve parenkimi iterek bronş ve pulmoner damarlara bası yapması sayılabilir [17]. Çalışmamızdaki 25 ampiyemli olgunun 18'inde, 4'ü 1 cm'nin üstünde olmak üzere, plevral kalınlaşma mevcuttu. Aquino ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tüm ampiyemli olgularda plevral kalınlaşma saptamışlar, Waite ve arkadaşları ise ampiyem ve parapnömonik efüzyonlu olgularda BT'nin plevral kalınlaşmayı ve kontrast tutulmasını gösterdiğini bildirmişlerdir [6,18]. Ancak ne bizimkinde ne de bahsedilen iki çalışmada, ampiyemin diğer plevral hastalıklardan güvenle ayırt edilebilmesini sağlayacak BT bulguları saptanamamıştır.

Ne bizimkinde ne de Leung ve arkadaşlarının çalışmasında fibrotoraksın karakteristik görünümü saptanamamıştır. Çalışmamızdaki fibrotoraksli olgu sayısının az olması bu konuda yorum yapmamızı zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, BT ile benign ve malign plevral hastalıkları ayırt etmede yardımcı en önemli özelliklerin nodüler plevral kalınlaşma, plevral rind, bilateral plevra tutulumu, mediastinal plevra tutulumu, 1 cm'nin üstünde plevra kalınlaşması, hiler ve mediastinal LAP ve volüm kaybı olduğu; BT ile malign mezotelyoma ve metastatik plevral hastalığı ayırt etmede en önemli özelliklerden plevral plak varlığı, interlober fissür tutulumu ve 1 cm'den fazla plevral kalınlığın malign mezotelyoma lehine, akciğer parenkimi tutulumu, mediastinal yer değiştirme ve hiler ve/veya mediastinal LAP'nin ise metastatik plevral hastalık lehine bulgular olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kreef L. Computed tomography of the lung and pleura. *Semin Roentgenol* 1978;13:213-25
2. Kreef L. Computed tomography in mesothelioma. *Semin Oncol* 1981; 8: 302-12
3. McLoud TC, MD. CT and MR in pleural disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 261-76
4. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 487-92
5. Hierholzer J, Luo L, Bittner RC et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest* 2000; 118: 604-9
6. Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ. Pleural exudates and transu-

- dates: Diagnosis with contrast- enhanced CT. Radiology 1994; 192: 803-8
7. Arenas JJ, Alonso CS, Sanchez PJ, et al. Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions. Eur Radiol 2000; 10: 681-90
 8. Müller NL. Imaging the pleura. Radiology 1993; 186: 297-309
 9. Maffessanti M, Tommasi M, Pellegrini P. Computed tomography of free pleural effusions. Eur J Radiol 1987; 7: 87-90
 10. Yılmaz U, Utkaner G, Yalnız E, Kumcuoğlu Z. Computed tomographic findings of environmental asbestos-related malignant pleural mesothelioma. Respirology 1998;3: 33-8
 11. Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. AJR 1990; 155: 965-9
 12. Ng CS, Munden RF, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: the spectrum of manifestations on CT in 70 cases. Clin Radiol 1999; 54 : 415-21
 13. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, et al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Cancer 1986; 58: 1540-51
 14. Rusch VW, Godwin JD, Shuman Wp. The role of computed tomography scanning in the initial assessment and the follow-up of malignant pleural mesothelioma. J Thorac cardiovasc surg 1988; 96: 171-77
 15. Hulnick DH, Naidich DP, McCauley DI. Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography. Radiology 1983; 149: 759-65
 16. Yılmaz MU, Kumcuoğlu Z, Utkaner G, et al. Computed tomography findings of tuberculous pleurisy. Int J Tuberc Lung Dis 1988 Feb; 2 : 164
 17. Stark DD, Federle MP, Goodman PC, et al. Differentiating lung abscess and empyema: radiography and computed tomography. AJR 1983; 141:163
 18. Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP. Parietal pleural changes in empyema: Apparances on CT. Radiology 1990; 175: 145-50.

KOAH Akut Atağında *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.* ve İnfluenza A Sıklığı

Kürşat Uzun¹, Bülent Özbay¹, Turan Buzgan², İsmail Zehir¹, Ömer Evirgen², Şafak Andiç³, Cengizhan Sezgi¹

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Van

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları AD, Van

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD, Van

ÖZET

KOAH akut atağında infeksiyon önemli bir yer tutmaktadır. Akut ataktan sorumlu etkenler arasında en sık *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* yer almaktadır. Son yıllarda, başta *C. pneumoniae* olmak üzere atipik bakteriler KOAH akut atağında çalışılmıştır. Bu çalışmada *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve influenza A antikollarını KOAH akut atağıyla gelen olguların serumlarında ELISA yöntemiyle araştırdık. Çalışmaya KOAH akut atağı geçiren 39 olgu ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi alınmıştır. KOAH'lı olguların yaş ortalamaları 60.4±9.7 (14K, 25E) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 55±8.4 (11K, 9E) idi. Olguların ortalama FVC değeri 2.21±1.19 L, FEV₁ 1.37±0.9 L, FEV₁/FVC ise %60.9±10.4 idi. Ortalama hastanede yatış süreleri, seropozitif olanlarda 12.2±3.7 gün, seronegatif olanlarda 11.2±6.2 idi (p>0.05). Serolojik olarak influenza A %17.8 (n:7), *C. pneumoniae* IgM %12.8 (n:5), *C. pneumoniae* IgA %7.7 (n:3), *C. pneumoniae* IgG %15.3 (n:6), *M. pneumoniae* %7.7 (n:3) ve *Legionella spp.* %2.7 (n:1) oranında pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise sadece bir kişide *C. pneumoniae* IgG pozitif idi. Bu sonuçlara göre, KOAH akut atağının en sık nedeni olarak influenza A ve *C. pneumoniae* bulunmuştur. Sonuç olarak, İnfluenza A ve *C. pneumoniae*'nin de KOAH akut atağı geçiren olguların etiyojisinde düşünülmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar sözcükler: KOAH akut atak, atipik bakteriler

Toraks Dergisi, 2002;3(2):146-150

ABSTRACT

Prevalance of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.* and Influenza A in COPD Acute Exacerbation

Bacterial infections are frequent causes of COPD exacerbations. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* are the major pathogens. Recently, atypical bacteria, especially *Chlamydia pneumoniae* were studied in acute COPD exacerbation. In our study, the prevalance of *C. pneumoniae* (IgA, IgM, and IgG), *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and Influenza A was assessed by serology in 39 patients with COPD. All antibodies were detected with ELISA. The average age of patients was 60.4±9.7 (M:25, F:14), and 55±8.4 of control group. (M:11, F:9). Mean FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC values of the patients were 2.21±1.19 L, 1.37±0.9 L, and 60.9±10.4%, respectively. The duration of hospitalization of the patients was found as 12.2±3.7 days for seropositive cases, and 11.2±6.2 for seronegative cases (p>0.05). Influenza A was detected serologically in seven patients (17.8%), *C. pneumoniae* IgA, IgM and IgG antibodies were detected in 5 (12.8%), 3 (7.7%), and 6 (15.3%) patients with COPD, respectively. *M. pneumoniae* and *Legionella pneumophila* were detected in 3 patients (7.7%) and in one patient (2.7%) with COPD, respectively. *C. pneumoniae* IgG was positive only in one subject of control group. Our data show that Influenza A and *C. pneumoniae* were frequent causes of COPD exacerbation. As a result, we believe that Influenza A and *C. pneumoniae* could be considered as a cause of COPD exacerbation.

Key words: COPD acute exacerbation, atypic bacteria

GİRİŞ

KOAİ'ta akut atak öksürük, pürülan balgam ve nefes darlığı gibi belirtilerde kötüleşme ile tanımlanmaktadır [1]. Akut atak KOAİ'ta yaşam kalitesini azaltması ve mortalite-morbiditeye olan etkisinden dolayı önemlidir [2]. KOAİ'ta akut atağın %90'ından infeksiyon sorumlu tutulur [3]. KOAİ hastalarında erken antibiyotik kullanımı, bakteriyel infeksiyona bağlı hava yolu inflamasyonunu ve dolayısıyla solunum fonksiyonlarının daha da kötüleşmesini önlemekte, hastanın hastanede yatış süresini kısaltmaktadır. Hafif atak geçirenlerde antibiyotik kullanmaksızın diğer semptomatik tedavi şekilleri tercih edilmekte ancak semptomların iyileşmemesi veya hastanın daha da kötüleşmesi durumunda tedaviye uygun antibiyotik eklenmesi önerilmektedir. Sonuç olarak, KOAİ'lı hastalarda antibiyotik kullanımında, hastalığın bazal şiddeti ile birlikte akut atağın şiddeti belirleyici olmaktadır [4]. Solunum yoluyla bulaşan virüsler, atipik bakteriler ve aerobik Gram-pozitif/Gram negatif bakteriler akut atağa sebep olan patojenler olarak gösterilmiştir [5]. Akut atak sırasında en sık izole edilen mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus* türleridir [1,3]. Bununla birlikte son yıllarda, atipik patojenlerin akut atakların %5-10'undan sorumlu oldukları bildirilmiştir. Viral infeksiyonların ise (özellikle influenza) akut atakların yaklaşık olarak %30'undan sorumlu olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir [6]. Seroloji KOAİ'ta, özellikle viral ve atipik patojenler ile infeksiyonun gösterilmesi için geçerli ve yardımcı bir yöntemdir [3]. Biz bu çalışmada akut atak ile gelen ve ampirik tedavi düzenlenen KOAİ'lı olguların serumlarında serolojik yöntemler ile viral ve atipik patojenlerin sıklığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, geriye dönüşlü olarak, Ocak-Haziran 2000 tarihleri arasında hastanemizin Göğüs Hastalıkları servisine akut atak ile başvuran 39 KOAİ'lı olgu ve kontrol grubu olarak sağlıklı 20 kişide planlandı. Akut atak ölçütü olarak pürülan balgam, öksürük ve nefes darlığında artma alındı [7]. Olguların hiçbirinde solunum yetmezliği yoktu.

Akut atak ile yatırılan olguların tümüne ampirik antibiyotik tedavisi olarak, 16 olguda sulbaktam-ampisilin (3gr), 10 olguda sefuroksim (2. kuşak sefalosporin) (1.5gr), 7 olguda seftizoksime sodyum (3. kuşak sefalosporin) (3gr), 6 olguda ise sulbaktam-ampisilin (3gr) + siprofloksasin (kinolon) (1gr) kombinasyonu

	KOAİ	Kontrol
Yaş (yıl)	60.4±9.7	55±8.4
Sigara (%)	62	65
Yatış süresi (gün)	11.5±5.4	
FVC (L)	2.21±1.19	
FEV ₁ (L)	1.37±0.9	
FEV ₁ /FVC (%)	60.9±10.4	
Beyaz küre/mm ³	10 756±4659	

n	İnfluenza A IgM	<i>M. pneumoniae</i> IgM	<i>L. pneumophila</i> IgG	<i>C. pneumoniae</i> IgA	<i>C. pneumoniae</i> IgM	<i>C. pneumoniae</i> IgG*
KOAİ akut atağı	7	3	1	3	6	5
Kontrol	-	-	-	-	-	1
* p>0.05						

başlandı. Tedaviye yanıt balgam miktarında azalma ve renginde açılmaya göre değerlendirildi. Olgu grubunun yaş ortalaması 60.4±9.7 olup 14 kadın ve 25 erkekten oluşmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 55±8.4 idi (11K, 9E). PA akciğer grafilerinde pnömonik infiltrasyonları olanlar ve kronik kor pulmonalesi bulunanlar çalışmaya alınmadı. Olguların hiçbirinde grip aşısı öyküsü yoktu. Her bir olgudan, yatışlarının 1., 15. ve 30. günlerinde olmak üzere toplam üç adet kan örneği alındı. Bu örnekler 3000-5000 devirde 5-10 dakika santrifüj edildikten sonra -70°C'de saklandı. Daha sonra bu serumlarda *M. pneumoniae* IgM (Genzyme Virotech GmbH, Rüsselsheim, Almanya), *Legionella pneumophila* (sero 1-14) IgG (International Immuno-Diagnostics, ABD), *Chlamydia pneumoniae* IgA, IgM ve IgG (Medac, rELISA, Hamburg, Almanya) ve influenza A IgM antikorları ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Ticari kit içindeki protokolda belirtilen değerin üzerinde antikor titrelerinin saptanması pozitif olarak değerlendirildi. İstatistiksel yöntem olarak "Mantel-Haenszel ki-kare" testi kullanıldı; p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan olguların Göğüs Hastalıkları servisinde ortalama yatış süresi 11.5±5.4 gündü. Olgu-

ların ortalama beyaz küre sayısı $10\ 756 \pm 4659/\text{mm}^3$ idi. Sigara içen 24 olgu (%62), sonradan sigarayı bırakan 5 olgu (%13) ve sigara içmeyen 10 olgu (%25) vardı. Olguların ortalama değerleri FVC için 2.21 ± 1.19 L, FEV₁ için 1.37 ± 0.9 L (%52±9.1) ve FEV₁/FVC için 60.9 ± 10.4 'tü (Tablo I). Ortalama yatış süreleri, seropozitif olanlarda 12.2 ± 3.7 gün, seronegatif olanlarda 11.2 ± 6.2 gündü ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan 39 olgunun 25'inde (%64) seroloji testleri pozitif. *M. pneumoniae* IgM 3 olguda (%7.7), *Legionella* IgG 1 olguda (%2.7), influenza A 7 olguda (%18), *C. pneumoniae* 14 olguda (%35.9) (IgA üç, IgM altı ve IgG beş olguda) pozitif. Kontrol grubunda ise sadece bir olguda (%5) *C. pneumoniae* IgG pozitif bulundu (Tablo II). *C. pneumoniae* IgG pozitifliği yönünden kontrol grubu ile KOAH'lı olgular arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Olguların tümüne serolojik çalışmalardan önce ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanmıştı. Tedavi, ortalama olarak olguların hastanede yatış süresi boyunca ve taburcu olduktan 5-7 gün sonrasına kadar devam etti. Tedaviye yanıtın varlığına balgam miktarında azalma ve renginde açılma ile karar verildi. Buna göre *M. pneumoniae* ve *Legionella* pozitif olan olguların tümü ampirik olarak başlanılan ampicilin-sulbaktam tedavisi ile düzelmişti. *C. pneumoniae* pozitif olan olguların dördünde, daha önce başlanılan ampicilin-sulbaktama yanıt olmamasından dolayı tedaviye siprofloksasin eklenmişti. Bu verilere göre, 6'sında daha önceden başlanmış olmak üzere, toplam 10 olguda kinolon grubundan bir antibiyotik (siprofloksasin) kullanılmıştı.

M. pneumoniae IgM antikorlu olguların hastaneye yatışlarını takiben ilk gün alınan serum örneklerinde pozitif saptandı. İnfluenza A IgM antikorları, üçü ilk gün alınan serumlarda, üçü 14. günde alınan serumlarda ve biri de 1., 14. ve 30. gün alınan serumların hepsinde, pozitif olarak bulundu. *C. pneumoniae* IgA 1. gün, IgM 14. gün ve IgG 30. gün alınan serum örneklerinde pozitif. *C. pneumoniae* IgG ve influenza A IgM dışında antikorların tümü 30. gün alınan serum örneklerinde negatif olarak saptandı. Hiçbir olguda birden fazla antikor pozitifliği yoktu.

Sigara öyküsü influenza A pozitif olan olguların %57'sinde, *Chlamydia* pozitif olan olguların ise %65'inde pozitif. *M. pneumoniae* ve *Legionella* pozitif olguların hiçbirinde sigara öyküsü yoktu.

TARTIŞMA

KOAH erişkinlerde mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olup sıklığı ve mortalitesi giderek

artmaktadır [8]. KOAH akut atağında çeşitli etiyolojik faktörler sorumlu tutulmuştur. Önemli bir etiyolojik faktör alt solunum yolları infeksiyonudur. İnfeksiyon haricinde hava kirliliği, akciğer embolisi, konjestif kalp yetersizliği, miyokard iskemisi, üst solunum yolu infeksiyonları akut ataktan sorumlu olabilir [9]. KOAH akut atağı geçirmekte olan olguların balgamından yaklaşık olarak %40-60 oranında bakteriler izole edilmiştir. Bunlar arasında en sık gösterilen üç mikroorganizma *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae*'dir [10]. Bundan dolayı akut atak tedavisinde antibiyotikler ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Antibiyotik tercihi ise KOAH'lı olgularda en sık izole edilen mikroorganizmalara göre yapılmaktadır [11]. KOAH akut atakta antibiyotik kullanımı ülkeden ükeye değişiklik göstermektedir. İngiltere ve Fransa'da oral penisilinler, İspanya'da makrolidler, Almanya'da tetrasiklin, İtalya'da üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmektedir [12]. Ampirik antibiyotik kullanımında, toplumda pürülan ataklara neden olan etkenlerin türlerinin ve sorumluluk derecelerinin belirlenmesi ve bunlara ilişkin direnç durumlarının bilinmesi ucuz ve etkili antibiyotik seçimini kolaylaştırır. Son yıllarda yayınlanan algoritmalarda, atağın şiddetine bağlı olarak β-laktam+β-laktamaz inhibitörü, 2. kuşak makrolidler, 2.-3. kuşak sefalosporinler, yeni kuşak kinolonlar kullanılmaktadır [4].

Seroloji mikroorganizmalar ile oluşan infeksiyonu göstermede geçerli bir yöntem olup KOAH'ta infeksiyonun değerlendirilmesinde yardımcı olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir [3]. Atipik mikroorganizmaların rutin kültürlerde üretilmesi zor olduğundan tanıda serolojinin kullanılması yaygın bir yöntemdir [13].

KOAH akut atağında *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* gibi etkenlerin görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda %1-5 olarak bildirilmiştir. Çok değişik rakamlar verilmesine rağmen, viral infeksiyonların KOAH'lı hastaların akut ataklarının ortalama 1/3'ünden sorumlu bulunduğu, viral etkenlerin atipik mikroorganizmalardan daha sık akut atağa neden olduğu kabul edilmektedir [4,6]. Moğulkoç ve arkadaşları [14] 49 KOAH olgusunun %6'sında *M. pneumoniae* ve %16'sında *C. pneumoniae* bulmuşlardır. Singapur'da yapılan bir çalışmada, 90 KOAH'lı olgunun 31'inde (%34) seroloji pozitif bulunmuştur. Bunlardan 26'sında viral infeksiyon tespit edilmiş, viral infeksiyonların %20'sinde etken olarak influenza A saptanmıştır. *Legionella* ise olguların sadece 5'inde (%5.5) pozitif olarak bulunmuştur

[15]. Beaty ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH akut atağı geçirmekte olan 44 olgunun sadece %5'inde *C. pneumoniae*IgM pozitif bulunmuştur [16]. Bizim çalışmamızda da influenza A serolojik olarak en fazla saptanan mikroorganizma (%18) olurken, *Legionella* olguların %2.7'sinde, *Mycoplasma*%7.6'sında pozitif. *Chlamydia*antikorlarından IgA %7.7, IgM %12.8 ve IgG %5.3 olguda pozitif. Yukarıdaki çalışmalar da göz önüne alındığında, KOAH akut atağında en sık etken viral enfeksiyondur; ikinci sırada *Chlamydia*etkenidir.

Soler ve arkadaşları [17] mekanik ventilasyona gereksinim gösteren şiddetli akut atak ile gelen KOAH'lı olgularda *Chlamydia*enfeksiyonu sıklığını %18 olarak saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise *C. pneumoniae* KOAH'lı olguların %7.8'inde bulunmuştur [18]. *Mycoplasma* enfeksiyonu bu olgularda gösterilememiştir. Aynı çalışmada viral enfeksiyonlar olguların %16'sında akut ataklardan sorumlu tutulmuştur. Bizim çalışmamızda olguların hiçbir mekanik ventilasyona gereksinim göstermemiştir. Serolojik olarak saptanan mikroorganizmalar arasında en sık influenza A etken olarak bulunmuştur. *Mycoplasma*enfeksiyonu, yapılan çalışmalarda KOAH akut ataklarında çok az sıklıkta etken olarak gösterilmiştir [19,20]. Bizim çalışmamızda ise *M. pneumoniae* %7.7 ile 3. sıklıktaydı. Torres ve arkadaşları İspanya'da yaptıkları çok merkezli çalışmada, KOAH'lı olgularda *C. pneumoniae*'yi %12, *Legionella*'yi %9, *M. pneumoniae*'yi %3 sıklıkla bildirmişlerdir [21].

Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda KOAH akut atağı geçiren olgularda Taşbakan ve arkadaşları *C. pneumoniae*'yi %31.4, *M. pneumoniae*'yi %5.7; Karnak ve arkadaşları *C. pneumoniae*IgM'i %39; Işıtmangil ve arkadaşları *C. pneumoniae*'yi %25; Başoğlu ve arkadaşları *C. pneumoniae*'yi %38.5 sıklıkla bildirmişlerdir. [22-25] Ece ve arkadaşları 40 akut ataklı KOAH olgusunda %22.5 oranında *M. pneumoniae*IgM pozitifliği bulmuşlardır [26]. Bizim çalışmamızda *M. pneumoniae* sıklığı %7.7 olarak saptandı. *C. pneumoniae*sıklığı ise IgA, IgM ve IgG antikorlarının tümü düşünöldüğünde (%35.9) yüksekti.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda akut atak ile başvuran KOAH'lı olgularda uygulanan ampirik antibiyotik tedavisinden sonra yapılan serolojik çalışmada viral etkenlerden influenza A en sık, *C. pneumoniae* ikinci sıklıkta bulunmuştur. KOAH akut atağında özellikle *Chlamydia* mikroorganizmalarının düşünölmeli gerektiği kanısındayız.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasına maddi imkan sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu Başkanlığı'na teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Voelkel NF, Tuder R. COPD, exacerbation. Chest 2000; 117 (Suppl 2): 376
2. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1418
3. Fagon JY, Chastre J, Gibert C. Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. In: Derenne JP, Whitelaw WA, Simillowski T; eds. Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Vol:92. New York: Marcel Dekker; 1996; 337
4. Arseven O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında antibiyotik kullanımı ve aşilar. Toraks Derneği Yayınları, Turgut Yayıncılık, İstanbul 2000; 2: 113
5. Sethi S. Management of acute exacerbations of chronic bronchitis. Infect Dis Clin Pract 1998; 7(Suppl): 300
6. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of Chronic Bronchitis. Chest 2000; 117 (Suppl 2): 380
7. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive lung disease. Ann Intern Med 1987; 106 (2): 196-204
8. Postma DS, Siafakas NM. European Respiratory Monograph on chronic obstructive pulmonary disease. Eds: Postma DS, Siafakas NM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph 1998 (vol 3, Monograph 7): 1
9. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: S77-S120
10. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1067
11. Wilson R. The role of infection in COPD. Chest 1998; 113: 242
12. Grossman RF. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbation of COPD. Chest 1998; 113: 249
13. Schelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. Ann Int Med 1996; 124: 585
14. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumonia infection. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:349-53
15. Goh SK, Johan A, Cheong JH, Wang YE. A prospective study of infectious with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis. Ann Acad Med Singapore 1999; 28: 476-80 (Abstract)
16. Beaty CD, Grayston JT, Wang SP, et al. Chlamydia pneumonia, strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1408
17. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(5): 1498
18. Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, et al. Chlamydia pneumonia infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. Chest 1998;114: 969
19. Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS, et al. Infections with viruses and Mycoplasma pneumonia during exacerbations of chronic bronchitis. J Infect Dis 1978; 137: 377
20. Smith CB, Golden C, Kanner R, Renzetti AD. Association of viral and Mycoplasma pneumonia infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am

- Rev Respir Dis 1980; 121: 225
21. Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1456
 22. Taşbakan S, Başoğlu ÖK, Sayiner AA, ve ark. KOAH alevlenmelerinde etken patojenler. Toraks Ulusal Akciğer ve Sağlığı Kongresi, Antalya 2000; P-191
 23. Karnak D, Bengisun S, Beder S, Kayacan O. KOAH akut ekzezerbasyonunda *Chlamydia pneumoniae* infeksiyonu sıklığı. Toraks Ulusal Akciğer ve Sağlığı Kongresi, Antalya 2000; P-188
 24. Işıtmangil G, İlvan A, Çavuşlu Ş, ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının infeksiyona bağlı akut alevlenmelerinde *Chlamydia pneumoniae* antikorları. TÜSAD Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Ortak Kongresi, Antalya 2000: SB-015
 25. Başoğlu ÖK, Sayiner A, Sayiner A, Aydemir Ş. KOAH alevlenmelerinde Amoksisilin-Klavulonik asid ile Klaritromisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Toraks Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, Antalya 2000: TP-287
 26. Ece T, Tutar A, Yılmaz G, Badur S, Arseven O, Kılıçaslan Z, Küçükberber F, Çavdar T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataklarında ve sağlıklı erişkin alt solunum yolu infeksiyonlarında *Mycoplasma pneumoniae*'nin yeri. Solunum 1993; 18: 76-83

Akciğer Tüberkülozu Düşünülen Hastalarda Açlık Mide Suyu ve Bronş Lavajının Tanısal Değeri[#]

Oğuzhan Okutan, Zafer Kartaloğlu, Erol Kılıç, Erkan Bozkanat, Ahmet İlvan

GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

Bu çalışma Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi'nde sunulmuştur.

ÖZET

Bu çalışmada, radyolojik olarak akciğer tüberkülozu düşünülen, ancak balgam yaymada aside dirençli basil (ARB) negatif olan ya da balgam çıkaramayan hastalarda ARB incelemesi için alınan açlık mide suyu (AMS) ve bronş lavajının (BL) tanısal değerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya 168 olgu alındı. Çalışma sonunda 22 olgu, inaktif tüberküloz veya tüberküloz dışı hastalık olarak değerlendirildiğinden çalışma dışı tutuldu. Kalan 146 olgu 3 grupta incelendi. Grup A balgam çıkaramayan ve sadece AMS alınan 49 olgudan oluşuyordu. Grup B balgam yaymasında ARB negatif olan ve sadece BL uygulanan 58 olguydu. Grup C ise balgam çıkaramayan ve AMS yayma negatif olan 39 olguydu. Bu olgulara ayrıca BL uygulandı. Grup A olgularında yayma pozitifliği 30/49 (%61.2), kültür pozitifliği 15/49 (%30.6) idi. Grup B olgularında yayma pozitifliği 30/58 (%51.7), kültür pozitifliği 47/58 (%81.0) idi. Grup C'de BL yayma pozitifliği 6/39 (%15.4), BL kültür pozitifliği 21/39 (%53.8) olup AMS kültür pozitifliği 13/39 (%33.3) idi. Mikrobiyolojik olarak ARB saptanamayan, ancak klinik ve radyolojik olarak tüberküloz şüphesi kuvvetli olan 13 olgu 'tedaviden tanıya' ölçütü ile tüberküloz kabul edildi.

Tüberküloz tanısında ARB kültür pozitifliğinin saptanması gerek tedaviye erken başlanması gerekse dirençli basillerin belirlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle balgam çıkaramayan olgularda AMS, balgam yaymasının ARB açısından negatif olduğu olgularda da BL alınmasının yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar sözcükler: tüberküloz, açlık mide suyu, bronş lavajı

Toraks Dergisi, 2002;3(2):151-155

ABSTRACT

The Diagnostic Value of Gastric and Bronchial Lavage in Suspected Cases of Pulmonary Tuberculosis

We aimed to assess whether acid-fast bacilli (AFB) determination in gastric lavage (GL) and bronchial lavage (BL) contributes to evaluation of cases radiologically suggestive of pulmonary tuberculosis but with negative AFB in sputum or unable to expectorate sputum.

Although 168 cases were enrolled into the study, at the end, 22 cases were excluded because they were evaluated as having inactive tuberculosis or a disease other than tuberculosis. The remaining 146 cases were evaluated in 3 groups. Group A consisted of 49 patients that could not expectorate sputum and in these patients only GL was obtained. In group B, AFB was negative in sputum and only BL was performed in these 58 patients. In group C, there were 39 patients that were unable to expectorate sputum and negative for AFB in GL, additionally BL was performed in these patients. Smear positivity was 30/49 (61.2%) and culture positivity was 15/49 (30.6%) in group A patients. In-group B, smear positivity was 30/58 (51.7%) and culture positivity was 47/58 (81.0%). In-group C, BL smear positivity and culture positivity were 6/39 (15.4%) and 21/39 (53.8%) respectively and GL culture positivity was 13/39 (33.3%). Thirteen cases in whom AFB could not be detected microbiologically but who were strongly suggestive of tuberculosis radiologically, were regarded as tuberculosis according to 'from treatment to diagnosis' criteria. Detection of AFB culture positivity in diagnosis of tuberculosis is important in terms of early initiation of treatment and detection of resistant bacilli. Therefore we suggest that in cases that are unable to expectorate sputum, obtaining GL and in cases with negative sputum smear, performing BL would be helpful.

Key words: tuberculosis, gastric lavage, bronchial lavage

GİRİŞ

Gelişmiş ülkeler tüberküloz problemini tamamen olmasa bile çözümlenmiş gibidirler. Oysa, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde mücadele devam etmektedir. Halen dünyada 1 milyar enfekte kişi bulunmakta, ayrıca her yıl enfeksiyon havuzuna 8 milyon kişi eklenmektedir [1].

Akciğer tüberkülozunda klinik ve radyolojik değerlendirme tanıya büyük oranda yardımcı olsa da esas olan basilin saptanmasıdır. Balgam yaymasında aside dirençli basil (asidorezistan basil; ARB) negatif olan veya balgam çıkaramayan olgularda tanı konulması güçleşmektedir. Ayrıca günümüzde önemli bir sorun olan ilaç direncinin saptanması açısından da basilin üretilmesi gerekmektedir. Bundan dolayı, balgam çıkaramayanlar veya balgamda basil saptanamayanlarda diğer yöntemlerle basilin gösterilmesi önem kazanmaktadır. Basilin saptanması, tüberkülozla karışabilecek diğer hastalıkların ayırıcı tanısı için gereklidir; ayrıca tüberküloz tedavisine erken başlanmasını da sağlayacaktır.

Çalışmamızda, klinik ve radyolojik olarak akciğer tüberkülozu düşünülen, ancak balgam çıkaramayan olgularda açlık mide suyunun (AMS), balgam yayması negatif ya da AMS yayması negatif olan olgularda ise bronş lavajının (BL) basil saptanmasına katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya GATA Çamlica Göğüs Hastalıkları Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2000 ve Ocak 2001 tarihleri arasında radyolojik olarak akciğer tüberkülozu düşünülerek yatırılan 168 olgu alındı.

Olgularımız 3 ana gruba ayrıldı. Grup A ve B'deki olgular rastgele seçilmiş olup, Grup A olguları için balgam çıkaramama ölçütü iken Grup B'de balgam yaymanın negatif olması ölçütü aranmıştır. Grup C ise balgam çıkaramayan ve AMS yayması negatif olan olgulardan oluşuyordu.

- Grup A: Balgam çıkaramayan 49 olgudan sadece bir kez AMS alındı.
- Grup B: Art arda 3 günün sabahı alınan balgamlarda yayma negatif 58 olguda sadece fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile BL uygulaması yapıldı.
- Grup C: Balgam çıkaramayan ve bir kez alınan açlık mide suyu negatif olan 39 olguda FOB ile BL uygulaması yapıldı. Grup C farklı bir olgu grubu olup, Grup A içerisinde AMS yayma sonuçları negatif bulunan olgular bu gruba dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların fizik muayeneleri, rutin hematolojik incelemeleri ve PPD'leri yapıldı. Olguların PA akciğer grafisindeki lezyonlar yaygınlığına göre hafif, orta derecede ilerlemiş ve çok ilerlemiş olarak sınıflan-

dırıldı (Hafif; bir veya iki akciğerdeki dağılık hafif ve orta yoğunluktaki lezyonların toplam alanı bir akciğerin 1/5'ini geçmemiş ve kavitesiz olgular. Orta derecede ilerlemiş; hafif ve orta yoğunluktaki lezyonların toplam alanı bir akciğerin tüm alanını veya koyu yoğunluktaki ve birbiri ile birleşik lezyonların toplam alanı bir akciğerin 1/3'ünü veya kaviterlerin toplam çapı 4 cm'yi geçmemiş lezyonu olan olgular. Çok ilerlemiş; orta dereceden daha fazla lezyonları veya kaviterlerin toplam çapı 4 cm'den büyük olan olgular) [2].

Açlık mide suyunun alınması

Hastalara işlem hakkında bilgi verildi ve izinleri alındı. Bir önceki geceden hastaların oral beslenmeleri kesildi. Sabah yataktan kalkmadan, nazal pasaja lidokain %10'luk pompalı sprey ile lokal anestezi uygulandı. Bu işlemten sonra, nazogastrik sonda ile nazal yoldan alınan 20 ml mide suyu, bekletilmeden yayma ve kültür için laboratuvara gönderildi.

Fiberoptik bronkoskop ile bronş lavajı alınması

Hastalara işlem hakkında bilgi verildi ve izinleri alındı. Birgün önce hastaların gece ağızdan beslenmeleri kesildi. İşlemden 30 dk. önce 1 mg atropin ve 10 mg dizepam İM yoldan yapılarak premedikasyon sağlandı. Daha sonra nazal pasaja ve farenkse lidokain %10'luk pompalı sprey ile lokal anestezi yapıldı. Ayrıca trakeobronşiyal ağacın anestezisi için nebulizatör ile 5 ml %10'luk lidokain uygulandı. Pentax (FB-19TX, Japonya) fiberoptik bronkoskop (FOB) ile nazal pasajdan bronş sistemine girildi. Trakeobronşiyal sistem incelendikten sonra akciğer grafisi veya toraks HRCT ile lezyonun saptandığı bölgeden %0.9'luk NaCl (SF) ile selektif olarak bronş lavajı alındı. Bu işlem sırasında 50 ml SF verildi ve ortalama 20 ml lavaj geri alınmaya çalışıldı. Trakeobronşiyal sisteme girildikten sonra lavaj işlemi esnasında anestezik madde kullanılmadı. Alınan materyal bekletilmeden yayma ve kültür için laboratuvara gönderildi. FOB ile yapılan inceleme esnasında mukozal değişiklikler, endobronşiyal lezyonlar değerlendirildi. Gerekli görülen sahalardan fırçalama ve biyopsi yapıldı. Ancak, bu işlemler çalışma protokolü içinde yer almadığından sonuçlarına ve istatistiksel değerlendirmelerine bu makalede yer verilmedi.

Alınan materyalin hazırlanması

Tüberküloz laboratuvarına gönderilen materyal iki saat içinde %2'lik NaOH ile dekontaminasyon ve nötralizasyon işleminden geçirildikten sonra 3000 devirde 20 dk. süreyle santirifüj edildi. Sediment Ziehl-Neelsen yöntemi ile boyandıktan sonra yaymalar değerlendirildi. Kültür için ayrılan sediment ise BACTEC kültür ortamına ekildi. İlk hafta gün aşırı daha sonra haftalık kontroller ile üremeye bakıldı.

Tablo I. Grupların genel özelliklerine ve tüberkülozun radyolojik yaygınlığına göre dağılımı

Özellik	Grup A (n=49)	Grup B (n=58)	Grup C (n=39)
Yaş (± SS)	24.67±8.10	28.72±12.37	25.71±9.43
Cinsiyet (E/K)	46/3	57/1	39/0
Sigara kullanımı	%59.2 (29 olgu)	%60.3 (35 olgu)	%79.5 (31 olgu)
Ailede Tb	%10.2 (5 olgu)	%13.8 (8 olgu)	%5.2 (2 olgu)
Tüberkülin testi negatif	%6.1 (3 olgu)	%20.6 (12 olgu)	%7.6 (3 olgu)
Radyolojik yaygınlık			
Hafif	%34.7 (17 olgu)	%43.1 (25 olgu)	%59.0 (23 olgu)
Orta	%49.0 (24 olgu)	%43.1 (25 olgu)	%41.0 (16 olgu)
İleri	%16.3 (8 olgu)	%13.8 (8 olgu)	%0 (0 olgu)

Dördüncü hafta sonunda kesin üreme yanıtı belirlendi. NAP (P-nitro- α -acetylamino- β -hydroxypropiofenone) testi ile *M. tuberculosis complex* ürediği saptandı [3].

Çalışmaya alınan hastalarda tüberküloz tanısı için kullanılan kriterler

Akciğer tüberkülozu tanısı, alınan AMS ve BL'lerin yayma ya da kültürlerinde ARB pozitifliğine ya da klinik ve radyolojik bulgulara dayanılarak kondu.

İstatistiksel analiz

Elde edilen sayısal veriler ortalama \pm SS olarak belirlendi. Radyolojik yaygınlık ve basil pozitifliği elde etme oranları arasındaki korelasyon analizleri Pearson's testi ile yapıldı. Yöntemler arasındaki karşılaştırma Student-t testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 168 olgunun 22'si çalışma sonunda inaktif veya tüberküloz dışı hastalık olarak değerlendirildiğinden çalışma dışı tutuldu.

Yüz kırk altı olgunun yaş ortalaması 26.56 ± 10.42 (19-71) idi. Olguların 95'i (%65.1) sigara içiyordu. Ailesinde tüberküloz öyküsü bulunan olgu sayısı 15'ti (%10.3). Tüberkülin testi endürasyon çapının 0-32 mm (13.9 ± 7.4) olduğu belirlendi. On sekiz olguda (%12.3) tüberkülin testi negatifti. Radyolojik incelemede, lezyonların %55.5'inin orta ve ileri derecede yaygın olduğu gözlemlendi (Tablo I).

Çalışma gruplarının sonuçları aşağıda verilmektedir:

Grup A (n=49) olgularında AMS'den ARB yayması %61.2 (30/49), kültür %30.6 (15/49) oranında pozitif bulundu.

Grup B'de (n=58) BL'den ARB yayma %51.7 (30/58), kültür %81.0 (47/58) oranında pozitif olarak saptandı. Bu

Tablo II. Radyolojik yaygınlık ve bakteriyolojik inceleme sonuçları arasındaki ilişki

ARB inceleme	Radyolojik yaygınlıkla korelasyonu	
	r	P
AMS Yayma	0.380	0.0001
AMS Kültürü	0.287	0.007
BL Yayma	0.262	0.009
BL Kültürü	-0.034	0.7

AMS: Açlık mide suyu, BL: Bronş lavajı

grupta, 24 olgunun balgam kültür sonuçları sonradan pozitif olarak geldi.

Grup C'de (n=39) ise tüm olgular AMS yayması negatif olgular olup AMS ARB kültürü %33.3'ünde (13/39) pozitif olarak saptanmıştır. BL yaymasında %15.4 (6/39), kültüründe ise %53.8 oranında (21/39) ARB pozitifliği elde edilmiştir.

Tüberküloz şüphesi klinik ve radyolojik olarak kuvvetli olan, ancak AMS ve/veya BL ile mikrobiyolojik olarak ARB saptanamayan 13 olgu (%9.1) 'tedaviden tanıya' ölçütüyle tüberküloz kabul edildi. Bu olguların 4'ü grup A'da, 4'ü grup B'de ve 5'i grup C'de bulunuyordu.

Olguların basil pozitifliğiyle radyolojik bulguları karşılaştırıldı. Radyolojik yaygınlık AMS yayması ve kültürü pozitifliği ve BL yayması pozitifliğiyle anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterirken BL kültürü pozitifliği ile korelasyon göstermedi (Tablo II). Ayrıca, hastaların tüberkülin testi ile AMS veya BL yayma ya da kültürlerinin pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu. Yöntem olarak AMS ve BL'yi basil elde etme bakımından karşılaştırdığımızda, yayma pozitifliği iki grup arasında anlamlı fark göstermezken ($t=0.98$, $p>0.05$), kültür pozitiflik oranları arasında, bronş lavajı lehine anlamlı fark vardı ($t=5.25$, $p<0.01$).

TARTIŞMA

Günümüzde akciğer tüberkülozu düşünülen, balgamda basil negatif veya balgam çıkaramayan olgularda tanı ve tedavide sorunlar yaşanmaktadır. Bu hastalarda, özellikle tanı konulmasında gecikme olmaktadır.

Akciğer tüberkülozlu bir olgu tanı konuluncaya kadar, gelişmiş ülkelerde 2-3, gelişmekte olan ülkelerde ise 3-5 kişiyi enfekte etmektedir [4]. Kliniğimizde yapılan bir araştırmada, akciğer tüberkülozunun tanısındaki toplam gecikme ortalama 26.3 ± 18.4 (2-78) gün olarak saptanmıştır [5]. Tüberkülozlu hastaların tedavisine geç başlanması hastalığın ilerlemesine de yol açmaktadır. Yüz olguluk bir araştırmada, olguların %95.4'ünde tanı konulduğunda hastalığın orta ve ileri derecede radyolojik bulgularının mevcut olduğu bildi-

Tablo III. AMS'de ARB incelemesi sonuçlarının literatür bulgularıyla karşılaştırılması		
Araştırmacı	AMS yayması pozitif	AMS kültürü pozitif
Norrman (12)	Veri yok	%11.6
Abadco (13)*	%0	%50
Rizvi (14)	%80	%30
Somu (15)*	Veri yok	%32
Singh (16)*	Veri yok	%17.2
Kohno (17)	Veri yok	%29.4
Saka (18)	%36	%37.5
Bizim çalışmamız	%61.2	%30.6
* Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalar		

rilmiştir [6]. Çalışmamızda, radyolojik yaygınlık ile basil elde etme arasında anlamlı korelasyon olduğunu gözlemledik. Bu nedenle, akciğer grafisinde yaygın lezyonlar bulunan olgularda basili saptamak için elimizde bulunan tüm yöntemleri kullanmak gerekmektedir.

Ülkemiz gibi tüberküloz prevalansının ve ilaç direncinin yüksek olduğu toplumlarda tüberküloz basilin saptanması, tanının doğru konulmasının yanı sıra, ilaca karşı direnç durumunun değerlendirilmesi açısından da önemlidir [7].

Yayma negatif akciğer tüberkülozu, klinisyeni, tanı koyma ve tedaviyi planlamada çeşitli güçlüklerle karşı karşıya bırakır. Hastaların tüberkülozunun aktif olmaması ya da klinik tablosunun başka bir hastalığa bağlı olması durumunda bu hastalara uygulanan ampirik tedavi gereksiz tedavi uygulamasına yol açabilir. Etkenin izole edilememesi günümüzde gittikçe artan direnç paternlerinin ortaya çıkarılmaması anlamına da gelmektedir.

Balgamda ARB negatif bulunan veya balgam çıkaramayan hastalarda, AMS ve BL'de ARB araştırılmasına yönelik pek çok çalışma vardır. FOB ile alınan lavaj, fırçalama ve biyopsinin tanıyı hızlandıracağı belirtilmektedir [8-10]. Açlık mide suyunun özellikle balgamını yutan çocuk ve düşükün hastalarda alınması önerilmektedir [11]. Ancak, balgam çıkaramayan erişkin hastalarda da AMS'nin bronkoskopik incelemelerden önce yapılması gerektiğini düşünürüz.

Genel olarak, AMS kültürü sonuçlarının pozitiflik oranı yayma sonuçlarına göre daha düşük bulunmaktadır. Bizim sonuçlarımız, literatürden elde ettiğimiz AMS sonuçları ile farklılıklar göstermektedir (Tablo III) [12-18]. Hastadan alınan AMS'nin laboratuvar incelemesinin 4 saat içinde yapılması ya da pH 7.0 olacak şekilde nötralizasyon işleminden geçirilerek buzdolabında saklanması gerekmektedir. Bu aşamadaki aksaklıklar kültürde basilin üremesi üze-

Tablo IV. BL veya BAL'da ARB incelemesi sonuçlarının literatür bulgularıyla karşılaştırılması		
Araştırmacı	BL yayması pozitif	BL kültürü pozitif
Fuji (10)	%34	%88
Norrman (12)	Veri yok	%20.9
Abadco (13)*	%0	%10
Rizvi (14)	%90	%70
Somu (15)*	Veri yok	%12
Kohno (17)	%23.9	%84.8
Baughman (19)	%68	%92
Danek (20)	%24	%63
Russel (21)	%12	%96
Chawla (22)	%24	%40
Mohan (23)	%26	%44
Bizim çalışmamız	%51.7	%81
* Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalar		

rine olumsuz yönde etki edebilmektedir. Çalışmamızda kültür pozitifliği oranının düşük bulunmasının laboratuvar ortamında meydana gelen aksaklıklardan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Öte yandan, AMS yaymasında pozitiflik oranının yüksek olmasında atipik mikobakterilerin etkili olabileceği bildirilmiştir [8]. Çalışmamızda AMS incelenen toplam 88 olgunun 30'unda yayma, 28'inde kültür sonuçları pozitif. Bu olgulardan sadece 7'sinde yayma pozitif, kültür negatif olmasına karşın klinik ve radyolojik olarak tüberküloz olduğu düşünülen bu olgularda tedavi sonrası iyileşme sağlandı. Öte yandan, 26 olguda AMS yayması negatif iken kültür pozitif olarak bulundu. Bu nedenle, AMS'nin hastanın klinik ve radyolojik özellikleri göz önüne alınarak yorumlanması daha doğru olacaktır.

Norrman [12] BAL'da kültür pozitifliğinin AMS'den daha yüksek olduğunu bildirmiş, Abadco [13] ise AMS'de kültür pozitifliğini daha yüksek bularak AMS'nin BAL'dan daha üstün olduğunu savunmuştur. Bizim çalışmamızda BL kültür pozitifliği AMS kültür pozitifliğinden daha yüksek saptanmıştır. Bunda AMS'nin biyokimyasal özelliklerinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu iki yöntemi, materyalin alınma yeri ve içeriği bakımından özdeş olmadıklarından birebir karşılaştırmanın çok doğru olmadığı da düşünülmektedir.

Tüberküloz basilin saptanmasına yönelik BL veya BAL çalışmaları arasında da farklılıklar bulunmaktadır (Tablo IV) [10,12-17,19-23]. BL veya BAL işlemi sırasında kullanılan lidokainin antibakteriyel etkisi olabileceği belirtilmektedir [21,24]. Çalışmamızda toplam 97 olguya (grup B

ve C) BL uygulanmıştır. Bu olgularda yayma pozitiflik oranı 36/97 (%37.1) ve kültür pozitiflik oranı 68/97 (%70.1) olarak bulunmuştur. Bronş lavajı uygulaması sırasında mümkün olduğunca lidokain verilmemeye çalışılmış ve bu nedenle kültür oranı oldukça yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, tüberküloz düşünülen olgularda açlık mide suyu ve bronş lavajının basil saptanmasına katkısı yadsınamayacak düzeydedir. Bundan dolayı, tüberküloz basiliinin elde edilmesi açısından, balgam çıkaramayan olgularda uygun şekilde açlık mide suyunun, balgam yayması negatif veya açlık mide suyu yayması negatif olgularda da bronş lavajının alınması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Sudre P, Ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: A Global overview of the situation today. Bull WHO 1992; 70: 149-59.
2. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Crofton & Douglas's Respiratory Diseases 4th ed. Chicago, Illinois: Oxford Blackwell Scientific Publications 1989: 409-10.
3. Nolte FS, Metchock B. Mycobacterium. Murray PR, eds. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press, 1995: 400-37.
4. Grange JM. Mycobacterial diseases in the world: Yesterday, today and tomorrow. In: Radlidge C, Stanford J, Grange JM; eds. The Biology of the Mycobacteria (Vol. 3). London: Academic Press; 1989: 3-36.
5. Okutan O, Kartaloglu Z, Cerrahoğlu K, ve ark. Time to beginning therapy and affecting factors in Turkish Soldiers with pulmonary tuberculosis: An analysis of a Turkish Military Chest Diseases Hospital. The Internet Journal of Pulmonary Medicine 2001; 2: 1-6. URL: <http://www.ispub.com/journals/IJPM/Vol2N1/tbc.html>
6. Hooi LN Case finding for pumonary tuberculosis in Penang. Med-J-Malaysia. 1994; 49: 223-30.
7. Tahaoglu K, Kızgın O, Karagoz T, ve ark. High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. Tuber Lung Dis. 1994; 75: 324-8.
8. Lloyd NF. Mycobacterium Tuberculosis. In: Bone RC; ed. Pulmonary and Critical Care Medicine. St. Louis: Mosby-Year Book Inc; 1993: part K 21-2.
9. Willox PA, Benator SR, Patgier PD. Use of bronchoscope in diagnose of sputum-negative pulmonary tuberculosis. Thorax. 1982; 37: 598-601.
10. Fujii H, Ishihara J, Fukara A, et al. Early diagnosis of tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. Tuber Lung Dis. 1972; 73: 167-9.
11. Rossman MD, Oner-Eyuboglu AF. Clinical presentation and treatment of tuberculosis. In: Fishman AP ed. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1998: 2486-7.
12. Norrman E, Keistinen T, Uddenfeldt M, et al Bronchoalveolar lavage is better than gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Scad J Infect Dis. 1988; 20: 77-80.
13. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 1992; 11: 735-8.
14. Rizvi N, Rao NA, Hussain M. Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4: 147-51.
15. Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. Tuber Lung Dis. 1995; 76: 295-9.
16. Singh M, Moosa NV, Kumar L, Sharma M. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. Indian Pediatr. 2000; 37: 947-51.
17. Kohno S. Diagnostic value of bronchoscopy in diagnosis of pulmonary tuberculosis: bronchial aspirate, bronchial washing and transbronchial lung biopsy (abstr). Kekkaku. 1990; 65: 33-6.
18. Saka D, Çalışır HC, Öğretensoy M. The place gastric lavage in diagnosis of pulmonary tuberculosis. ERS 8th Annual Congress 19-23 September 1998; Geneva, Switzerland, P: 1489.
19. Baughnam RP, Dohn MN, Loudon RG, Frame PT. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. Chest. 1991; 99: 92-7.
20. Danek SJ, Bower JS. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by flexible fiberoptic bronchoscopy. Am Rev Respir Dis. 1979; 119: 677-9.
21. Russel MD, Torrington KG, Tenholder MF. A ten-year experience with fiberoptic bronchoscopy for mycobacterial isolation. Am Rev Respir Dis. 1986; 133: 1069-71.
22. Chawla R, Pant K, Jaggi OP, et al. Fiberoptic bronchoscopy in smear-negative pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 1988; 1: 804-6.
23. Mohan A, Pande JN, Sharma SK, et al. Bronchoalveolar lavage in pulmonary tuberculosis: a decision analysis approach. QJM. 1995; 88: 269-76.
24. Schmidt RM Rosenkranz HS. Antimicrobial activity of local anesthetics: Lidocaine and procaine. J Infect Dis. 1970; 121: 597-607

Nüks ve Tedaviye Ara Verip Dönen Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Yeniden Tedavi Rejimi Sonuçları

Onur Fevzi Erer, Ali Kömürçüoğlu, Mıhrıcan Bilgin, Gültekin Tibet, Serir Aktoğu

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Önceden akciğer tüberkülozu (TB) nedeniyle tedavi görmüş, ancak yeniden tedavi gerektiren, nüks veya tedaviye ara verip dönen (AVD) HIV seronegatif 65 olguda, majör TB ilaçları ile 'yeniden tedavi' protokolünün ülkemiz koşullarında etkinliği araştırıldı. Çalışmaya alınan olguların 43'ü (%66.2) AVD, 22'si (%33.8) nüks olarak değerlendirildi. Tedavi rejimi olarak 2 ay izoniasid (H) +rifampisin (R)+ morfozinamid (Z)+ etambutol (E)+ streptomisin (S), 1 ay HRZE, 5 ay HRE uygulandı. 63 olguya başlangıçta ilaç duyarlılık testleri yapıldı. 37 olgu (%58.7) tüm ilaçlara duyarlı bulunurken 26 olguda (%41.3) çeşitli direnç paternleri saptandı. İlaç duyarlılık test sonuçlarına göre tedavi rejimi değişikliği yapılmadı. 52 hastada değerlendirilen kümülatif bakteriyolojik konversiyon oranları 1. ayda %44.2, 2. ayda %86.5, 3. ayda %98'di. Duyarlı (DU) ve dirençli (Dİ) olgular arasında bakteriyolojik konversiyon oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Dİ olguların, nüks ve AVD gruplarına dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla %28.5, %52.4 p>0.05). Tedavi sonuçlarına göre kür 22 olguda (%33.8), tedavi tamamlama 17 olguda (%26.1), tedavi terki 20 olguda (%30.8), tedavi başarısızlığı 2 olguda (%3.1), ölüm 4 olguda (%6.2) saptandı. Nüks ile AVD olgu gruplarının tedaviyi terk oranları sırasıyla %13.6 ve %39.5'ti (p=0.06). Nüks ve AVD olgularının toplam tedavi başarısı sırasıyla %81.8 ve %48.8'di (p=0.02). DU olgular ile Dİ olgular arasında, tedavi sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Sonuç olarak, ülkemiz koşullarında majör TB ilaçları ile uygulanan 'yeniden tedavi' rejiminin bakteriyolojik izleme ve kür oranının düşük, buna karşılık, tedaviyi terk oranının yüksek olduğu görülmektedir. Nüks ve AVD olgular gibi daha fazla özellik gösteren olguların tedavisinde öncelikle hasta uyumunun sağlanması, bakteriyolojik izleme ve standart tedavi protokolleri uygulanmasıyla tedavi başarısı artırılabilir.

Anahtar sözcükler: nüks, ara verip dönen, tüberküloz, yeniden tedavi rejimi

Toraks Dergisi, 2002;3(2):156-160

ABSTRACT

The Results of Retreatment Regimen in Pulmonary Tuberculosis Cases With Relapse and Treatment After Interruption

The effectiveness of retreatment regimen with major antituberculosis drugs was searched in our country's conditions in 65 HIV sero-negative cases who had been treated for pulmonary tuberculosis earlier and had to be re-treated. Forty three cases (66.2%) had treatment after interruption (TAI) and 33.8% (n=22) of the cases had relapses. A treatment regimen consisted of 2 months of HRZES, 1 month of HRZE, 5 months of HRE. Initial drug susceptibility tests were performed in 63 cases. 37 cases (58.7%) had no resistance though 26 (41.3%) cases had different resistance patterns. The regimen was not changed according to the results of drug susceptibility tests. Cumulative bacteriologic conversion rates in 52 cases were 44.2%, 86.5% and 98% in the first, second and third months respectively. There were no differences in bacteriologic conversion rates between susceptible and resistant cases. There were no statistical differences in the ratio of resistant cases between TAI and relapse groups (28.5% and 52.4% respectively; p>0.05). The results of the retreatment regimen were: cure in 22 cases (33.8%), completed treatment in 17 cases (26.1%), drop-out in 20 cases (30.8%), treatment failure in 2 cases (3.1%), and death in 4 cases (6.2%). Drop-outs were 13.6% in relapse cases and 39.5% in TAI cases (p=0.06). The treatment success was 81.8% in relapse cases and 48.8% in TAI cases (p=0.02). In conclusion, bacteriologic follow up and cure ratios were low whereas drop-out ratio was high with retreatment regimen in our country conditions. Treatment success can be increased in relapse and TAI cases if patient compliance and bacteriologic follow up can be achieved with standard treatment regimens.

Key words: relapse, treatment after interruption, tuberculosis, retreatment

GİRİŞ

Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ünün *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu enfeksiyon havuzu yılda yaklaşık olarak 8-10 milyon yeni vaka ya neden olmaktadır. Gelişmekte olan tüm ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de tüberküloz (TB) önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Özellikle TB kontrol programları yetersiz olan ülkelerde, yeni olguların dışında nüks ve tedaviye ara veren olguların tedavisi de önemli bir sorun oluşturmaktadır. Ülkemizde, verem savaşı dispanserleri (VSD) tarafından yapılan çalışmalarda eski TB hastalarının oranı %13-16 olarak bildirilmektedir [1,2]. Bu olgulardaki basiller tüm ilaçlara duyarlı, izoniyazide dirençli, rifampisine duyarlı, ya da en azından izoniyazid ve rifampisine dirençli olabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilk kemoterapi rejiminden sonra tüm ilaçlara duyarlı basil çıkaranların oranının genellikle diğer iki gruptan fazla olduğunu ve bu nedenle, daha önce kullanılmış olan majör antitüberküloz ilaçlarla 8 aylık yeniden tedavi rejimi uygulamasının bu olguların çoğunda başarı sağlayabileceğini belirtmektedir [3]. Ülkemizde de, Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı'nın hazırladığı tüberküloz tanı ve tedavi rehberinde nüks ve tedaviye ara verip dönen (AVD) TB olgularında DSÖ'nün belirttiği yeniden tedavi rejiminin uygulanması önerilmektedir [4].

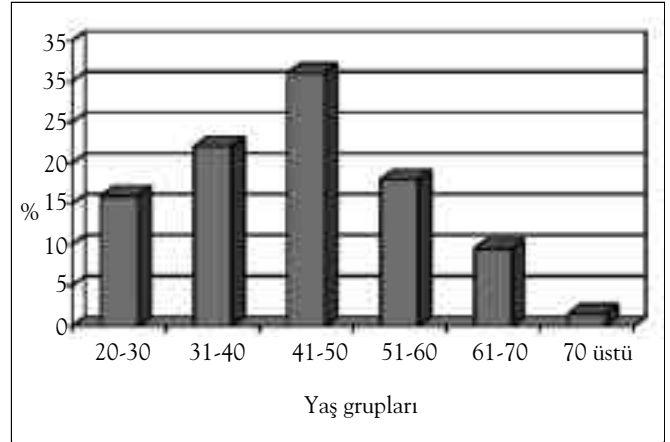
Bu çalışmanın amacı, DSÖ'nün ve Verem Savaşı Daire Başkanlığı'nın önerdiği olgu tanımlarına göre nüks ve AVD aktif akciğer TB'li olgularda uygulanan 'yeniden tedavi rejimi'nin ülkemiz koşullarındaki sonuçlarını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1998-Temmuz 2000 tarihleri arasında hastanemizde yatarak tedavi gören nüks ve ara verip dönen (AVD) aktif akciğer tüberkülozlu 65 olgu çalışmaya alındı.

Olgular DSÖ'nün kriterlerine göre tanımlandı. Nüks olgu, daha önceden TB tanısı ile tedaviye alınmış ve başarı ile tedavi edilmiş, yayma pozitif hasta; AVD olgu ise, tedavisine 2 ay veya daha fazla ara veren, yayma pozitif olgu olarak tanımlandı.

Olguların tedavileri, en azından başlangıç evresini hastanede geçirecek şekilde 2 ay izoniyazid (H), rifampisin (R), morfozinamid (Z), etambutol (E), streptomisin (S)/1 ay HRZE/5 ay HRE olarak planlandı. İlaç dozları, H 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg), R 10 mg/kg/gün (maksimum 600 mg), Z 40 mg/kg/gün (maksimum 3000 mg), E 15 mg/kg/gün (maksimum 1500 mg), S 15 mg/kg/gün (maksimum 1000 mg) olacak şekilde düzenlendi. Tüm olgular, hastanede yattıkları süre içerisinde aylık bakteriyolojik, radyolojik ve rutin laboratuvar testleri ile değerlendirildi. İlaçlara bağlı majör yan etkiler, hastaların yakınmaları dikkate alın-



Şekil 1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı.

rak, gerekli incelemelerle değerlendirildi. Hepatotoksisite için, karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) normalin 5 katı artış, total bilirubin düzeyinin 1.5 mg/dL olması ya da hepatotoksisite semptomlarının varlığıyla beraber KCFT değerlerinin yüksekliği gözönüne alındı. Bu ölçütlerden herhangi birinin varlığında antitüberküloz ilaçların tamamı kesildi. İlaçların tümüne, KCFT değerleri normale döndükten sonra aynı dozlarda tekrar başlandı. Ototoksisitenin tespiti için, hastanın yakınmalarıyla beraber odiyometrik değerlendirme ve kulak-burun-boğaz uzmanınca yapılmış konsültasyon sonuçları göz önüne alındı; gerekli görülen olgularda tedaviden S çıkarıldı.

Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında balgamda aside dirençli basil (ARB) bakısı homojenizasyon konsantrasyon yöntemiyle yapıldı. Kültür ortamı olarak Lowenstein-Jensen besiyeri, ilaç duyarlılık testlerinde absolu konsantrasyon yöntemi kullanıldı. İlaç direnç sonuçlarına göre tedavide değişiklik yapılmadı ve dispanserlere değişiklik önerisinde bulunulmadı.

Hastalar, taburcu edildikten sonra belirtilen tedavi rejimine uyulması önerisiyle, bölge VSD'lerine izlem ve tedavilerini yaptırmak üzere yönlendirildi. Olguların hastaneden taburcu olduktan sonraki izlem ve tedavi bilgileri bağlı buldukları VSD'lerinden alındı.

Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi DSÖ'nün tanımlarına göre yapıldı.

Kür: Yayma pozitif hastada, biri tedavinin idame fazında diğeri tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere, en az iki kez mikroskopiyile balgam negatifliğinin gösterilmesidir.

Tedavi tamamlama: Yayma pozitif hastada, TB tedavisi sonunda balgam incelemesi yapılmadığı halde, klinik ve radyolojik bulgular başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır.

Tedavi başarısızlığı: Tedavinin 5. ya da 6. ayında balgam yayma pozitifliğinin saptanmasıdır.

Tablo I. Olguların ilaç duyarlılık sonuçlarına göre dağılımı						
	Nüks		AVD		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Duyarlı	15	71.5	22	47.6	37	58.7
Dirençli	6	28.5	20	52.4	26	41.3
H	-	-	2	4.7	2	3.1
R	-	-	3	7.1	3	4.7
E	-	-	1	2.3	1	1.5
S	2	9.5	2	4.7	4	6.3
R+E	1	4.7	-	-	1	1.5
R+S	-	-	1	2.3	1	1.5
H+E	-	-	1	2.3	1	1.5
H+S	-	-	1	2.3	1	1.5
E+S	2	9.5	1	2.3	3	4.7
R+E+S	-	-	2	4.7	2	3.1
ÇİD	1	4.7	6	14.2	7	11.1

(ÇİD: Çok ilaca dirençli)

Tedavi terki: Tedavisi sırasında bir hastanın 2 ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarını almamasıdır.

Ölüm: Tedavi sırasında bir TB hastasının ölmesidir.

Tedavi başarısı kavramı ise, hem kür hem de tedavi tamamlamayı içerecek şekilde kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for Social Science version 7.5) programı ile yapıldı. İstatistiksel incelemelerde Fisher testi, ki-kare testi kullanılmıştır. Alfa değeri 0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

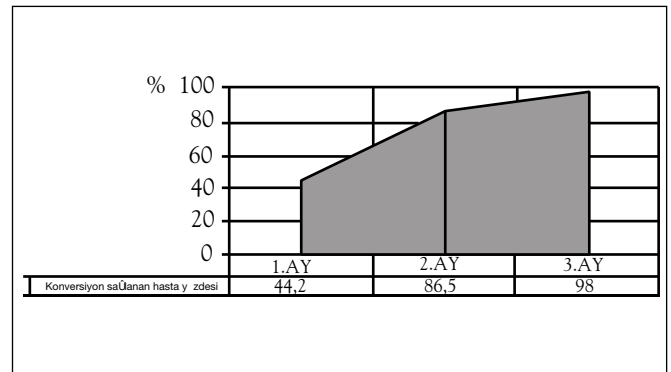
Çalışmaya, 51'i erkek, 14'ü kadın toplam 65 olgu alındı. Tüm olgular HIV seronegatif. Olguların yaş ortalaması 44±12 idi (min. 20, maks. 77) (Şekil 1). Olguların 22'si (%33.8) nüks, 43'ü (%66.2) AVD olarak tanımlandı.

Olguların hastanede ortalama yatış süresi 64±37 gündü.

48 olgu (%73.8) taburcu edildi, 15 olgu (%23) hastanede tedavileri devam ederken kendi isteği ile taburcu edildi, 2 hasta hastanede yatarken yaşamını yitirdi. Hastaneden çıkışı yapılan 63 olgunun 56'sı (%88.9) VSD'ye başvurdu. 7 olgu ise (%11.1) VSD'ye başvurmadı. VSD'ye başvuru süresi incelendiğinde, olguların %75'inin (n=42) ilk 4 gün içinde VSD'ye başvurmuş olduğu ve ortalama başvuru süresinin 10 gün olduğu görüldü.

Olgular tedavinin majör yan etkileri açısından incelendiğinde, 3 olguda (%4.6) hepatotoksisite, 2 olguda (%3) ototoksisite geliştiği saptandı.

Olguların tamamı göz önüne alındığında, ilk hastalıktan sonra geçen ortalama süre 8.3±8.7 yıldır. AVD olgularının daha önce aldığı tedavilerin sayısı incelendiğinde, 15 olguya



Şekil 2. Aylara göre balgam konversiyon oranları (n=52).

(%34.9) 1 kez, 14 olguya (%32.5) 2 kez, 14 olguya (%32.5) ise 3–5 kez antitüberküloz tedavi başlandığı saptandı.

63 olguya (21 nüks, 42 AVD olgu) başlangıçta ilaç duyarlılık testleri yapıldı. Olguların 37'si (%58.7) tüm ilaçlara duyarlı (DU) iken, 26 olguda (%41.3) çeşitli direnç (Dİ) paternleri saptandı (Tablo I). Dİ olguların nüks ve AVD gruplarına dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla %28.5, %52.4; p>0.05). Bakteriyolojik izlemeleri yapılabilen 52 olgunun aylara göre kümülatif balgam konversiyon oranları 1. ayda %44.2, 2. ayda %86.5 ve 3. ayda %98 olarak saptandı (Şekil 2). DU ve Dİ olgularının balgam konversiyon oranları (sırasıyla 1. ayda %34.4-%56.5, 2. ayda %93.1-%78.2, 3. ayda %100-%95.6) arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Tüm olguların tedavi sonuçları incelendiğinde, kürün %33.8, tedaviyi tamamlamanın %26.1, tedavi başarısının %59.9, tedavi terkinin %30.8, tedavi başarısızlığının %3.1 ve ölümün %6.2 oranlarında saptandığı görülmektedir (Tablo II). Nüks ve AVD olgularının tedavi terk oranları sırasıyla %13.6 ve %39.5'ti (p=0.06). Tedavi başarısı ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla %81.8 ve %48.8; p=0.02). Hepatotoksisite gelişen olguların tümü (1 nüks, 2 AVD) tedaviyi tamamlamıştır. Ototoksisite gelişmesi nedeniyle S kesilmiş olan 2 olgudan biri kür (nüks olgu) diğeri ise tedavi terki (AVD olgu) olarak değerlendirildi. DU ve Dİ olguların tedavi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çok ilaca dirençli (ÇİD; en az H ve R direnci olanlar) olan olgular ile en az R direnci olan (R+; R veya R ile birlikte H harici başka bir ilaç direnci olanlar) olguların tedavi sonuçları Tablo III'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Türkiye genelinde 1997 resmi verilerine göre TB olgularının %60'ının 15-44 yaş grubunda olduğu bildirilmiştir (5). Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması ise 44±12 yıldır. Bu durum olgularımızın yeni tespit hasta olmayıp, ilk hastalıklarının

Tablo II. Tedavi sonuçları

	Duyarlı (n=37)		Dirençli (n=26)		Nüks (n=22)		AVD (n=43)		Toplam (n=65)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kür	16	43.2	6	23.1	9	40.9	13	30.2	22	33.8
Tedavi tamamlama	9	24.3	8	30.8	9	40.9	8	18.6	17	26.1
Tedavi başarısı	25	67.5	14	53.8	18*	81.8*	21*	48.8*	39	59.9
Tedavi terki	11	29.7	7	26.9	3**	13.6**	17**	39.5**	20	30.8
Tedavi başarısızlığı	-	-	2	7.6	-	-	2	4.6	2	3.1
Ölüm	1	2.7	3	11.5	1	4.5	3	6.9	4	6.2

(* p=0.02 , ** p=0.06)

Tablo III. ÇİD ve en az R direnci (R+) olan olguların tedavi sonuçlarına göre dağılımı

		Kür	Tedavi tamamlama	Tedavi terki	Tedavi başarısızlığı	Ölüm
R+ (n=7)	Nüks	1	-	-	-	-
	AVD	2	2	1	-	1
ÇİD (n=7)	Nüks	-	1	-	-	-
	AVD	1	2	2	1	-

üzerinden ortalama 8.3±8.7 yıl geçmiş nüks ve AVD olgular olmasına bağlıdır.

Çalışmamızda olguların hepsinde bakteriyolojik tanı ile tedaviye başlanmıştır. Bakteriyolojik izlem yapılabilen 52 olguda 1. ayda %44.2, 2. ayda %86.5, 3. ayda %98 balgam konversiyonu sağlanmıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada yeniden tedavi rejimi uygulanmış hastalarda 2 ayda balgam konversiyon oranı %75, 3. ayda %83 bulunmuştur [6]. Bu konuyla ilgili olarak Çalışır ve arkadaşlarının nüks olgularıyla yaptıkları bir çalışmada 2. ayda %93.3, 3. ayda ise %100 balgam konversiyonu sağlandığı bildirilmiştir [7]. Aynı çalışmada ve Mitchison ve arkadaşlarının [8] yaptığı çalışmada tedaviye yanıt dirençlilik açısından değerlendirildiğinde, bizim sonuçlarımızla benzer olarak, DU ve Dİ olgular arasında, balgam konversiyon oranları bakımından fark saptanmamıştır. Bu durum, başlangıç *in vitro* ilaç duyarlılık testlerine göre tedavi rejiminde değişikliğe gidilmeden, tedavinin bakteriyolojik izlem ile yönlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Tüberkülozda ilaç direnci sorunu, tedavi başarısının önündeki engellerden birisidir. Uygun olmayan ve yetersiz TB tedavisi tedavi başarısızlığı ve ilaç direnç gelişiminin ana sebebi olarak belirtilmektedir. Ülkemizde direnç oranlarıyla ilgili yapılmış çalışmalarda direnç oranları farklılık göstermekle beraber yüksek düzeylerde olduğu söylenebilir. Uçan'ın yaptığı bir derlemede 1953-94 yılları verileri değerlendirildiğinde, birincil ilaç direncinin %25.3, ikincil ilaç direncinin %46.9 sıklıkla görüldüğü ve tüm ilaçlara duyarlı olan suş oranının ise %53.5 olduğu belirtilmektedir [9]. Özkara ve arkadaşları yap-

tıkları çalışmada, daha önceden TB tedavisi görmüş hastalar arasında %39.5 direnç oranı saptanmışken tedavi görmeyenlerde bu oranı %13.9 olarak bildirmişlerdir [10]. Sevim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AVD olgularında %74.6, nüks olgularında %41.4 oranında ilaç direnci saptanmıştır [11]. Çalışmamızda, yeniden tedavi rejimine başlanmadan önce yapılan ilaç duyarlılık sonuçlarına bakıldığında toplam direnç oranının %41.3 olduğu görüldü. Bu sonuç ülkemizde yapılan çalışmalarda bildirilen edinilmiş direnç oranları ile benzerlik göstermektedir. Çalışma grubumuzdaki nüks ve AVD olguları

ayrı ayrı değerlendirildiğinde, direnç oranlarının nüks olgularında %28.5, AVD olgularında ise %52.4 olduğu görülmektedir (p=0.24). AVD olgularının önceden tedavi alma sıklığının 1 ile 5 arasında değişmesi direnç gelişmesi açısından önemli bir faktör olarak değerlendirilebilir. Ancak ilaçlara duyarlı TB nedeniyle tedavi görmüş olan bir kişinin yıllar içerisinde dirençli bir basille yeniden enfekte olabileceği bilinmektedir. Daha önceden TB tedavisi kullanmış olmak ya da tedaviyi düzensiz kullanmak ÇİD TB gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür. AVD olgularımızın %14.2'sinde, nüks olgularımızın %4.7'sinde ÇİD TB ile uyumlu ilaç duyarlılık sonuçları mevcuttur (p=0.11). Tedavi başarısını etkileyen faktörler içerisinde ilaç direncinin (özellikle ÇİD ve R direnci) önemli yer tuttuğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [11,12]. Çalışmamızda tüm ilaçlara duyarlı olan olgularda tedavi başarısı %67.5, dirençli olgularda ise %53.8'dir (p=0.15). ÇİD ve R+ olgularımız incelendiğinde, toplam 14 olgudan 9'unda tedavi başarısı, 1'inde tedavi başarısızlığı, 1'inde ölüm ve 3'ünde tedavi terki saptanmıştır. Tedavi başarısızlığı olan diğer olgumuzda ise sadece S direnci mevcuttur. Hastaların 2'si (bunlardan birinde R direnci mevcuttu) hastanede yatarken yaygın lezyonların olması ve eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle solunum yetmezliği sonucunda yaşamını yitirmiştir. Diğer 2 olgu ise VSD izlemindeyken miyokard enfarktüsü nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Tedavi başarısızlığı değerlerimizin düşük olması ve tedavi başarı oranlarının DU ve Dİ grupları arasında farklılık göstermemesi ilaç direnci sonuçlarına göre tedavi değişikliği yapılması konusunda ihti-

yatlı davranılması gerektiğini düşündürmektedir. Tekniğin karmaşıklığı, yetenekli personele ve yüksek standartlı laboratuvarlara gerek duyulmasından ötürü orta-üst standartlı laboratuvarlarda bile %25 civarında yanlış sonuçlar alınabilmektedir [13]. Kızgın ve arkadaşları İstanbul'da, TB duyarlılık testlerinin standartlaştırılması konusunda yaptıkları çalışmada, aynı olgulara ait materyallerde %67.2 oranında farklı direnç sonuçları elde etmişlerdir. Bu sonuçlar da göz önüne alındığında, ilaç direnci sonuçlarına göre tedavi protokollerinin değiştirilmemesi ve tedavi yönlendirmesinin balgam konversiyonuna göre yapılmasının daha önemli olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu düşünceyi destekler bir çalışma 1996 yılında Çin'de yapılmıştır. Bu çalışmada, ilaç duyarlılık testleri yapılmadan sadece balgam konversiyonu sonuçlarına göre yönlendirilerek yeniden tedavi verilen olguların %81'inde iyileşme, %3.1'inde tedavinin tamamlanması sağlanarak oldukça yüksek bir tedavi başarısına ulaşılmıştır [6].

TB tedavisi sırasında pek çok yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bunlardan hepatotoksisite, ototoksisite, nörotoksisite, hipersensitivite reaksiyonları, görme bozukluğu, hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve trombositopenik purpura majör komplikasyonlar olarak değerlendirilir. Çobanlı ve arkadaşlarının 1026 TB olgusunu değerlendirdikleri çalışmada hepatotoksisite %3.7, ototoksisite %1.6 sıklıkla saptanmıştır [14]. Çalışmamızda 3 olguda (%4.6) hepatotoksisite ve 2 olguda (%3) ototoksisite ortaya çıkmıştır. Hepatotoksisite gelişen olgularda tüm ilaçlar kesilmiş, ilaçlara ancak KCFT değerleri normale döndükten sonra tekrar başlanmıştır. Bu olgular daha sonra tüm tedavilerini tamamlamışlardır. Ototoksisite gelişen her iki olgu da 40 yaşın üzerindedir ve tedavilerinden S çıkarılmıştır. Bu olgulardan biri iyileşirken diğer olgu VSD kontrolüdeyken tedaviyi terk etmiştir. Yan etkiye maruz kalan olgu sayımız az olduğu için majör yan etkilerin tedavi sonucuna nasıl etki ettiğini söyleyebilmek mümkün değildir.

TB tedavisinin başarısının en önemli faktörlerinden birisi hasta uyumunun sağlanmasıdır. Başlangıçta olgularımız için tedavi planımız, başlangıç evresini hastanede tamamlamak ve hastaları, yayma mikroskopisinde negatiflik sağlandıktan sonra taburcu etmek olmasına rağmen olguların ancak %73.8'i hastanede yatış süresine uyum göstermiş, %23'ü ise vaktinden önce, kendi isteği ile taburcu olmuştur. Taburcu olan olguların ancak %88.9'u VSD'ye başvurmuş, %11.1'i VSD'ye başvurmamıştır. Olguların VSD'ye başvuru süresi ortalama 10 gündür ve sadece %75'i ilk 4 gün içinde VSD'ye başvurmuştur. Bu sonuçlar bize, ülkemizde, TB açısından sağlık kurumları arası entegrasyonda büyük sorunlar olduğunu göstermektedir. Ayrıca tedavi sonuçlarımız içinde tedavi

terki %30.8 gibi oldukça yüksek orandadır. Terk oranları nüks olgularında %13.6, AVD olgularında %39.5'tir (p=0.06). Bu sonuca bağlı olarak, tedavi başarı oranları nüks olgularında %81.8 iken AVD olgularında %48.8'dir (p=0.02). Tedavi terk oranlarının yüksekliği, DSÖ'nün 1997 yılında ortaya koyduğu ve halen dünyada en geçerli TB kontrol programı olan doğrudan gözetim altında tedavi stratejisinin önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir.

Çalışmamızda, ülkemiz koşullarında majör TB ilaçları ile yapılan yeniden tedavi rejiminde, varolan sistem içinde yapılan bakteriyolojik izlem ve sağlanan tedavi oranlarının düşük olduğu, buna karşılık, tedavi terk oranının yüksek olduğu görülmektedir. Tedavi başarısı sağlanan olguların uzun süreli izleminin yapılması sonuçların yorumlanmasına katkı sağlayacaktır. TB konusuna bir kontrol programı mantığı içinde yaklaşılması ve çalışmamızda ele aldığımız nüks ve AVD olguları gibi daha fazla özelliği olan hastaların tedavisinde de öncelikle hasta uyumunun artırılarak bakteriyolojik izlem ve standart tedavi protokollerinin uygulanması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Öztop A, Şirin Y, Oğuz V, Çakmak R. Verem Savaş Dispanseri hizmet değerlendirme çalışması. *Tüberküloz ve Toraks* 2000; 48:243-7.
2. Karagöz T, Arda H, Erboran T. ve ark. İstanbul dispanserleri çalışmalarının yeni akciğer tüberkülozlu olguların tanı, tedavi ve takip işlemleri açısından değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks* 2000;48:128-35
3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. World Health Organization, Geneva 1997;WHO/TB/97.220:1-77.
4. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için kılavuz. Ankara 1999.
5. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı kayıtları. 1997
6. Zeng Z, Murray C, Spinaci S. et al. Result of observed short course chemotherapy in 112842 Chinese patients with smear positive tuberculosis. *Lancet* 1996;347:358-62.
7. Çalışır H, Yurdakul A, Öğretensoy M. Relaps vakalarında antitüberküloz ilaçlara dirençlilik durumu. *Tüberküloz ve Toraks* 2001;49:119-23.
8. Mitchison D., Nunn A. Influence of initial drug resistance on the response to short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-30.
9. Uçan E. Türkiyede antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu. *Tüberküloz ve Toraks* 1994;42:219-25.
10. Özkara Ş, Şipit T, Berktaş B. Tüberkülozda ilaç direncinin epidemiyolojik özellikleri. *Solunum Hastalıkları* 1995;6:223-33.
11. Sevim T, Ataç G, Horzum G, ve ark. Relaps ve ara verip dönen akciğer tüberkülozu olgularında tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi Özet kitabı*, Antalya 9-13 Nisan 2000: 5
12. Espinal M, Kim S, Suarez P, et al. Standard short course chemotherapy for drug resistant tuberculosis. *Jama* 2000;283:2537-45.
13. Tahaoglu K. Türkiye'de tüberküloz kontrolü. *Solunum* 1997;20:22-7.
14. Çobanlı B, Acıcan T, Ayas G. ve ark. Akciğer tüberkülozlu 1026 olgunun klinik, bakteriyolojik ve tedavi yaklaşımları açısından değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks* 1994;42:252-56.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Birlikteliği (Overlap Sendromu)

Zuhal Güllü¹, Oya İtil¹, İbrahim Öztura², Özgür Aslan³, Emel Ceylan¹, Barış Baklan², Hülya Ellidokuz⁴

Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları,¹ Nöroloji,² Kardiyoloji³ ve Halk Sağlığı⁴ AD, İzmir

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) sıklığını ve bu olguların genel özelliklerini ile solunum fonksiyonlarını, arteriyel oksijenasyonlarını ve pulmoner arter basınçlarını değerlendirmek amacıyla yaş ortalaması 65.3±7.7 yıl (50-80), ortalama KOAH süresi 13.7±11.7 yıl (2-50) olan tümü erkek 33 olgu çalışmaya alındı. Olgulara solunum fonksiyon testi (SFT), arter kan gazı analizi (AKGA), pulmoner arter basınçlarını ölçmek için ekokardiyografi (EKO) ve tüm gece 16 kanallı polisomnografi (PSG) yapıldı. Olguların %27.3'ü ileri, %24.2'si çok ileri evre olup, gündüz belirgin hipoksemi ve hiperkapnisi (ortalama PaO₂=77.4±11.3 mmHg ve ortalama PaCO₂=41.1±5.5 mmHg) olmayan olguların %66.7'si fazla kilolu ve obezdi.

Yapılan PSG sonucunda, olguların 23'ünde (%69.7) overlap sendromu (OVS) saptandı. EKO ile tüm olgu grubunda 12 hastada (%36.4) pulmoner hipertansiyon saptandı. Bu olguların 9'unda (%75) KOAH'a eşlik eden OSAS bulundu. Olguların pulmoner arter basınçları ve AHI ve Aİ'leri arasında pozitif ilişki saptandı (p<0.05). Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar arasında demografik özellikler, SFT, KGA ve hematokrit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. KOAH'lı hastalarda obezite, yaşlılık gibi risk faktörlerinin de beraber olması durumunda OSAS sıklığının arttığı, klinik kuşkunun olduğu durumlarda PSG yapılması gerektiği sonucuna varıldı. Bu beraberliğin pulmoner arter basıncını artırıcı etkisi olduğu görüşünü destekleyen bir veri elde edilemedi. Ancak bu grup hastalarda pulmoner hipertansiyon riskinin arttığı görüldü.

Anahtar sözcükler: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, overlap sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu

Toraks Dergisi, 2002;3(2):161-167

ABSTRACT

The Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea Syndrome (Overlap Syndrome)

In order to evaluate the frequency of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and general features, pulmonary functions, arterial oxygenations and pulmonary arterial pressures in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 33 male patients (mean age : 65.3±7.7 years, range : 50-80) with mean COPD duration of 13.7±11.7 years (range 2-50) were included in the study. Pulmonary function tests (PFT), arterial blood gas analysis (ABGA), to measure pulmonary arterial pressures, echo-cardiography (ECHO) and full- night 16 channel polysomnography (PSG) were performed in all cases. 27.3% of the cases had severe and 24.2% had very severe disease. 66.7% of the cases were without significant daytime hypoxemia and hypercapnia (mean PaO₂ =77.4±11.3 mmHg and mean PaCO₂=41.1±5.5 mmHg) and had excess weight and obesity.

PSG revealed overlap syndrome (OVS) in 23 (69.7%) cases. ECHO showed pulmonary hypertension in 12 cases (36.4%). In 9 (75 %) of these, OSAS was coexisting with COPD. A positive relationship was detected between pulmonary arterial pressures and AHI and AI (p< 0.05). In patients with pulmonary hypertension demographic features, PFTs, ABGA and hematocrit values showed no statistically significant differences from patients without.

In conclusion, when risk factors like obesity and older age are coexisting with COPD, OSAS is more common and PSG should be performed in case of clinical suspicion. No data was obtained whether pulmonary hypertension was more frequent in patients with OVS, but the risk of pulmonary hypertension was increased in this group of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, overlap syndrome, obstructive sleep apnea syndrome

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) her iki cinsiyette, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından birisidir. Yapılan çalışmalarda, sıklığı çeşitli toplumlarda %1-5 arasında saptanmıştır [1].

İlk kez 1985 yılında, Flenley tarafından tarif edilen overlap sendromu (OVS) yalnızca KOAH ve OSAS birlikteliği için değil, kistik fibroz ve interstisyel pulmoner fibroz gibi diğer solunum sistemi hastalıklarının OSAS ile birlikteliği için de kullanılmıştır [2].

Uykunun solunum üzerine iyi tanımlanmış, bilinen etkileri vardır. Bunlar, sağlıklı kişilerde olmasa da KOAH'lılarda sorun yaratabilmektedir ve uykunun solunum merkezinde, hava yolu direncinde ve kas kasılmasında oluşturduğu değişikliklere bağlıdır. KOAH hastalarında apneik olmayan noktürnal oksijen desatürasyonlarının varlığı bilinen bir gerçektir. Uykuya bağlı, özellikle hızlı göz hareketlerinin olduğu REM fazında görülen ve hipoksemi gelişimine ve yıllar sonra pulmoner hipertansiyon ve kronik kor pulmonale tablosuna yol açan apneik olmayan noktürnal oksijen desatürasyonlarının temel nedeninin alveoler hipoventilasyon olduğu düşünülmektedir. Diğer nedenler, oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin etkisi, interkostal kas tonusunun azalmasına bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması, ventilasyon/perfüzyon dengesinin bozulması ve hastaların %10-15'inde gözlenen OSAS birlikteliğidir [3].

OVS'de hipokseminin daha belirgin olduğu ve daha ciddi kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmektedir. Üstelik hafif veya orta dereceli hava yolu obstrüksiyonu ve hafif dereceli hipoksemisi olan olgularda bile OSAS birlikteliğinin kötü prognoza işaret ettiği ve hastalığın bu durumda hızlı ilerleme gösterdiği bildirilmektedir [4].

KOAH olgularında OSAS birlikteliğini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, amacımız, bu olguların genel özelliklerini ve OSAS ile ilişkili olabilecek parametreleri belirlemek, KOAH'ta uyku ile ilişkili bozukluklara dikkat çekmek ve bu birlikteliğin kardiyopulmoner fonksiyonlara etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde izlenen stabil KOAH'lı 33 erkek hasta alındı. Çalışma hakkında tüm olgulara bilgi verildi ve sözlü onayları alındı. Olgulara 23 sorudan oluşan uyku ile ilişkili bozuklukları değerlendirmeye yönelik standart bir soru formu ve gündüz aşırı uyuklama eğilimini değerlendirmek için Epworth Uykululuk Ölçeği uygulandı [5].

Tüm olguların hemogram değerleri kaydedildi. Olguların vücut kütle indeksi (VKİ) vücut ağırlığı/boy² (kg/m²) formülü ile hesaplandı. Krikotiroid membrandan boyun çevresi ölçümü yapıldı.

Tüm olgulara, polisomnografi (PSG) öncesi, gündüz oda havası solurken arter kan gazı analizi (AKGA) yapıldı. PaO₂ (mmHg), PaCO₂ (mmHg) ve SaO₂ kaydedildi.

Solunum fonksiyon testleri (SFT) Sensor Medics V_{max} 22 solunum fonksiyon analizi aygıtında gerçekleştirildi. Ölçümler, olgular en az 15 dakika oturur durumda istirahat ettirildikten ve uygulanacak test anlatıldıktan sonra yapıldı. Akım hacim eğrileri ile FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF%25-75, PEF'in (doruk akım hızı) ölçülen değerleri ve beklenene göre bu değerlerin yüzdeleri alındı. Her kişi için üçer ölçüm yapıldı. Bu ölçümlerin içinden en iyi sonuç kabul edildi.

Olgulara, PSG'den önce ekokardiyografi (EKO) yapıldı. 2D (iki boyutlu), M-modu ve Doppler ekoları Acuson Computed Sonography 128/10c EKO aygıtıyla, V4c 2.5-4 MHz'lik prob kullanılarak yapıldı. Pulmoner arter basınçları, triküspit yetmezliği durumunda sağ ventrikül ile sağ atrium arasındaki basınç farkından, modifiye Bernoulli eşitliği kullanılarak hesaplandı. Ortalama pulmoner arter basıncı 20 mmHg'nin üzerinde olduğu durumlar pulmoner hipertansiyon olarak kabul edildi. Sağ atrium ve sağ ventrikül çapları değerlendirildi. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu mitral Doppler akım parametrelerine (E/A oranı) göre değerlendirildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu M-modunda ölçülen diyastol sonu ve sistol sonu sol ventrikül çaplarından hesaplandı.

Uyku monitörizasyonu için 16 kanallı bilgisayarlı ve video kayıtlı PSG cihazı kullanıldı (Schwarzer Comlab 32 Digital Sleep Lab.). Poligrafik uyku kayıtları elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), submental elektromyografi (EMG) ile yapıldı. EEG için C4-A1, C3-A2 derivasyonları, EOG için O2-A1, O1-A2 derivasyonları kullanıldı. Respiratuar izlemde, oro-nazal hava akımı için termistör kullanıldı. Apne/hipopne indeksi (AHİ) 10 ve üzerinde olanlar OSAS, dolayısıyla OVS olarak kabul edildi [1].

Torako-abdominal hareketler toraksa ve abdomene yerleştirilen kemerler aracılığıyla, solunum indüktans pletismografisi (respiratory inductance plethysmography: RIP) yöntemiyle ölçüldü.

Oksijenasyon, pulse oksimetre ile arteriyel oksijen satürasyonu (SaO₂) ölçülerek takip edildi. Solunum sesi larenks düzeyinde deriye yapıştırılan minyatür mikrofon aracılığı ile kaydedildi. Kalp hızı ve ritmini izlemek için tüm gece boyunca EKG kaydı yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 8.0 (Windows için Statistical Program for Social Sciences 8.0) paket prog-

Parametre	Tüm olgu grubu	OSA (+) Overlap sendromu	OSA (-) Sadece KOAH	p Değeri
Olgu sayısı (n)	33	23 (%69.7)	10 (%30.3)	-
Yaş (yıl)	65.3±7.7	66.1±8.3	63.6±6.1	0.32
KOAH'ın süresi (yıl)	13.7±11.7	13.4±11.8	14.4±12.4	1.00
Sigara içen olgu sayısı (n)	30	20	10	-
Sigara miktarı (paket - yıl)	48.7±20.8	54.8±21.4	36.4±13.3	0.03*
VKİ (kg/m ²)	26.6±4.0	26.7±4.4	25.6±3.1	0.37
Boyun çevresi (cm)	41.5±3.0	42.0±3.1	40.4±2.2	0.25

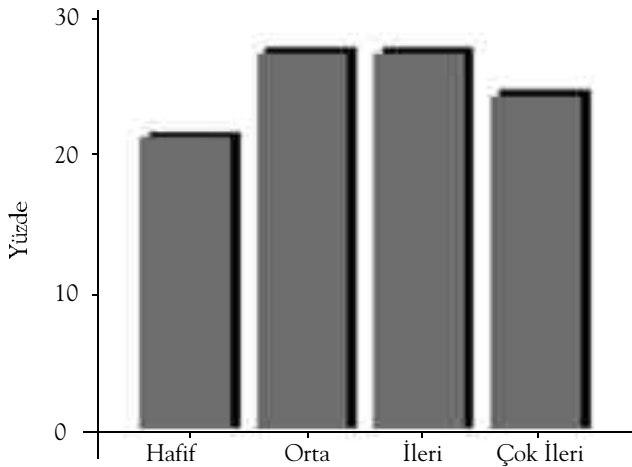
* p<0.05 istatistiksel anlamlılık değeri

ramı kullanılarak yapıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda, non parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 65.3±7.7 (yaş aralığı 50-80) olan KOAH'lı 33 erkek hasta alındı. Olguların yaş gruplarına göre dağılımları 45-54 yaş grubunda 4 kişi (%12.1), 55-64 yaş grubunda 10 kişi (%30.3) ve 65 yaş ve üstü grupta 19 kişi (%57.6) şeklindeydi.

Olgular 2 ile 50 yıl arasında değişen sürelerde, ortalama 13.7±11.7 yıldır KOAH nedeniyle izlenmekte ve tedavi görmekteydi. Ortalama VKİ 26.6±4.0 kg/m² (19-34), ortalama boyun çevresi 41.5± 3.0 cm (36-48) olarak bulundu.



Şekil 1. KOAH evresine göre olguların dağılımı

Parametre	Tüm olgular n=33	OSA (+) Overlap sendromu n=23	OSA (-) Sadece KOAH n=10	p Değeri
FEV ₁ (%)	52±20	55±20	45±20	0.22
FVC (%)	65±21	66±2	64±23	0.40
FEV ₁ /FVC (%)	59±11	60±11	57±14	0.64
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	30±15	32±17	26±12	0.46
PEF (%)	50±19	50±17	51±24	0.65
PaO ₂ (mmHg)*	77.4±11.3	76.5±10.8	79.3±12.8	0.54
PaCO ₂ (mmHg)*	41.1±5.5	41.8±5.9	59.5±4.7	0.44
S _a O ₂ *	94.6±2.8	94.4±2.8	95±3.0	0.41
Hematokrit (%)	42.7±3.8	42.9±4.1	41.9±3.1	0.54

*Gündüz AKGA

Olguların sadece %33.3'ü normal kiloluydu (VKİ 18-25 kg/m²). %48.5'i fazla kilolu (VKİ 25-30 kg/m²) ve %18.2'i obezdi (VKİ 30-40 kg/m²).

33 olgunun 3'ü hiç sigara (%9.1) içmemişti. 3'ü (%9.1) halen sigara içmekte olup 27'si (%81.8) sigarayı bırakmıştı. Ortalama sigara içme miktarı, paket-yıl cinsinden, 48.7±20.8 (20-100) olarak bulundu.

Olguların KOAH evrelemesi, FEV₁ değerine göre Ulusal Tanı ve Tedavi Rehberinde önerilen şekilde yapıldı [6]. %21.2'si hafif, %27.3'ü orta, %27.3'ü ileri ve %24.2'ü çok ileri derecede KOAH olarak kabul edildi (Şekil 1).

Hastaların ankete verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde, %66.6'sında habitüel horlama, %30.3'ünde tanıklı apne, %42.4'ünde yeterli uyusa bile gün boyu uyuma ihtiyacı, %15.2'sinde günlük işleri yaparken uyuklama, %27.3'ünde uyunurken hava açlığı veya boğulma hissi ile uyanma saptandı.

Diğer sorulara verilen yanıtlarda ise, sabahları baş ağrısı ile uyanma %18.2, sabahları yorgunluk hissi %39.4, uykunun sık bölünmesi ve yetersiz uyku %45.4, kişilik ve davranış değişikliği %33.3, uykuda aşırı terleme %42.5, konsantrasyon güçlüğü %18.2, grip olunca uyumakta zorluk %60.7, sabahları ağız kuruluğu %62.7, burun tıkanıklığı %45.4, cinsel istekte azalma %63.7, unutkanlık %54.6 ve çabuk sinirlenme %63.6 oranlarındaydı. Epworth Uykululuk Ölçeği 6 hastada (%18.2) patolojik olarak değerlendirildi (Toplam puan >10).

Olguların 23'ünde (%69.7) AHİ 10 saptanıp OVS'li olarak kabul edildi. Overlap'ı olan ve olmayanların demografik

Parametre	Tüm olgular n=33	OSA (+) Overlap sendromu n=23	OSA (-) Sadece KOAH n=10	p değeri
Sağ atrium çapı (cm)	2.9±0.4	2.9±0.6	2.9±0.6	0.52
Sağ ventrikül çapı (cm)	2.6±0.3	2.6±0.3	2.7±0.3	0.94
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	61	61	63	0.28
Pulmoner hipertansiyon (n)	12 (%36.4)	9 (%39.1)	3 (%30.0)	-
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	31.2±4.5	32.4±3.6	28.2±5.1	0.19
Diastolik disfonksiyon (n)	25 (%75.8)	18 (%78.3)	7 (%70.0)	-

Parametre	PH (+) n=12	PH (-) n=21	p değeri
Yaş (yıl)	65.7±7.2	65.1±7.2	0.71
VKİ (kg/m ²)	25.5±5.1	26.9±3.3	0.41
Boyun çevresi (cm)	40.8±4.2	41.8±2.1	0.24
Sigara miktarı (paket-yıl)	53.4±26.7	46.4±17.5	0.48
KOAH süresi (yıl)	14.3±8.1	13.4±13.6	0.18
OVS'li olgu sayısı (n)	9 (%75)	14 (%66.7)	-
OVS'li olmayan olgu sayısı (n)	3 (%25)	7 (%33.3)	-

özellikleri Tablo I'de verilmektedir.

OVS'si olan olgular olmayanlardan daha yaşlı olmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara içmeyen 3 KOAH'lı olgu vardı. Bunların üçünde de AHI 20'nin üzerinde bulundu ve OVS olarak kabul edildi. OVS'li grupta içilen toplam sigara miktarı anlamlı olarak yüksek bulundu (p= 0.03). Her iki grup arasında VKI ve boyun çevresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Olguların SFT ve AKGA değerleri ile hematokrit değerlerinin karşılaştırması Tablo II'de görülmektedir. SFT parametreleri OVS'li grupta bir miktar daha yüksek gözlenmekle beraber, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Gündüz PaO₂ ve gündüz SaO₂ değerleri OVS grubunda bir miktar daha düşük bulunmasına rağmen fark istatistiksel

Uyku evresi	OSA (+) Overlap sendromu	OSA (-) Sadece KOAH	p değeri
Toplam uyku süresi (dk)	326±86	343±74	0.51
Uyanıklılık (%)	15.6±16,7	13.9±15.4	0.72
REM (%)	4,9±2.9	3.2±1.6	0.15
NREM-1 (%)	23.2±8.4	30.5±11.7	0.16
NREM-2 (%)	27.1±12.1	20.8±15.3	0.27
NREM-3 (%)	16.3±7.8	17.7±11.2	0.77
NREM-4 (%)	9.3±9.7	9.2±10.1	0.92

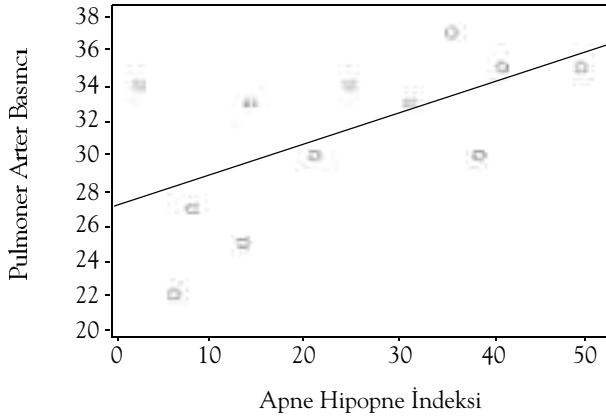
Parametre	Tüm olgular n=33	OSA (+) Overlap Sendromu	OSA (-) Sadece KOAH	p değeri
AHI	26.4±23.2	35.4±22.3	5.6±3.2	0.000*
Aİ	13.4±18.3	18.5±19.9	1.7±2.3	0.001*
Hipopne indeksi	13.0±8.9	16.9±7.4	3.9±2.3	0.000*
Arousal indeksi	2.6±2.7	3.1±3.1	1.8±1.1	0.20
Ort. sol. sayısı	16.9±4.9	16.4±4.9	18.2±4.9	0.34
Ort. kalp hızı	73.6±11.9	73.6±12.1	73.3±12.3	0.98
Horlama İ.	81.5±83.6	92.4±93.9	59.8±55.7	0.47
Ort. gece O ₂ sat.	90.5±4.2	90.0±4.6	91.5±2.7	0.50
Bazal gece O ₂ sat.	91.1±3.5	90.8±3.9	91.8±2.6	0.68
Min. gece O ₂ sat.	75.2±10.3	73.6±10.9	78.7±8.2	0.16

olarak anlamlı değildi. Hematokrit değeri bakımından da iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Paket-yıl olarak içilen sigara miktarı ve KOAH süresi ile PaO₂ arasında negatif ve PaCO₂ arasında pozitif ilişki bulundu. Yine gündüz SaO₂ ile paket-yıl olarak içilen sigara miktarı ve KOAH süresi arasında negatif yönde ilişki saptandı. Hematokrit değeri ile de PaO₂ ve SaO₂ arasında negatif yönde ilişki saptandı.

Tüm olgu grubunda 12 hastada (%36.4) pulmoner hipertansiyon saptandı (Tablo III). OVS'si olan ve olmayanlar arasında, hemodinamik parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak pulmoner arter basıncı overlap hasta grubunda bir miktar daha yüksek bulundu. İlginç bir bulgu olguların 25'inde (%76.7) diastolik disfonksiyonun olmasıydı. Diastolik disfonksiyon ve yaş arasında negatif ilişki vardı (r= -0.39, p= 0.02).

Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan grubun demografik özellikleri Tablo IV'te verilmiştir. İki grup arasında yaş, VKI, boyun çevresi, KOAH süresi ve içilen sigara



Şekil 2. Pulmoner arter basıncı ile AHI ilişkisi

miktarı bakımından farklılık saptanmadı. Pulmoner hipertansiyonu olan 12 olgunun 9'unda (%75) KOAH'a eşlik eden OSAS bulundu.

Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan KOAH'lı olgular arasında SFT parametrelerinde ve gündüz AKGA değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hematokrit değeri pulmoner hipertansiyonu olan grupta yüksek olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

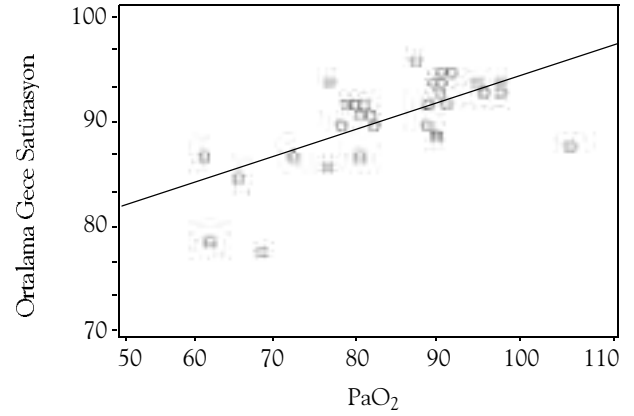
PSG ile olguların ortalama toplam uyku süresi 5.5 saatti ve bu, yaş grubuna göre azalmış uyku süresiyle ilişkiliydi. REM uykusu ortalama 20 dakikaydı (%5). Olgular toplam uyku süresinin %15'ini uyanıklıkta geçirmişlerdi. NREM evrelerinin dağılımı ise NREM-1 %25, NREM-2 %25, NREM-3 %17, NREM-4 %9 olarak bulundu. OVS olan ve olmayan olgular arasında uyku evreleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Tablo V'te OVS'si olan ve olmayan olguların uyku evrelerine göre karşılaştırmalı değerlendirmeleri verilmektedir.

Olguların PSG ile kaydedilen kardiyopulmoner verileri Tablo VI'da verilmektedir. OVS'si olan ve olmayanlar arasında AHI, AI ve hipopne indeksi dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Olguların pulmoner arter basınçları ve AHI'leri arasında pozitif ilişki saptandı ($r=0.58$, $p=0.046$) (Şekil 2). Yine, olguların pulmoner arter basınçları ve AI'leri arasında da pozitif ilişki bulundu.

Gündüz PaO₂ ile EKO'da saptanan ejeksiyon fraksiyonu arasında güçlü pozitif ilişki bulundu ($r=0.47$, $p=0.006$). Ejeksiyon fraksiyonu ile ortalama gece SaO₂ ve minimum gece SaO₂ arasında da güçlü pozitif ilişki vardı (sırasıyla $r=0.48$, $p=0.004$; $r=0.45$, $p=0.009$).

Hematokrit değeri ile ortalama gece SaO₂ ve minimum gece SaO₂ arasında negatif ilişki bulundu (sırasıyla $r=-0.48$,



Şekil 3. Ortalama gece oksijen satürasyonu ile gündüz PaO₂ arasındaki ilişki

$p=0.006$; $r=-0.39$, $p=0.02$).

Paket-yıl olarak içilen sigara miktarı ile ortalama gece SaO₂ arasında güçlü negatif bir ilişki saptanırken ($r=0.47$, $p=0.005$), ortalama gece SaO₂ ile gündüz PaO₂ değeri arasında güçlü pozitif ilişki ($r=0.64$, $p=0.000$) bulundu (Şekil 3). PaCO₂ ile de güçlü negatif ilişki saptandı ($r=-0.58$, $p=0.000$).

TARTIŞMA

KOAH'ta OSAS sıklığına dair çeşitli çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiş olmasına rağmen kesin prevalans bilinmemektedir. Bunun nedeni ise, çalışmaların bir kısmında, KOAH'lı hastalarda OSAS araştırılırken, bir kısmında da OSAS'lı hastalarda KOAH araştırılmış olmasıdır. Diğer bir neden de farklı çalışmalarda OSAS tanısında farklı ölçütlerin kullanılmış olmasıdır [1,7,8].

Guilleminault ve arkadaşları, çoğu hafif, 22 KOAH hastasında (FEV₁ 1.2 ile 3.2 L) uykuda apne ve hipoventilasyon gibi anormal solunum paternlerini izlemiş ve SaO₂'deki büyük düşüşün REM döneminde ve özellikle obstrüktif tipte apne ile ilişkili olduğunu görmüşlerdir. Çalışmalarında 26 hastanın 23'ünde gün boyu uyku hali saptamışlar ve 22 hastada (%84.6) AHI'yi 5'ten büyük bulmuşlardır [7].

Calderon-Osuna ve arkadaşları, KOAH'lı 48 olgunun 22'sinde (%45.8) OSAS birlikteliği bildirmişlerdir. OSAS'ı olan ve olmayan KOAH'lı olgu grupları arasında SFT parametreleri ve VKİ açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. OSAS'lı hastalarda gündüz uykululuğunun daha fazla ve yine bu grupta gündüz hipoksemisinin daha belirgin olduğunu (sırasıyla 66.4 ± 10.4 ve 75.5 ± 11.2 mmHg, $p=0.01$) ancak PaCO₂'de anlamlı farklılık olmadığını bulmuşlardır [8].

Bu konuda ülkemizde yeterince çalışma yapılmaması ne-

deniyle, Türkiye’de OVS prevalansı ile ilgili değerler vermek mümkün değildir. Gözükırmızı ve arkadaşları 50 KOAH’lı hastanın 18’inde (%36), OVS terimini kullanmakla beraber $AHI \geq 5$; 12’sinde de $A\dot{I} \geq 5$ bulmuşlardır. Bu olgulardan 35’ini beş yıl süreyle izlemişler ve sonuç olarak, KOAH olgularının izleminde, mortaliteyi belirleyen ölçütler içinde, FEV_1 ve $PaCO_2$ yanında uyku apne sendromunun da araştırılması gerektiğini vurgulamışlardır [10].

Köktürk ve arkadaşları 49 KOAH’lı hastanın 3’ünde (%6.1) $AHI \geq 5$ saptayarak OVS tanısı koymuşlardır. OVS’si olan ve olmayan gruplar arasında $FEV_1(L)$, FEV_1/FVC (%), gündüz PaO_2 , $PaCO_2$ değerleri bakımından farklılık bulmamışlardır. Aynı araştırmacılar daha ağır dereceli KOAH olgularında prevalansın daha yüksek bulunabileceğini belirtmişlerdir [11].

Bizim çalışmamızda 33 KOAH’lı hastada OSAS sıklığı araştırıldı ve 23’ünde (%69.7) OVS bulundu. İki grup arasında SFT parametreleri ve gündüz AKGA değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu. OVS sıklığının yüksek olmasının, soru formuna verdikleri yanıtlarda OSAS’ı düşündürecek semptomları olan olguların çalışmaya alınmasına bağlı olduğu düşünüldü. OSAS için risk faktörü olan kilo fazlalığının hasta grubumuzda belirgin olması da diğer bir neden olabilir. Olgularımızın %66.7’si fazla kilolu ve obez grubundaydı.

Bir çalışmada, 265 OSAS’lı olguda KOAH prevalansı araştırılmış olup OSAS tanısı için $AHI > 20$ kriter alınmıştır. Hastaların 30’unda (%11) FEV_1/FVC oranı %60’tan düşük bulunmuş ve OVS prevalansı %11 olarak bildirilmiştir. Tartışma bölümünde, obstrüktif patern için %60 gibi oldukça katı bir değeri seçmemiş olsalar daha yüksek bir insidansın ortaya çıkacağını vurgulamışlardır [1]. Bu birlikteliğin yüksek olmasının nedenini, OSAS’lı hasta grubunda erkek cinsiyet, yaş, sigara alışkanlığı ve fazla kilo gibi KOAH’ın genel risk faktörlerinin fazlasıyla mevcut olmasıyla açıklamışlardır. OVS’li hasta grubunda sigara içme oranının da daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (%90’a karşılık %63). Bizim çalışmamızda da paket-yıl olarak içilen sigara miktarı OVS’si olan grupta, KOAH olanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu durum, sigaranın hava yolu inflamasyonunu artırarak OSAS için bir risk oluşturduğu bilgisini doğrulamaktadır.

Uyku kalitesinin azalması, stabil KOAH’lılarda bile en sık ve en önemli uyku sorunlarından biridir. Bu hastalarda uyku bölünmesinin, nefes darlığı ve halsizlikten sonra en sık üçüncü yakınma olduğu ve KOAH’lı olguların yarısına yakın kısmının uyumakta zorluk çektiği saptanmıştır [4]. Bizim çalışma grubumuzda, hastaların %66.6’sında saptanan habitüel horlama en sık bulguydu. Hastalarımızın %45.6’sında da uykunun sık bölünmesi ve yetersiz uyuma

yakınmaları vardı. Sabahları yorgunluk hissi ile uyanma olguların %40’ında mevcuttu.

Kronik bronşitli hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalara posta yolu ile uyku bozukluklarına yönelik anket uygulanmıştır. Sonuçta, uyku bozukluğuyla ilgili en sık bildirilen semptom olarak sabahları yorgun kalkma bulunmuştur (%37). Diğer semptomlardan horlama %23, apne %18 ve gündüz uyuklama %16 hastada saptanmıştır. Kronik bronşit ve OSAS arasında pozitif korelasyona dikkat çekilmiş, ancak tanının uyku çalışmaları ile kanıtlanması gerekliliği vurgulanmıştır [12].

Klink ve arkadaşları, %15’inde obstrüktif solunum yolu hastalığı olan 2187 olguya uyku özellikleriyle ilgili anket uygulamışlardır. Obstrüktif solunum yolu hastalığı olan olguların %41’i uyku bozukluğu ile ilgili en az bir semptom bildirmişlerdir. Kronik bronşit, kronik bronşit+astım veya amfizem saptanmış olan hastalarda uykunun başlaması ve devam etmesiyle ilgili bozuklukların prevalansının daha yüksek olduğu ve gündüz aşırı uykulu olma durumuna daha sık rastlandığı görülmüştür [13].

Şiddetli apnesi olan hastalar, kontrollere kıyasla uykularının büyük bölümünü daha yavaş uyku evrelerinde (evre 1 ve slow wave sleep) geçirirken REM uykusu ortaya çıkmaz ya da çok az izlenir. CPAP tedavisi sonrasında uyku latansı ve NREM 1 uyku yüzdesi azalırken NREM 2 ve REM uyku yüzdelerinin arttığı bildirilmiştir [14]. Bizim çalışmamızda da REM uykusu, hem OVS hem de saf OSAS grubunda normale göre belirgin ölçüde azalmış bulundu (Tablo V).

KOAH’lı hastalarda OSAS beraberliğinin, kronik hipoksinin sonucu olan ve KOAH’ın doğal seyri sırasında oluşan pulmoner hipertansiyon oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Weitzenblum ve arkadaşları OSAS’lı 46 hastanın 9’unda (%20) pulmoner hipertansiyon saptamışlardır. Pulmoner hipertansiyonu olan grupta gündüz PaO_2 ’sinde anlamlı düşüklük, gündüz $PaCO_2$ ’sinde anlamlı yükseklik bulunmuşlardır. Ancak iki grup arasında $A\dot{I}$ ve AHI bakımından anlamlı farklılık bulmamışlardır. Öte yandan, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda FEV_1 , FVC ve FEV_1/FVC değerlerinde anlamlı azalma saptamışlardır [15].

Bir başka çalışmada ise, OSAS’lı 264 hastanın 220’sinde sağ kalp kateterizasyonu uygulanarak pulmoner arter basıncı ölçülmüş ve 37 (%17) hastada pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. OVS’si olan 26 hastanın 11’inde (%42) pulmoner arter basıncı yüksek ölçülmüş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Pulmoner hipertansiyonu olan grubun daha fazla kilolu olduğu, FEV_1 , FVC ve FEV_1/FVC değerlerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Pulmoner hipertansiyonu olan hastaların AHI ’leri daha yüksek ve ortalama gece SpO_2 ’leri daha düşük bulunmuştur [16].

Bizim çalışmamızda KOAH’lı 10 hastanın 3’ünde (%30)

pulmoner hipertansiyon saptanırken, OVS'li 23 hastanın 9'unda (%39.1) pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. Gruplar arasında pulmoner hipertansiyon oranları açısından büyük farklılık bulunmamıştır. KOAH'lı olgularda pulmoner hipertansiyon oluşumunda OSAS beraberliğinin sanıldığı kadar etkisi olmayabilir. Bu konuda rastgele yöntemli, olgu kontrollü, daha ileri düzeyde çalışmalara gerek vardır.

KOAH'lı hastalarda, genel olarak gündüz PaO₂<55-60 mmHg olduğu zaman pulmoner hipertansiyonun görüldüğü bildirilmektedir. Chaouat ve arkadaşlarının çalışmasında overlap grubunda ortalama gündüz arteriyel O₂ basıncı 66±10 mmHg olup 30 hastanın yalnızca 8'inde PaO₂<60 mmHg olarak saptanmıştır [1]. Bizim olgularımızda ortalama PaO₂ 77.4 ± 11.3 mmHg olduğu halde tüm olguların %36.4'ünde pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyonu olan 23 olguda ortalama gündüz PaO₂ 77.4±13.1 mmHg olarak bulunmuştur. Gündüz hipoksemiyle orantılı olmayan bir şekilde pulmoner hipertansiyon varsa OVS düşünülebilir.

Bir çalışmada 17 OVS'li hasta ile 20 KOAH'lı hastanın invazif yöntemlerle ölçülen pulmoner arter basınçları karşılaştırılmıştır. Bu iki grup arasında yaş, FEV₁, FVC, PaO₂ ve PaCO₂ değerleri bakımından istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Solunum ve gaz değişimindeki bozulmanın benzer olduğu KOAH ve OVS'li hastalarda pulmoner hipertansiyon riskinin aynı olduğu sonucuna varılmıştır [17]. Aynı araştırmacılar daha sonra yaptıkları çalışmada da gece SaO₂ ile pulmoner arter basınçları arasında bir ilişki bulunmamışlardır [18].

Bizim çalışmamızda da pulmoner hipertansiyon ile gece ve gündüz SaO₂'leri arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak ortalama pulmoner arter basıncı AHİ ve Aİ ile pozitif korelasyon gösteriyordu (p<0.05).

Çeşitli çalışmalarda yaşlılarda OSAS prevalansı %27 ile %75 arasında bulunmuştur. Sağlıklı, obez olmayan yaşlı bireylerde AHİ 5/h alındığında uykuda apne görülme insidansı 60 yaşında %2.9, 70 yaşında %33.3, 80 yaşında %39.5 olarak bulunmuştur [19]. Bixler ve arkadaşlarının 65-100 yaş arası bireylerde AHİ≥5 olma sıklığını %30.5 bulmuşlardır [20]. Bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması 65.3±7.7 idi ve 65 yaşın üzerinde olan 19 kişi olguların %57.6'sını oluşturmaktaydı. Seçtiğimiz bu yaş grubundaki hastalarda eşlik eden diğer risk faktörlerinin de bulunması (obezite, sigara, erkek cinsiyet, KOAH varlığı) OVS prevalansının yüksek olmasının nedenini açıklayabilir.

Biz, KOAH'lı hastalarda artan yaş ve kilo ile birlikte OSAS insidansının normal toplumdakinden daha yüksek olduğu sonucuna vardık. Bu hastalarda OSAS'ı düşündürecek horlama, tanıklı apne, gündüz uyuklama gibi semptomların varlığında KOAH'ın klinik izleminde PSG'nin de yeri

olmalıdır. OVS tanısı konduğu takdirde, hastaların yaşam kalitesini artıracak başka tedavi seçeneklerinin gündeme geleceği açıktır. Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda OSAS beraberliğinin pulmoner arter basınçları üzerindeki etkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu konuda, daha geniş hasta grupları ile yapılacak ileri düzeyde çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:82-86
2. Flenley, DC: Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985; 6 (4):651-661.
3. McNicholas, WT: Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000; 117: 48S - 53S
4. Köktürk O: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Uyku Sorunları. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Toraks Kitapları*. Sayı 2 , Ekim 2000 167-187
5. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea-the Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103: 30-36
6. KOAH Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* Ağustos 2000; Cilt 1 :Ek 2.
7. Guilleminault C, Cummiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1980 Sep; 122(3); 397-406
8. Calderon-Osuna E, Carmona Bernal C, Arenas Gordillo M, et al. A comparative study of patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1999 Dec; 35 (11): 539-43
9. Gözükırmızı E, Yıldırım N, Kaynak H, et al. Polysomnography in chronic obstructive pulmonary diseases. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1991; 22 ; 37-43
10. Gemicioğlu B, Yıldırım N, Sipahioğlu B ve ark. Polisomnografik çalışma yapılmış KOAH olgularında 1987-1993 arası takip sonuçları. *Solunum* 1995; 19: 247-253
11. Köktürk O, Tatlıoğlu T, Fırat H, Çetin N. "Overlap Sendromu" Kronik obstrüktif akciğer hastalarında obstrüktif sleep apne sendromu. *Tüberküloz ve Toraks* 1996; 44:4, 187-191
12. Larsson LG, Lundback B, Johnsson AC, et al. Symptoms related to snoring and sleep apnoea in subjects with chronic bronchitis: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Resp Med* 1997; 91: 5-12
13. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987; 91: 540-546
14. Verma A, Radtke RA, VanLandingham KE, et al. Slow wave sleep rebound and REM rebound following the first night of treatment with CPAP for sleep apnea: correlation with subjective improvement in sleep quality. *Sleep Medicine* 2001; 2: 215-223
15. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 345-349
16. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109: 381-387
17. Hawrylkiewicz I, Palasiewicz G, Plywaczewski R, et al. Comparison of pulmonary hemodynamics in patients with COPD and patients with overlap syndrome with similar severity of airway obstruction and gas exchange. *Pol Arch Med Wewn* 1999 Nov; 102(5): 961-966
18. Hawrylkiewicz I, Palasiewicz G, Plywaczewski R, et al. Effects of nocturnal desaturation on pulmonary hemodynamics in patients with overlap syndrome (chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea). *Pneumonol Alergol Pol* 2000; 68:37-43
19. Hoch C, Reynolds CF, Monk th, et al. Comparison of sleep disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Sleep* 1990; 13: 502-509
20. Bixler E, Vgontzas A, Have T, et al. Effects of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148

Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Pnömoni (26 Olgu)

Özkan Kızgın¹, Emin Kaya², Gamze Türker¹, İrfan Kuku², Süleyman Savaş Hacıevliyagil¹, Hakan Günen¹, İsmet Aydoğdu²

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Malatya

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji Bilim Dalı, Malatya

ÖZET

İmmünsüprese hastalarda pnömoni sık görülür ve mortalitesi yüksektir. Bu çalışma, hematolojik malignitesi (HM) olan hastalarda gelişen pnömoni insidansını, tanısını ve ampirik tedavi sonuçlarını değerlendirmek üzere planlanmıştır.

Hematoloji kliniğinde 1997-2000 yılları arasında izlenen 342 hastanın (83 NHL, 66 HL, 54 AML, 23 KML, 23 ALL, 51 KLL, 42 MM) dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bunlardan pnömoni gelişen 26'sı (%7,6) çalışmaya alındı.

Olguların yaş ortalaması 41.23±19.35 yıl olup, hastalık süreleri ortalama 19.40±24.30 aydı. En sık pnömoni ALL'li hastalarda saptandı (%39,1). Hastaların 11'i (%42) toplum kökenli pnömoni (TKP) ve 15'i (%58) hastane kökenli pnömoni (HKP) olarak değerlendirildi.

Nötropenili 9 hastanın (%34,6) nötrofil sayısı ortalama 262.50±15.59/mm³ olarak bulundu. HKP'li olguların 8'inde nötropeni varken, TKP'li olguların yalnızca 1'i nötropenikti. En sık radyolojik görünüm 26 olgunun 16'sında (%61,5) görülen lobar tutulumdu. Hastaların balgam ve kan kültürlerinden, 4 hastada koagülaz (-) stafilokok, 2 hastada A grubu β hemolitik streptokok, 1 hastada *Klebsiella pneumoniae* izole edildi. TKP'lerde en sık ampisilin-sulbaktam, HKP'lerde karbapenem grubu bir antibiyotik ve aminoglikozid kombinasyonu, nötropenin eşlik ettiği HKP'lerde ise karbapenem grubu antibiyotik, aminoglikozid, glikopeptid grubu antibiyotik ile bir antifungal ajan kombinasyonu uygulandı. Antibiyotik kullanım süresi ortalama 18.88±18.48 gün olarak bulundu. Febril nötropenili 3, toplam 5 hasta (%19,2) yaşamını yitirdi. Bu hastaların hepsi HKP'li olguları.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, başta ALL olmak üzere HM olan hastalarda pnömoni sık görülür ve mortalitesi yüksektir. Bu nedenle ampirik tedavinin erken ve geniş spektrumlu başlanması uygun olur kanısındayız.

Anahtar sözcükler: hematolojik malignite, pnömoni, tedavi

Toraks Dergisi, 2002;3(2):168-172

ABSTRACT

Pneumonia in Patients With Hematological Malignancies (26 Cases)

Pneumonia is frequently encountered in immunosuppressed patients and its mortality is very high. This study was planned to evaluate the incidence, the diagnosis and the outcomes of empirical antimicrobial therapy for pneumonia developing in patients with hematological malignancies (HM).

The charts of the 342 patients (83 NHL, 66 HL, 54 AML, 23 CML, 23 ALL, 51 CLL, 42 MM) who were on follow-up in the hematology clinic between 1997 and 2000 were reviewed retrospectively. 26 (7.6%) of these patients who also had pneumonia were included in the study.

The mean of the patients' ages was 41.23±19.35 years (16 men, 10 women) and the mean duration of illness was 19.40±24.30 months.

Pneumonia was most frequently detected in patients with ALL (39.1%). In 11 (42%) of the cases, it was diagnosed as community-acquired pneumonia (CAP) and in 15 (58%) of them as hospital-acquired pneumonia (HAP), respectively. The mean neutrophil count was 262.50±15.59/mm³ in 9 (34.6%) neutropenic patients. 8 of the patients with HAP had neutropenia, though only one with CAP was neutropenic. The most commonly encountered radiological sign was lobar infiltration, observed in 16 patients out of 26 (61.5%). Blood and sputum cultures revealed coagulase (-) staphylococcus in 4 cases, group A β hemolytic streptococcus in 2 cases and *Klebsiella pneumoniae* in one case. The most commonly used antimicrobials were sulbactam-ampicillin in CAP patients, carbapenem plus an aminoglycoside in nonneutropenic HAP patients or carbapenem plus an aminoglycoside plus a glycopeptid plus an antifungal in neutropenic HAP patients. The mean duration of antimicrobial agent use was 18.88±18.48 days. In total, 5 patients (19.2%), 3 of whom had febrile neutropenia died due to pneumonia.

With respect to the results of our study, pneumonia is a frequently encountered infection in patients with HM, primarily with ALL, and has a high mortality. We think that a broad spectrum ampirical treatment should be started early.

Key words: hematological malignancy, pneumonia, treatment

Tablo I. Hematolojik maligniteli olgularda pnömoni sıklığı

Tanı	Sayı (n)	Pnömoni olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
Non-Hodgkin Lenfoma	83	4	6.02
Hodgkin Lenfoma	66	4	6.06
Akut Miyeloblastik Lösemi	54	7	12.96
Kronik Miyelositer Lösemi	23	-	-
Akut Lenfoblastik Lösemi	23	9	39.13
Kronik Lenfositer Lösemi	51	1	1.96
Multipl Miyelom	42	-	-

GİRİŞ

İmmünsüprese hastaların sayısı kortikosteroid ve kemoterapötik ajanların yaygın kullanımı, hematolojik malignitelere (HM) ve solid organ tümörlerinde yaşam süresinin uzaması, organ transplantasyonlarının yaygınlaşması nedenleriyle son yıllarda artmıştır [1].

Pnömoni, hem malignitenin kendisinin, hem de tedavisinde kullanılan kemoterapötik rejimlerin bağışıklık sistemini olumsuz etkilemesi nedeniyle HM'lerde gelişen enfeksiyonların önemli bir kısmını oluşturur. Bununla birlikte, akciğer grafilerindeki infiltrasyonların, enfeksiyon dışında hemoraji, ödem, infarktüs, ilaç ve radyasyona bağlı olma olasılığı, tanıda zorluğa neden olur [2].

İmmünsüprese hastalarda toplum kökenli pnömoni (TKP) ya da hastane kökenli pnömoni (HKP) gelişebilir ve özellikle HKP'lerde mortalite yüksektir. Bu hastalarda klinik ve laboratuvar bulguların tanı koydurucu olmaması, etiyolojik ajanın tespitinin güç ve zaman alıcı olması, ampirik tedaviyi zorunlu kılmaktadır [1,3].

Bu çalışma, HM'si olan hastalarda pnömoni tanısını, gelişme sıklığını, pnömoni tedavisinde kullanılan ampirik antibiyotik rejimlerini ve sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde, 1997-2000 yıllarında takip edilen 342 hastanın (83 NHL, 66 HL, 54 AML, 23 KML, 23 ALL, 51 KLL,

Tablo II. Hastaların kullandıkları antibiyotikler

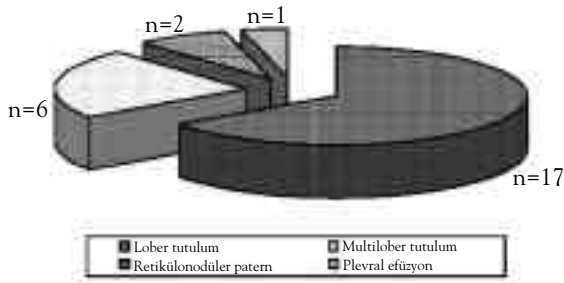
Pnömoninin türü	Kullanılan antibiyotik	Olgu sayısı
Toplum kökenli pnömoni	Ampisilin + Sulbaktam	7
	Siprofloksasin	1
	Karbapenem	1
	Üçüncü kuşak antipsödomonal Sefalosporin + Aminoglikozid	1
Hastane kökenli pnömoni	Karbapenem + Aminoglikozid	2
	Üçüncü kuşak antipsödomonal Sefalosporin + Aminoglikozid	1
	Karbapenem + Aminoglikozid + Antifungal antibiyotik*	2
	Üçüncü kuşak antipsödomonal Sefalosporin + Aminoglikozid + Makrolid	1
	Karbapenem + Aminoglikozid + Glikopeptid antibiyotik	1
	Antifungal antibiyotik*	1
Febril nötropeni + Hastane kökenli pnömoni	Glikopeptid antibiyotik + Aminoglikozid	1
	Karbapenem + Aminoglikozid	1
	Karbapenem + Aminoglikozid	1
	Karbapenem + Aminoglikozid + Glikopeptid antibiyotik + Antifungal antibiyotik*	4
	Karbapenem + Aminoglikozid + Antifungal antibiyotik*	1
	Üçüncü kuşak antipsödomonal Sefalosporin + Aminoglikozid + Glikopeptid antibiyotik	1
Febril nötropeni + Toplum kökenli pnömoni	Üçüncü kuşak antipsödomonal Sefalosporin + Aminoglikozid + Glikopeptid antibiyotik	1

* Antifungal antibiyotikler tedaviye sonradan ilave edilmiştir.

42 MM) dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalardan pnömoni gelişmiş olan 26'sı (%7.6) çalışmaya alındı.

Pnömoni tanısı akciğer filminde pnömonik konsolidasyon ile birlikte öksürük, balgam çıkarma ve ateş gibi majör ölçütlerden en az birinin veya dispne, plöretik göğüs ağrısı, muayenede konsolidasyon bulguları ve beyaz küre sayısının 12.000/mm³'den yüksek olması gibi minör ölçütlerden en az iki tanesinin varlığında konuldu [4].

Pnömoni etkeni olabilecek herhangi bir mikroorganizma için enkübasyon döneminde olmadığı bilinen hastalarda, hastaneye yatıştan 48 saat sonra veya hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde gelişen pnömoniler HKP olarak kabul edildi. TKP ise, kişinin günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömoni



Şekil 1. Hastaların akciğer grafisi bulguları

olarak tanımlandı. Febril nötropeni, bir kez 38.3°C 'den yüksek veya bir saat süre ile 38°C ya da üzerinde olan ateşle birlikte nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ altında olması şeklinde tanımlandı [1,5].

Hastaların anamnezleri, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi bulguları, lökosit sayımları, ateş durumları, balgam ve kan kültürlerinde üreme ile antibiyotik kullanımı özellikleri dosyalarından kaydedildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 41.23 ± 19.35 yıl olup 16'sı erkek, 10'u kadındı. Hastalara HM tanısı ortalama 19.40 ± 24.30 ay önce konmuştu ve pnömoni 3 hastada, hastaneye ilk başvurduğu sırada mevcuttu. Hastaların 11'i (%42) TKP ve 15'i (%58) HKP olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama lökosit sayısı $3984 \pm 4884/\text{mm}^3$ ($200-23600$), ortalama ateş düzeyi $38.6 \pm 1.09^{\circ}\text{C}$ bulundu. Dört hastada subfebril ateş vardı. 342 hastada toplam 166 febril nötropeni atağı gelişmişti ve 26 pnömoni olgusunun 9'u (%34,6) pnömoni tanısı aldığı anda nötropenikti. Bunlardan 8'i HKP, 1'i TKP olgusuydu. Nötropenik olguların nötrofil sayıları ortalama $262.50 \pm 15.59/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Nötropenik olmayan 18 olgunun yalnızca 1'inde lökosit sayısı normal değerin üzerindeydi. ALL'li 23 hastanın 9'unda (%39,1) pnömoni vardı. Hematolojik malignitelere pnömoni sıklığı Tablo I'de, hastaların radyolojik görünümüne göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir.

Hastalardan alınan kültürlerden 7'sinde (5 kan kültürü, 2 balgam kültürü) üreme oldu. Bunların 4'ünde koagülaz (-) stafilokok, 2'sinde A grubu hemolitik streptokok, 1'inde *Klebsiella pneumoniae* üredi.

TKP ve HKP'ler ile febril nötropenin eşlik ettiği

pnömonilerin tedavileri Tablo II'de görülmektedir. Hastalar ortalama 18.88 ± 18.48 gün antibiyotik tedavisi almıştır. Febril nötropenili 3, nötropenisi olmayan 2, toplam 5 hasta (%19.2) yaşamını yitirmiştir.

TARTIŞMA

Pnömoni HM'li hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle, birincil hastalığın nötropenik dönemlerinde pnömoni sıklığı artarken, bu dönemde klinik belirtilerin ve radyolojik bulguların tipik olmaması tanı ve tedaviyi geciktirmektedir [1-3,6,7]. Febril nötropenik hastaların %48-60'unda, saptanmış ya da gizli enfeksiyon söz konusudur [8]. Febril nötropenili hastalarda yapılan çalışmalar, ateşin kaynağının %20 sıklıkla akciğer enfeksiyonları olduğunu ortaya koymaktadır [1]. Bu çalışmada toplam 342 hastanın 26'sında (%7.6) pnömoni saptandı. Hastalarda 166 kez febril nötropeni atağı gelişmişti ve bunların yalnızca 9'unda (%5.4) pnömoni ateşin kaynağı olarak bulundu. Bu düşük oranlar tanı konulmasındaki zorluktan, hematoloji kliniğinde yatan hastaların iyi izolasyonundan ve çalışmanın geriye dönük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

İmmünsüprese hastalarda konsolidasyona ait tipik muayene bulguları ve radyolojik bulgular olmayabilir. Ayrıca hastalarda balgam çıkarma öyküsü, ateş ve lökositoz bulunmayabilir. Bu çalışmada sadece 4 hastada ateş subfebrildi ve nötropenik olmayan olguların (n=18) yalnızca birinde lökosit sayısı normal değerlerin üzerindeydi.

İmmünsüprese hastalarda ampirik tedavi başlanmadan önce mümkün olan mikrobiyolojik çalışmalar yapılmalıdır. Tüm hastalardan bakteri ve mantarlar için en az iki adet kan kültürü örneği alınması önerilmektedir [8]. Bronkoskopik olarak korunmuş fırça yöntemi ve bronkoalveolar lavaj (BAL) ile korunmuş BAL veya transbronşiyal biyopsi, transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulamalarından alınan örneklerin kantitatif kültürlerini yapmak oldukça değerlidir. Bazen bu hastalarda örneklerin açık akciğer biyopsisi ile alınması gerekebilir [1,9-11]. Bu çalışmada, hastaların kan kültürleri ve balgam çıkarabilenlerin balgam direkt mikroskopik incelemesi ve kültür antibiyogramı yapılmıştır. Febril nötropenili hastaların yaklaşık %16-20'sinde bakteriyemi vardır. Nitekim bizim çalışmamızda da kan kültüründe üreme olan 5 hastanın 3'ü nötropenikti. Etken mikroorganizmanın izole edilebilmesi ilerleyen günlerde tedavi rejiminin yeniden düzenlenmesi için imkan sağlayacağı gibi ampirik tedavi-

lere dayanak oluşturacak mikrobiyolojik veri tabanlarının da oluşturulmasına katkıda bulunacaktır. Çalışmamız, pnömoninin tanısına yönelik invazif mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin hastanemizde yeterince kullanılmadığını göstermiştir

İmmünesüpresyonda infeksiyonlara yatkınlık nötropeniyle daha da artar. Febril nötropenili kanser hastaları, infeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalite yönünden değişen risk profilleri ile heterojen bir grup oluştururlar ve bu nedenle aynı şekilde tedavi edilemezler. Bununla birlikte, ampirik antibiyotik rejimleri, esas olarak Gram negatif enfeksiyonların, özellikle de *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının kontrolüne yönelik olmalıdır. Bunun nedeni, Gram negatif bakteriyemilerden kaynaklanan erken mortalitede oranın %15-30 olmasıdır [9]. Bu çalışma, ALL'li hastaların diğer HM'lere göre daha sık pnömoni olduklarını ve bu hastalarda pnömoninin daha yüksek mortaliteyle seyrettiğini göstermiştir. Bunun sebebi ALL'li hastalarda daha sık nötropeni gelişmesi ve steroid kullanımı olabilir. Nötropeni ve akciğer infeksiyonu %45'lere varan mortaliteyle seyrederek. Bizim çalışmamızda febril nötropenili 9 hastanın 3'ü (% 33,3) yaşamını yitirdi. Yaşamını yitiren 5 olgunun hepsi HKP'liydi. HM'lerle ilgili olarak; HKP'li, ALL'li ve nötropenik hastaların mortalite açısından daha dikkatli izlenmesi gerekir. Yedi günden daha kısa süreli nötropenilerde ve eşzamanlı morbidite veya kontrol edilemeyen malignite bulunmayan hastalarda mortalite daha düşüktür. Bu hastalar, genellikle solid tümörlü veya lenfomalı hastalardır [9].

Antibiyotik tedavisi uygulanırken, infeksiyondan başka nedenler dışlandıktan sonra, radyolojik bulguların özellikleri, hastanın nötropenide olup olmadığı, servis veya yoğun bakım florasının özellikleri ve antibiyotik duyarlılığı dikkate alınmalıdır [6,7,12,13]. İmmünesüprese hastalarda gelişen pnömonilerin tedavisinde, pnömoni toplum kökenli ise beta-laktam, beta laktamaz inhibitörü ya da 2. kuşak sefalosporin (makrolid ilave edilebilir); hastane kökenli ise, 3. kuşak antipsödomonal sefalosporin ya da 4. kuşak sefalosporinle aminoglikozid ya da kinolon kombinasyonu önerilmektedir [1]. Kuku ve arkadaşları, febril nötropeninin ampirik tedavisinde seftazidim ve meropenemin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada, iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir [14]. Akan ve arkadaşları, -laktamaz direncinin sık görüldüğü hastanelerde, febril nötropenik hastalarda sulbaktam-sefaperazon kombinasyonunun uygun

bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir [15]. Bununla birlikte, hastanemizin kendisine ait mikrobiyolojik veri tabanları yoktur. Bu çalışmada, ampirik başlanan antibiyotiklerin tedavideki başarısını ölçmeye yetecek subgruplar oluşturulamamıştır.

Nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisi sonlandırılmadan önce nötrofil sayısının 500/mm³'den yüksek olması istenir. Etken mikroorganizma saptanamadığında, ampirik antibiyotik tedavisine, ilk 2 günü parenteral olmak üzere en az 7 gün devam edilmelidir. Geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedaviye rağmen ateşi devam eden hastalarda, özellikle nötrofil sayısı 500/mm³'ün üzerinde ise tedaviye antifungal ajan ilave edilmelidir [8,16,17,18]. Bu çalışmada da ateşi düşmeyen 8 olgunun tedavisine bir antifungal ajan ilave edilmiştir. Bu nedenle ortalama antibiyotik tedavi süresi uzamıştır

İmmünesüprese hastalarda pnömoni mortalitesi %45'lere dek çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda mortalitenin daha düşük bulunmasının (%19,2) nedeni pnömoni tanısının atlanması, hastaların ancak %30.8'ine nötropeninin eşlik etmesi, %42'sinin TKP olması ve ampirik tedaviye erken başlanması olabilir.

Sonuç olarak, HM'li hastalarda pnömoni sık gelişir, tipik bulgularla seyretmediği için pnömoninin tanısı zordur, etken mikroorganizmanın izolasyonu güç olduğundan ampirik antibiyotik tedavisi kaçınılmazdır. Ayrıca, HM'si olup ALL tanısı alanlarda, nötropenik hastalarda ve HKP'lerde mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Uçan ES, Sayiner A, Akan H ve ark. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni tanı ve tedavi rehberi. Toraks Bülteni 1998; 3: 26-45.
2. Rosenow EC III, Wilson ER, Cockeril FR III. Pulmonary disease in the immunocompromised host. Mayo Clin Proc; 1985;60: 473-87.
3. Fishman AP, Rubin RH. Pneumonia in the organ transplant patient. In: Fishman AP; ed. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. New York, McGraw-Hill Company; 1998: 2153-64.
4. Weingarten SR, Riedinger MS, Hobson P et al. Evaluation of a pneumonia practice guideline in an interventional trial. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 1908-14.
5. Biberoglu K, Kılıç O, Çakır N ve ark. Hastane kökenli pnömoniler tanı ve tedavi rehberi. Toraks Bülteni 1998; 3: 15-25.
6. Yüce A, Çakır N. Bağışıklık Yetmezliği Pnömonileri. Numanoğlu N, Willke Topçu A, eds. Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler'de Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2000: 229-58.
7. Akova M. Nötropenik Ateş ve Akciğer. Uçan ES; ed. Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı. İzmir: Saray Tıp Kitapevi; 1996:147-59.

8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis.* 1997; 25:551-73.
9. Menichetti F. Nötropenik kanser hastalarında ampirik antibiyotik tedavisi. *Günümüz Enfeksiyon Hastalıkları.* 2001; 1 : 6-9.
10. Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R et al. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax.* 2001;56:115.
11. Rubin RH, Greene R. Clinical approach to the compromised host with fever and pulmonary infiltrates. In Rubin RH, Young LS; eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*, 3rd ed. New York: Plenum; 1994: 121-61.
12. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New Eng J Med.* 1993;328:1323-32.
13. Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, et al. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med.* 1992;117:415-31.
14. Kuku İ, Kaya E, Turan N ve ark. Febril nötropenilerin ampirik tedavisinde seftazidim ve meropenem'in etkinliklerinin karşılaştırılması (abstract). XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi.2-4 Kasım 2000 İzmir, P-279, 303.
15. Akan H. Febril nötropenik hastalarda sefoperazon-sulbaktam kullanımı: Türkiye deneyimi. 4. febril nötropeni sempozyumu program ve özet kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara: 2001: 55-6.
16. Aoun M, Klustersky J. Respiratory infections during chemotherapy-induced aplasia. *Rev Mal Respir.* 2001;18:125-35.
17. Escamilla R, Hermant C. Pneumoniae in immunocompromised patient. *Eur Respir. J.* 1997;3:189-208.
18. Özkocaman V, Özkalemkaş F, Ali R ve ark. Hematolojik maligniteli yüksek riskli febril nötropenili dört olguda invaziv pulmoner aspergilloz. (abstract). XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi.2-4 Kasım 2000 İzmir, P-289, 313.

Bölge Verileriyle Türkiye’de Tüberküloz

Şeref Özkara¹, Zeki Kılıçaslan², Filiz Öztürk³, Saliha Seymenoğlu⁴, Ali Rıza Erdoğan⁵, Cemal Tellioglu⁴, Ayşen Aytuğ Koşan⁵, Binnaz Kaya⁵, Ferit Koçoğlu⁶, Emel Kibaroglu⁵

¹ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

³ Ümraniye Verem Savaşı Dispanseri, İstanbul

⁴ Samsun Verem Savaşı Dispanseri, Samsun

⁵ Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Sağlık Bakanlığı, Ankara

⁶ Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu Başkanı, Cumhuriyet Üniversitesi Rektörü, Sivas

ÖZET

Bu çalışmada, 2001 yılında yapılan bölge TB toplantıları için derlenen verilerle tüberküloz hastalarının durumu incelenmiştir. Çalışmada, Karadeniz ve Marmara bölgeleri ile İzmir dışında Ege bölgesi ve Akdeniz bölgesinin batı kesimindeki 25 174 389 nüfusa hizmet veren 108 dispenserin 1999 yılında kaydedilen hastaları değerlendirilmiştir. Deneyimli hekimler dispanserlere giderek verileri toplamıştır. Bu bölgelerdeki toplam hasta sayısı 9179, insidans yüz binde 36.46’dır, yayma pozitif 3699 olgu nun insidansı ise 14.69’dur. Hastaların %91.1’i yeni, %8.9’u eski olgudur. En büyük hasta grubunu 15 ile 44 yaş arasındaki lerin oluşturduğu saptanmıştır. Yaş gruplarına göre insidans incelendiğinde ise 15 yaşın üzerinde eğrilerin görece yatay seyret tiği görülmektedir. Akciğer dışı tüberkülozlu 2084 (%22.7) olgu saptanmıştır. Akciğer TB’li 7095 hastadan 3699’u (%52.2) yayma pozitifdir, mikroskopi yapılmayan 1812 (%25.5) hasta vardır. Tedavi sonuçları incelendiğinde yeni ve eski olgularda sırasıyla, tedavi başarısı %82.4 ve %65.7; tedaviyi terk oranı %8.2 ve %19.0; ölüm %2.3 ve %5.0; yayma pozitif olgularda kür oranı ise %36.8 ve %30.5’tir. Bütün olgularda tedavi başarısı %80.9’dur. Hasta başına 3.54 temaslı saptanmış, bunlardan %71.8’i muayene edilmiştir. Bu bulgular bize ülkemiz dispanserlerinde TB hastalarına ait verilerin bulunduğunu ve düzenli toplanabileceğini göstermektedir. Bakteriyojik incelemenin bütün hastaları kapsaması gerekir. Tedavi başarı oranları daha da artmalıdır. Sonuç olarak, mevcut veriler genel olarak olumlu olmakla birlikte, bu bölgelerde tüberküloz kontrolünde Dünya Sağlık Örgütü’nün hedeflerine henüz ulaşamadığımızı görmekteyiz.

Anahtar sözcükler: tüberküloz, Türkiye, 1999, bakteriyojoloji, tedavi sonucu

Toraks Dergisi, 2002;3(2):178-187

ABSTRACT

Tuberculosis in Turkey With Regional Data

This study examines the status of TB patients with the data of regional TB meetings held in the year 2001. This study covers Black Sea and Marmara Regions, and Aegean Region other than İzmir and Western Mediterranean Region; patients registered in 1999 in 108 dispensaries serving for 25 174 389 population; were evaluated. Experienced physicians visited dispensaries to collect these data. Incidence in these regions was 36.46 in 100 000 with total of 9179 cases, incidence of 3699 smear positive cases was 14.69. Among cases, 91.1% was new and 8.9% were old. Biggest number of patients were between 15 and 44 years old, but incidence shows nearly horizontal lines above 15 years on graphics. Cases of extrapulmonary TB were 2084 (22.7%). Among pulmonary tuberculosis cases 3699 of 7095 (52.2%) were smear positive and smear was not done in 1812 (25.5%). Treatment results in new and old cases were as follows respectively: treatment success, 82.4% and 65.7%; treatment interruption, 8.2% and 19.0%; death 2.3% and 5.0%; cure rate in smear positive cases were 36.8% and 30.5%. Treatment success in all cases were 80.9%. There were 3.54 contacts per patient and 71.8% of them were examined. These findings reveal that there is data about TB patients in dispensaries and regular collection of data is possible; bacteriological examination should cover all patients; treatment success rates should be increased. As a conclusion, although is positive data, we can see that TB control in these regions did not reach the World Health Organisation’s targets.

Key words: tuberculosis, Turkey, 1999, bacteriology, treatment result

GİRİŞ

Türkiye’de standart veri yokluğu

Ülkemizde tüberkülozla (TB) ilgili temel veriler yetersizdir. Ülke genelini yansıtan Sağlık Bakanlığı/Verem Savaşı Daire Başkanlığı’nın (VSDB) sunduğu verilerde eksiklikler bulunmaktadır.

Hastaların yaş dağılımında düzenli onar yıllık aralıklar değil, 25-44 ve 45-64 gibi 20 yıllık gruplar vardır; cinsiyet dağılımına ilişkin veri yoktur. Bakteriyojik veriler eksik ve hatalıdır [1].

Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde de bir kohort analiz yöntemi kullanılmamaktadır, onun yerine yıl içinde tedavisi tamamlanan hastaların sonuçları yayımlanmaktadır. Bu nedenle çeşitli verem savaşı dispanserleri tek tek kendi verilerini kongrelerde bildiri olarak sunmakta, dergilerde yayımlanmaktadır. Hastane klinikleri ve üniversitelerdeki servisler de belirli süre izlenen hastaların özelliklerini yazılı olarak bildirmektedir.

Kocabaş ve arkadaşları, bakteriyoloji ve tedavi sonuçları konusunda 1990 yılında kaydedilen hastalar için ülke genelinde bir değerlendirme yapmışlardır [2]. Bunun dışında ülke genelini yansıtan veri yoktur.

Mevcut veriler, Form 21 analizi

Verem Savaşı Daire Başkanlığı’nın yukarıda sözü edilen verileri topladığı sistem 1953’te başlatılmış, 1974 yılında bugünkü şeklini almıştır. Veriler her dispanserde doldurulan Form 21 ile aylık olarak toplanmakta ve VSDB’de değerlendirilmektedir. Bu verilere göre 1999 yılında kaydedilen TB olguları Tablo I’de sunulmuştur. Tedavi sonuçları da Tablo II’de sunulmuştur; bu tabloda sunulan veriler bir kohort analiz sonucunu yansıtmaz, yani, 1998’de tedaviye alınan hastaların sonuçlarını değil, bunun yerine 1999 yılında tedavisi tamamlanan hastaların sonuçlarını yansıtmaktadır. Dikkati çeken bir nokta, 1998 yılında tedaviye alınan hasta sayısı (yeni ve eski) 24947 iken 1999 yılında tedavisi tamamlanan ve sonucu verilen hasta sayısı 25 921’dir. (Tablo I ve II.)

Yeni bir veri sistemine geçişin yavaş oluşu

Dünya Sağlık Örgütü’nün 1993 yılında TB için acil durum ilan etmesinden [3] ve 1994 yılında yeni bir “framework” yayımlamasından [4] sonra DSÖ ve IUATLD tarafından TB ile ilgili kullanılan terimler, veri toplamada kullanılan başlıklar yeniden belirlenmiştir [5,6]. DSÖ 1995 yılından bu yana dünyada TB’nin durumunu yansıtan raporlar yayımlanmaktadır [7]; bu arada Avrupa’da TB sürveyansı için yeni bir yapılanma gerçekleşmiştir ve 1995 yılından itibaren Avrupa’da TB’nin durumunu yansıtan raporlar yayımlanmaktadır [8]. Bu raporlarda Türkiye ile ilgili veriler her zaman eksiklikler içermektedir.

Tablo I. Form 21’lerden elde edilen verilerle Verem Savaş Dispanserlerine 1999 yılında kaydedilen TB hastaları [1]

Yeni Olgular	Muayene edilen kişi	Saptanan hasta sayısı	100 000’de hasta bulma oranı	Toplam yeni hastaların yüzdesi
Kişisel başvuru	496 645	16 339	3 2 89 9	88.7
Temaslı muayenesi	73 302	1622	2 2 12 8	8.8
Organize toplum taraması	273 784	114	416	0.6
Rapor için başvuru	845 935	135	159	0.7
Mükerrer başvuru	363 435	208	572	1.1
Toplam	2 053 101	18 418	8971	100
Eski olgular		3670		
Eski+yeni olgular		22 088		

Tablo II. Form 21’lerden elde edilen verilerle Verem Savaş Dispanserlerinde 1999 yılında tedavisi tamamlanan hastaların tedavi sonuçları [2]

Tedavi Sonucu	Hasta sayısı	Yüzdesi	DSÖ terimleri ile tedavi sonucu*	Sayı	Yüzde
			Kür	bilinmiyor	
İlaçsız kontrol	19 657	75.8	Tedavi başarısı	19 675	75.8
Baştan inaktif	158	TB değil			
Başka hastalık	391	TB değil			
Hastaneye yatan	923	3.6			
Başka yerde tedavi gören	414	1.6	Nakil giden	1039	4.0
Naklen giden	1039	4.0			
Nasıl olduğu bilinmeyen	1476	5.7	Tedaviyi terk	3082	11.9
İşbirliği yapmayan	1606	6.2			
Ölen	806	3.1	Ölen	806	3.1
			Tedavi başarısızlığı	bilinmiyor	
TB Toplamı**	25 921	100	Toplam	25 921	100

*Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) terimleri ile tedavi sonuçları birebir örtüşmemekle birlikte, terimlerin muhtemel karşılıklarına göre düzenlenmiştir. Bir tedavi sonucu olarak “kür” ve “tedavi başarısızlığı” terimleri mevcut kayıt sisteminde yoktur. “İlaçsız kontrol” terimi, “tedavi başarısı” ile aynı anlamda kullanılmaktadır. “Tedavi başarısı” terimi ise “tedaviyi tamamlama” ile “kür”ün toplamıdır.

**TB toplamı, baştan inaktif ve başka hastalık grupları çıkarıldıktan sonraki toplamı içerir.

Ülkemizde yeni bir veri kayıt ve bildirim sistemine geçme konusundaki ihtiyacı saptayan ve öneriler sunan toplantı ve yayımlar yapılmıştır; Bunların arasında Özkara ve arkadaşları tarafından 1995 yılında hazırlanan tüberkülozda tanımlar makalesi [9], VSDB tarafından hazırlanan 1996 yılındaki Verem Danışma Kurulu kararları [10] sayılabilir. Bunların dışında Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu (TUVSDF), Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği ve Toraks Derneği başta olmak üzere birçok ulusal kongre konuşmasında ve ulusal dergilerde yayımlanan birçok makalede bu konu gündeme getirilmiştir. VSDB tarafından 1998 yılında bir tanı, tedavi ve izlem kitabı yayımlanmıştır [11], ancak uygulanması gerektiği bir genelge ile dispanser, hastane ve diğer kurumlara bildirilmemiştir. Bu nedenle bu kitaptaki önerilerin uygulanması konusunda kafa karışıklığı olmuştur. VSDB ile TUVSDF tarafından 1999 yılında yayımlanan kılavuz taslağı, bazı eksikliklerine karşın, bir ulusal TB programı bütünlüğü sunmak amacıyla tartışmaya açılmıştır [12]. Ancak bu kılavuzun da son şekli henüz hazırlanmamış ve bu kılavuzda sunulan öneriler ve formlar henüz yaşama geçirilmemiştir. Deyim yerindeyse “çok uzun süren bir geçiş dönemi” yaşadığımızı söyleyebiliriz.

Durumumuzun belirlenmesi gerekiyor

Bu çalışmada, 2001 yılında gerçekleştirilen 6 bölge toplantısı için toplanan ve İstanbul’da yapılan çalışmada elde edilen veriler yer almaktadır. Bu veriler Türkiye’nin coğrafi ve nüfus olarak yaklaşık üçte birlik bir bölümünü içermektedir. Türkiye’nin tamamını yansıtacak verilerin de tamamlanarak yayımlanabileceğini umuyoruz.

YÖNTEM

Bölge toplantılarının organizasyonu ve tanıtımı

TUVSDF ve VSDB tarafından eğitim amaçlı düzenlenen bölge toplantılarından ilki Bursa’da yapılmıştır. Bu toplantıda bölge verileri toplanmamış, toplantı sonrası yapılan değerlendirmede, sonraki toplantılarda bölge verilerinin sunumunun yapılması kararı alınmıştır. Samsun’da yapılan ikinci bölge toplantısında her dispanser kendi verilerini sunmuştur; bu toplantıdan sonra yapılan değerlendirmede diğer bölgelerde verilerin, VSDB tarafından görevlendirilen bir ya da iki kişinin yardımı ve gözetimi ile toplanması kararı alınmış ve uygulanmıştır.

Bölge toplantılarında birinci gün açılış konuşmaları sonrasında teorik sunumlar ve tartışmalarla tüberkülozun dünyada ve Türkiye’deki durumu, tüberkülozun kontrolü, patogenez, tanısı, tanımlar, tedavisi, tedavinin izlenmesi teorik olarak anlatılarak tartışılmakta; başarılı bir dispanserin sunumu ve yeni kılavuzun tanıtımı yapılmakta; ikinci gün ise

bölgedeki her dispanser ve göğüs hastanesi sunum yapmakta, bu sunumlar katılımcılarla tartışılmaktadır.

VSD’deki verilerin alındığı kaynaklar ve toplanan veriler

Verem savaşı dispanserlerinde tüberkülozlu hasta kayıt defteri, hasta kayıt fişleri ve hastane epikrizleri kullanılarak şu bilgiler tablolar halinde toplanmaktadır: (yeni ve eski akciğer TB olguları için ayrı ayrı olmak üzere) yayma pozitif akciğer TB olguları, tüm akciğer TB olguları ve akciğer dışı akciğer TB olguları tüm tüberküloz olgularının ayrı ayrı yaşa ve cinsiyete göre dağılımı; mikroskopi pozitif, negatif ve mikroskopi yapılmayan akciğer TB olgularının sayısı; TB olgularının akciğer ve akciğer dışı TB olarak dağılımı; yayma pozitif akciğer TB olgularının, tüm akciğer TB olgularının, akciğer dışı TB olgularının ve akciğer ile akciğer dışı bütün TB olgularının tedavi sonuçları. Bunlara ek olarak, miliyer ve menenjit TB olgularının sayıları ve yaş dağılımı; yıl içindeki temaslı hedef nüfus, kontrolü yapılan temaslı sayısı, SSK’lı hastalar, tedaviye dispanserde ve hastanede başlananların oranı ve dispanser nüfusu toplanmıştır.

Bu makalede, bölge toplantıları için toplanan tüm bilgiler değil, dergide yayımlanacak bir metin çerçevesinde sınırlı miktarda veri sunulmuştur.

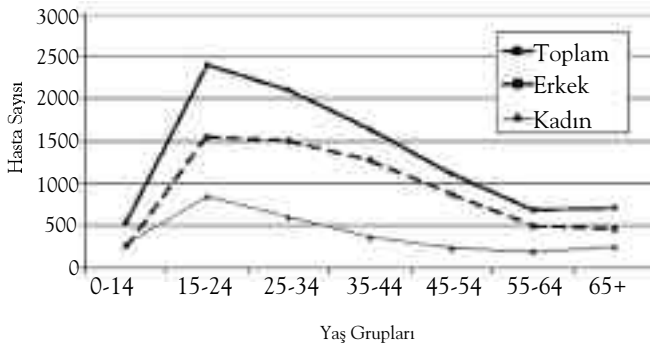
Toplantıdan önce bu konuda deneyimli bir hekim bölge dispanserlerinin her birine giderek verilerin toplanmasına ve analiz edilmesine yardımcı olmuştur. Böylece dispanser kayıtlarından verilerin sağlıklı bir şekilde elde edilmesine çalışılmıştır.

Veri değerlendirme yöntemi

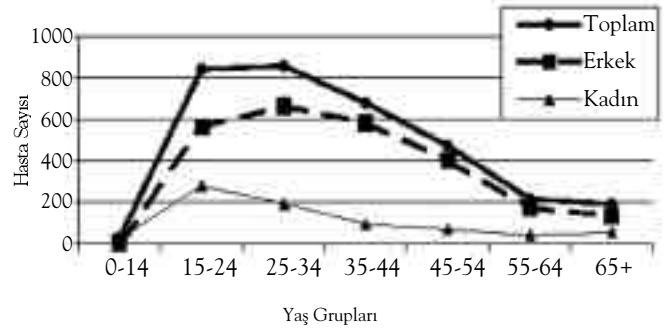
Hastaların tedavi sonuçları, verem savaşı dispanserlerindeki kayıtlardan alınırken her biri için yeni tedavi sonucu terimlerine göre değerlendirilmiştir. Burada kullanılan tanımlar VSDB 1998 kitabındaki tanımlardır [11]; “tedavisi devam eden hastalar” tanımı bu kitapta yoktur. Ancak, dispanserlerden veri toplanırken böyle bir grup da oluşturulmuştur.

Dispanser kaydında 11 ve 12 kodlu olarak belirtilen kaviteli ya da akciğer infiltrasyonu olan hastalar akciğer tüberkülozu olarak kabul edilmiştir. Bunun dışındaki bütün olgular akciğer dışı TB olarak kabul edilmiştir. Böylece “solunum” ve “solunum-dışı” değil, “akciğer” ve “akciğer-dışı” TB ayrımı yapılmıştır. Bu sistemde akciğer ve akciğer dışı hastalık aynı hastada varsa, bu hastada akciğer TB olduğu kabul edilmiştir.

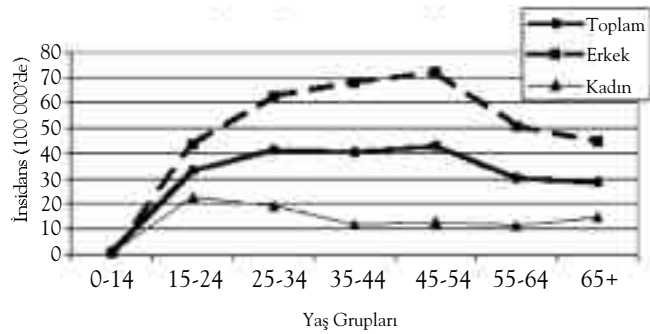
Devlet İstatistik Enstitüsü’nden (DİE) alınan ve Türkiye nüfusunun yaşa ve cinsiyete göre dağılımını gösteren 1999 yılına ait rakamlar, yaşa özgü insidans hesaplamasında kullanılmıştır; bu hesaplama yapılırken, Türkiye



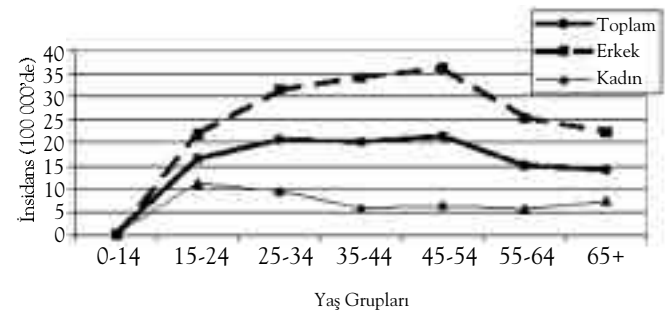
Şekil 1. Yeni ve eski, akciğer dışı 9179 TB hastasının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı



Şekil 3. Yeni yayma (+) 3289 akciğer tüberkülozlu hastanın yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı



Şekil 2. Yeni ve eski, akciğer ve akciğer dışı 9179 TB hastasının yaş gruplarına ve cinsiyete göre insidansı



Şekil 4. Yeni yayma (+) 3289 akciğer tüberkülozu olgusunun yaş grubuna ve cinsiyete göre insidansı

genelindeki yaş ve cinsiyet dağılım oranlarının, verilerin sunulduğu bölgeler için de geçerli olduğu kabul edilmiştir. (Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlığı'ndan resmi yazışma ile 9.9.1997 tarihinde RSD-12-7578 numara ile alınan nüfus bilgileri kullanıldı.)

Temaslı muayenesi, süre belirlemeksizin, herhangi bir tarihte en az bir kez muayene edilen temaslıları belirtmektedir.

“Yeni olgu”, tedavi görmemiş ya da bir aydan daha kısa süre tedavi görmüş TB hastası olarak tanımlanmıştır. “Eski olgu” tanımı ise, yeni olgu olmayan bütün hastaları kapsamaktadır.

BULGULAR

Verilerin toplandığı iller ve nüfusun tanıtımı

Samsun’da 7 il (Amasya, Çorum, Kastamonu, Ordu, Samsun, Sinop, Tokat), Antalya’da 5 il (Afyon, Antalya, Burdur, Isparta, Konya), Edirne’de 3 il (Edirne, Kırklareli, Tekirdağ), Denizli’de 5 il (Aydın, Denizli, Manisa, Muğla, Uşak) ve Trabzon’da 6 il (Artvin, Bayburt, Giresun, Gümüşhane, Rize, Trabzon) dispanserlerinin verileri toplanmıştır. Bu verilere İstanbul dispanserlerinin verileri de eklenmiş ve sonuçta 25 174 389 nüfusa hizmet veren 108 dispanserde 1999 yılında kaydedilen hastalar değerlendirilmiştir. (Buradaki nüfus, dispanser bölgelerinin nüfusları toplamıdır.)

Toplam rakamlar

Toplam 25 174 389 nüfusa hizmet veren verem savaşı dispanserlerine 1999 yılında kaydedilmiş hastaların toplam sayısı 9179’dur ve insidans 100 000’de 36.46’dır. Yayma pozitif olanların sayısı 3699, insidans 100 000’de 14.69’dur. Hastaların 8358’i (%91.06) yeni, 821’i (%8.94) eski olgudur.

Tüm hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı ve insidansı

Tüm yeni ve eski hastaların cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1’de görülmektedir. Yaş gruplarına göre insidans (olgu sayısı/100 000 nüfus) Şekil 2’de görülmektedir.

Yeni yayma (+) akciğer TB hastalarının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı ve insidansı

Yeni yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastaların cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 3’te görülmektedir. Yaş gruplarına göre insidans (olgu sayısı/100 000 nüfus) Şekil 4’te görülmektedir.

Bu çalışmada hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımlarını Şekil 1, 2, 3 ve 4’te görmekteyiz. Dikkati çeken noktalar: (a) yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde, hem yeni yayma pozitif olgularda (Şekil 3) hem bütün TB olgularında (Şekil 1) 15-24 ve 25-34 yaş gruplarında toplam hasta sa-

Tablo III. Akciğer ve akciğer dışı TB hastalarının yüzdesi

Toplantı Yapılan İller*	Yeni ve eski toplam akciğer TB		Yeni ve eski toplam akciğer dışı TB		Yeni ve eski toplam TB
	Sayı	%	Sayı	%	
	Samsun	1067	76.6	326	
Antalya	621	74.3	215	25.7	836
Edirne	491	85.2	85	14.8	576
Denizli	826	71.6	328	28.4	1154
İstanbul**	3422	77.7	981	22.3	4403
Trabzon	668	81.8	149	18.2	817
Toplam	7095	77.3	2084	22.7	9179

* Toplantı yapılan illerin verilerini içerdiği bütün iller şunlardır: Samsun'da 7 il (Amasya, Çorum, Kastamonu, Ordu, Samsun, Sinop, Tokat), Antalya'da 5 il (Afyon, Antalya, Burdur, Isparta, Konya), Edirne'de 3 il (Edirne, Kırklareli, Tekirdağ), Denizli'de 5 il (Aydın, Denizli, Manisa, Muğla, Uşak) ve Trabzon'da 6 il (Artvin, Bayburt, Giresun, Gümüşhane, Rize, Trabzon)
** İstanbul'da toplantı yapılmamış verileri, tabloya eklenmiştir.

Tablo IV. Akciğer tüberkülozunda bakteriyolojik inceleme

	Akciğer TB sayısı	Yayma yapılmayanlar		Yayma negatif		Yayma pozitif		Balgam bakılanlarda
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Yeni	6348	1635	25.8	1424	22.4	3289	51.8	%69.8
Eski	747	177	23.7	160	21.4	410	54.9	%71.9
Toplam	7095	1812	25.5	1584	22.3	3699	52.2	%70.0

Tablo V. Tüberküloz olgularının akciğer ve akciğer dışı tutulumları, bakteriyolojik durumları ve cinsiyete göre dağılımı.

	Cinsiyet	Akciğer TB			Akciğer Dışı TB	Toplam TB
		Yayma (+)	Yayma (-) ve Yapılmayan	Toplam		
Yeni Olgular	Erkek	2534	2149	4683	1090	5773
	Kadın	755	910	1665	920	2585
	Toplam	3289	3059	6348	2010	8358
Eski Olgular	Erkek	355	245	600	42	642
	Kadın	75	72	147	32	179
	Toplam	410	337	747	74	821
(Eski+Yeni)	Toplam	3699	3396	7095	2084	9179

yısının en yüksek olduğu görülmektedir; (b) yayma pozitif yeni olgularda, erkeklerde 15-24, 25-34 ve 35-44 yaşlarında en çok hasta varken; (c) bütün olgularda, erkeklerde 15-24 ve 25-34 yaş gruplarında, kadınlarda ise 15-24 yaş grubunda tepeye ulaşmaktadır, ikinci büyük grup 25-34 yaş grubudur.

Cinsiyete ve yaş gruplarına göre TB insidansı (100 000'de) incelendiğinde ise dağılımların değiştiği görülmektedir; genel olarak hasta sayılarındaki eğrilere göre insidans eğrileri daha büyük yaş gruplarında tepeye ulaşmaktadır. Eğriler incelendiğinde, (a) yayma pozitif yeni

Tablo VI. Tedavi sonuçları

TB olgu grubu	Tedavi sonucu [hasta sayısı (%)]								
	Kür	Tedavi tamamlama	Tedavi başarısı	Tedavi başarısızlığı	Tedaviyi terk	Nakil giden	Ölüm	Tedavisi devam eden	Toplam
Yeni Yayma (+) Akciğer TB	1212 (36.8)	1503 (45.7)	2715 (82.5)	71 (2.2)	267 (8.1)	151 (4.6)	71 (2.2)	13 (0.4)	3289 (100)
Yeni Akciğer TB			5157 (81.2)	77 (1.2)	582 (9.2)	358 (5.6)	152 (2.4)	22 (0.4)	6348 (100)
Yeni Akciğer ve ADTB*			6885 (82.4)	80 (0.9)	684 (8.2)	472 (5.7)	193 (2.3)	44 (0.5)	8358 (100)
Eski Yayma (+) Akciğer TB	125 (30.5)	130 (31.7)	255 (62.2)	38 (6.8)	80 (19.5)	22 (5.4)	23 (5.6)	2 (0.5)	410 (100)
Eski Akciğer TB			482 (64.5)	32 (4.3)	144 (19,3)	39 (5.2)	41 (5.5)	9 (1.2)	747 (100)
Eski Akciğer ve ADTB*			539 (65.7)	42 (5.1)	156 (19,0)	32 (3.9)	41 (5.0)	11 (1.3)	821 (100)
Yeni ve Eski Tüm Olgular			7424 (80.9)	122 (1.3)	840 (9.2)	504 (5.5)	234 (2.5)	55 (0.6)	9179 (100)

* ADTB: Akciğer dışı tüberküloz.

Tablo VII. TB hastalarının temashıları ve muayene edilenler

Toplantı yapılan iller*	Hasta sayısı	Temashı hedef kişi sayısı (A)	Hasta başına düşen temashı	Muayene edilen temashı sayısı (B)	Temashılarda muayene edilen/hedef (B/A)
Samsun	1393	5414	3.89	3579	66.1
Antalya	836	2897	3.47	2166	74.8
Edirne	576	1640	2.85	1149	70.1
Denizli	1154	4026	3.49	3359	83.4
İstanbul	4403	15 538	3.53	11 275	72.6
Trabzon	817	2964	3.63	1808	61.0
Toplam	9179	32 479	3.54	23 336	71.8

* Toplantı yapılan illerin, verilerini içerdiği iller için Tablo III’ün dipnotuna bakınız.

Tablo VIII. Hastalara tedavinin başlandığı yer

Toplantı yapılan iller**	Hastanede tedavi başlananlar, (%)	VSD’de tedavi başlananlar (%)	Hastanede ve VSD’de tedavi başlananların toplamı (%)	Toplam hasta sayısı	Tedavi başlama yeri bilinmeyen hasta sayısı
Samsun	939 (67,4)	454 (32.6)	1393 (100)	1.393	0
Antalya	355 (100)	0 (0)	355* (100)	836	481
Edirne	173 (34,2)	333 (65.8)	506* (100)	576	70
Denizli	734 (63,6)	420 (36.4)	1.154 (100)	1154	0
İstanbul	3474 (79,1)	918 (20.9)	4392* (100)	4293	9
Trabzon	703 (86,0)	114 (14.0)	817 (100)	817	0
Toplam	6378 (74,0)	2239 (26.0)	8617 (100)	9179	560

* İşaretli bölge/il verilerinde hastaların bir kısmına tedavinin nerede başlandığı belirlenememiştir. Bu nedenle hesaplamalar, kayıtlı verilere göre yapılmıştır.

** Toplantı yapılan illerin, verilerini içerdiği iller için Tablo III’ün dipnotuna bakınız.

olguların tümünde, 25-34, 35-44, 45-54 yaş gruplarında en yüksek değerler görülmektedir ve bu değerler birbirine yakındır; (b) yayma pozitif yeni erkek olgularda, en yüksek oranlar sırasıyla 45-54, 35-44 ve 25-34 yaş gruplarında görülmüştür; (c) Kadınlarda ise 15-24 ve 25-34 yaş gruplarında en yüksek değerlere ulaşmaktadır; (d) Tüm olgularda TB insidansı 15 yaş üstündeki bütün onarlı yaş gruplarında bir plato çizmekte, en yüksek insidansı 65 yaş ve üstü gruptadır; (e) Tüm erkek olgularda, en yüksek nokta 45-54 yaş grubunda olmak üzere 25 yaş ve üstündeki onarlı yaş gruplarının tümünde düz bir hat oluşturmaktadır; (f) Tüm kadın olgularda en yüksek değerler sırasıyla 65 yaş ve üzeri, 15-24 ve 25-34 yaş gruplarındadır, 35-44, 45-54, 55-64 yaş gruplarında ise yatay bir eğri çizmektedir.

Akciğer/akciğer dışı TB oranları

Akciğer dışı tüberküloz (ADTB) oranı, yeni olgularda 2010/8358 (%24.0), eski olgularda 74/821 (%9.0), yeni ve eski bütün olgularda ise 2084/9179 (%22.7) bulunmuştur. Çalışmanın verilerinin alındığı bölgelere göre akciğer TB ve ADTB

oranları Tablo III’te görülmektedir; ADTB oranları %14.8 (Edirne ve çevresi iki il) ile %28.4 (Denizli ve çevresi iller) arasında değişmektedir.

Akciğer TB’de bakteriyolojik inceleme

Yeni akciğer tüberkülozlu 6348 olgudan 4713’üne (%74.2) bakteriyolojik inceleme yapılmış ve 3289’u (%51.8) yayma pozitif bulunmuştur. Eski akciğer tüberkülozlu 747 olgudan 570’ine (%76.3) bakteriyolojik inceleme yapılarak 410’unda (%54.9) yayma pozitif bulunmuştur. Sadece mikroskopik inceleme yapılan hastalar esast alındığında, yeni akciğer tüberkülozlu olgularda %69.8 (3289/4713) ve eski akciğer tüberkülozlu olgularda %71.9 (410/570) pozitiflik saptanmıştır. Akciğer tüberkülozlu yeni ve eski tüm olgular (7095) arasında balgam incelemesi yapılmayan 1812 (%25.5) ve pozitif bulunan olgu sayısı 3699’dır (%52.1); balgam incelemesi yapılanlarda pozitiflik oranı %70.0 (3699/5284) olarak bulunmuştur. Yeni ve eski olguların bakteriyolojik durumları ve cinsiyet dağılımları da Tablo V’te gösterilmiştir.

Tedavi sonuçları (Tablo VI)

Bu tablonun incelenmesinde dikkati çeken özellikler şunlardır:

- Kür oranları, yeni olgularda %36.8, eski olgularda %3.5’tir.
- Tedavi başarısı (kür + tedaviyi tamamlama), yeni yayma pozitiflerde %82.5, yeni akciğer olgularında %81.2 ve tüm yeni olgularda %82.4’tür; eski yayma pozitif akciğer TB olgularında %62.2, akciğer olgularında %64.5 ve tüm eski olgularda %65.7’dir.
- Tedavi başarısızlığıyla tedavisi devam edenlerin oranı yeni akciğer TB olgularında %1.6’dan azken, eski olgularda %5.5’e kadar çıkmaktadır.
- Tedaviyi terk eden hastaların oranı, yeni akciğer TB olgularında %9.2 iken, eski akciğer TB olgularında %19.3’tür. Yayma pozitif olgular dikkate alındığında tedavi terk etme oranları yeni olgularda %8.1 ve eski olgularda %19.5 saptanmıştır. Tedaviyi terk eden hasta sayısı yeni akciğer TB’li 582 ve eski akciğer TB’li 144 olmak

üzere toplam 726'dır; basil pozitifliği gösterilmiş olanlar arasında tedaviyi terk edenler ise yeni olgularda 267 ve eski olgularda 80 olmak üzere toplam 327 hastadır.

- Nakil giden hastaların oranı yeni olgularda %5.7, eski olgularda %3.9 ve tüm olgularda %5.5'dir.
- Ölüm oranları yeni hastalarda %2.3, eski hastalarda %5.0 ve tüm hastalarda %2.5 bulunmuştur.

Temaslılar

Toplam 9179 hastanın 32 479 temaslı olduğu belirlenmiştir; hasta başına ortalama 3.54 temaslı düşmektedir. Bölgelere göre, hasta başına düşen temaslı sayısında önemli bir fark görülmemektedir; Edirne ve çevresindeki iki ilde 2.85 ile en düşük, Samsun ve çevresindeki illerde 3.89 ile en yüksek düzeydedir.

Bu temaslılardan %71.8'i (23 336 kişi) muayene edilmiştir. Temaslıların muayene oranlarında bölgelere göre farklılıklar vardır. Muayene edilen temaslı oranı Denizli ile Antalya ve çevresindeki illerde en yüksek, Samsun ile Trabzon ve çevresindeki illerde en düşük düzeydedir.

Tedavinin başlandığı yer

Hastalara tedavinin başlandığı kurumun VSD mi hastane mi olduğu bilgisi toplanmaya çalışıldı. Bazı hastalarda bu bilginin olmadığı görüldü. Varolan veriler Tablo VIII'de sunulmaktadır. Genel olarak hastaların dörtte üçüne tedavinin hastanede başlandığı görülmektedir.

Milier ve menenjit TB

Altı bölgede toplam 38 milier ve 44 menenjit tüberküloz olgusunun dispanserlerde kayıtlı olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Örnekleme Türkiye'yi temsil etmiyor

Bu çalışmada sunulan veriler Türkiye nüfusunun %38.2'sinin yaşadığı bölgelere aittir. Toplam 27 ildeki 108 verem savaşı dispanserinde 1999 yılında kayda alınan hastaların sonuçları incelenmiştir. İstanbul ve Trakya, Orta ve Doğu Karadeniz ile Orta ve Güney Ege, Batı Akdeniz Bölgeleri ile Konya, Afyon illerini kapsamaktadır (bütün il isimleri için bulgulara bakınız). Bu bölgeler, Türkiye'yi temsil edecek bir örnekleme değildir. Ancak İstanbul ilinin yanı sıra, sanayi ve turizm sektörünün ağırlıklı olarak yer aldığı batıdaki illerin büyük bölümünü, Karadeniz bölgesinin ulaşımı zor yerlerini, İç Anadolu Bölgesinin bazı illerini de içermektedir. İç göç, gecekondulaşma, mevsimlik işçilik gibi sosyal özelliklerin de yoğun olduğu bir bölgeyi kapsamaktadır. İzmir, Ankara, Adana, Bursa gibi büyük illeri, İç, Doğu ve Güney Doğu

Anadoluyu içermemesi önemli eksikliklerdir. Bölge toplanmaları sonucunda bütün Türkiye'ye ait verilerin hazırlanabileceğini umuyoruz.

Çalışmadaki hastaların verem savaşı dispanserlerinde kayıtlı hastalar olduğunu belirtmek gereklidir. Hastanelerde, SSK kliniklerinde ya da özel kurumlarda tedavi gören hastalardan bazılarının dispanserlerde kaydının olmadığını biliyoruz. Hastaların dispanserde kayıtlı olanlarının yüzdesi konusunda yeterli bilgi sahibi değiliz. Bu konuda sistematik çalışmalar yapılmamıştır. Ankara hastanelerinden bildirilen hastalardan bir bölümünün Ankara'da dispanserlere kayıt yaptırmadığını biliyoruz; bunlardan bir grubu başka yerde tedavi olan, başka ile kayıtlı ya da adresinde bulunamayan hastalardır. Bunların oranı 1996 ile 2000 yılları arasında yıllara göre sırasıyla, %32.9, 30.4, 24.5, 27.7, 17.6 bulunmuştur (Dr. Mecit Çiçek ile kişisel görüşme).

Çalışma yapılan illerin nüfusunun yaş gruplarına dağılımıyla Türkiye nüfusunun yaş gruplarına dağılımının aynı olduğunu kabul ettik. Bu yaklaşımın hatalar içermesi doğal olarak beklenir. Dispanser bölgelerinin nüfuslarının toplamı da çalışmaya alınan illerin toplam nüfusu olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle bazı hatalar olması doğaldır.

İnsidans

Verem savaşı dispanserlerine 1999 yılında kaydedilen hastaların oranı, bu çalışmada ele alınan bölgelerde 100 000'de 36.46'dır; Türkiye genelinde ise 33.7'dir [7]. Bu farklılıkta özellikle 41.5'lik yüksek insidansla İstanbul'un rol oynadığı görülmektedir. Bu bölgede yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastaların oranı ise 100 000'de 14.7'dir. Bu değerlerle Türkiye, tüm dünyada insidansın orta düzeyde olduğu ülkeler arasında yer almaktadır. Bir yanda insidansı 100 000'de 20'nin, hatta 10'un altında olan sanayi ülkeleri, diğer yanda 100 000'de 250'nin üzerinde olan Güneydoğu Asya ve Sahra güneyi Afrika ülkeleri yer almaktadır. Eski Sovyetler Birliğine dahil olan ülkelerde ise insidans 100 000'de 100 civarındadır [7,8].

Yeni/eski hasta

Bu bölgelerdeki hastaların %8.9'u "eski" olgulardır. Bu hastalar, nüks görülen, tedaviyi terkten dönen, tedavisi başarısız kalmış ve kronik olgulardır. Yayma pozitif akciğer TB'li hastaların ise %11.1'i (410/3699) eski olgudur. Eski hastalardan ne kadarının nüks olgusu, ne kadarının tedaviyi terkten dönen, tedavisi başarısız kalmış ya da kronik hasta olduğunu bilmiyoruz. "Eski" hastaların oranı, Batı Avrupa ülkelerinde %8, Orta Avrupa ülkelerinde %13 ve Eski Sovyetler Birliği'ne dahil ülkeleri içeren Doğu Avrupa ülkelerinde ise %9 bulunmuştur; Avrupa'nın değişik ülkelerinde %2 ile %29 arasında değişmektedir [8].

Hastaların yaş dağılımı/yaşa özgü insidans

Türkiye’de TB hastalarının yaş gruplarına dağılımı hep hasta sayıları ile değerlendirilmektedir. Türkiye’nin 1999 yılındaki nüfusu kabaca 65.8 milyonken 0-14 yaş grubunda 19.8 milyon, 15-24 yaş grubunda 13.3 milyon, 55-64 yaş grubunda 3.8 milyon, 65 yaş ve üzerinde 3.5 milyon nüfus vardır; bu büyük farklılıklar nedeniyle, mutlak hasta sayılarını değil, yaş gruplarına özgü insidansı kullanmak daha sağlıklıdır. Ayrıca ülkelerin karşılaştırılmasında yaş gruplarına göre insidansın kullanılması daha doğru bir yaklaşımdır [7,8].

Hastaların çoğunluğu 15-24 ve 25-34 yaş gruplarındadır. Yaş gruplarına özgü insidansı kullandığımızda ise, tüm hastalarda 45-54 yaş grubunda en yüksek olduğunu görmekteyiz (Şekil 2 ve 4). Bu durum, ülkemizde tüberkülozun kontrolü konusunda bilgi vermektedir. Hastaların genç yaş grubunda olması, TB kontrolünde henüz yeterli başarıyı sağlayamadığımızı göstermektedir. Yaş dağılımı açısından ülkemizde tüberkülozun durumu, iyi kontrol programı uygulanmış, insidansı düşük ve hastalığın yaşlılarda görüldüğü ülkelerle, yüksek insidanslı ve hastalığın genç erişkinlerde görüldüğü ülkeler arasında bir konuma sahiptir.

Akciğer ve akciğer dışı TB oranları

Bu çalışmadaki tüberküloz hastalarının %22.7’si akciğer dışı tüberküloz (ADTB) hastasıdır. ADTB oranı, Trakya’daki üç ilde %14.8 ile Denizli ve çevresindeki illerde %28.4 arasında değişmektedir. Bölgeler arasında bu büyük farklılığın nedeni bilinmemektedir; olası bir açıklama, farklı illerde ADTB olgularının farklı oranlarda dispanserler dışında tedavi edilmesi olabilir. Bu konuyla ilgili ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Yıllar içinde illere ve bölgelere göre ADTB oranlarının izlenmesi ve değerlendirmesi bu konuda yardımcı veri sağlayabilir.

Başarılı TB kontrolü ile akciğer TB azalmakta, ancak ADTB sayısı aynı oranda azalmamaktadır. Bu nedenle TB insidansında düşüş ile ADTB oranları artmaktadır. Örneğin ADTB oranları Batı Avrupa’da %21, Doğu Avrupa’da %10’dur [8].

Akciğer tüberkülozu olan hastalarda bakteriyolojik inceleme

Türkiye’den DSÖ ve Avrupa TB Sürveyansına bildirilen basil pozitifliği oranları düşüktür. DSÖ raporunda [7], 1999 yılında kayıtlı 22 088 hastadan 4124’ü yayma pozitif olarak yer almıştır. Bu çalışmada ise 1999 yılındaki 9179 hastanın 3699’u yayma pozitifdir. Bu rakamların farklı oluşunun iki önemli nedeni vardır. Birinci neden, bu bölgelerdeki hastaların %74’ünün tedavisine hastanede başlanmıştır ve hastalar ortalama bir aydan uzun süre

hastanede tedavi aldıktan sonra dispansere gelmektedir; dispanserler tedavi başlangıcındaki değil, hastanın dispansere geldiği tarihteki yayma sonucunu kaydetmektedir. İkinci neden de, dispanserlerden daire başkanlığına bildirimlerde kullanılan kayıt/bildirim sisteminin iyi düzenlenmemiş olmasıdır.

Çalışmaya alınan akciğer TB hastalarının %74.5’inde bakteriyolojik çalışma yapılmış, tüm akciğer TB hastalarının %52.2’si yayma pozitif bulunmuştur. Bu oranlar, değişik dispanserler ve bölgelerde önemli farklılıklar göstermektedir. Toplantılardan anlaşıldığı kadarıyla, bakteriyolojik inceleme yapılmaması büyük ölçüde olanaksızlıklardan değil, ancak dispanserler ve hastanelerdeki anlayış nedeniyledir. Dispanser/hastane personeli isterse bakteriyolojik tanı oranı yükselmektedir.

Bakteriyolojik inceleme yapılanların %70’inin pozitif bulunması, kısmen, bakteriyolojik incelemenin yüksek oranda tanı sağladığını göstermektedir.

Kocabaş ve arkadaşları [2] 1990 yılı Ocak ve Şubat ayında Türkiye’deki bütün dispanserlerde tedavi başlangıcında olguların %41.3’üne bakteriyolojik incelemenin yapıldığını ve %34’ünün pozitif bulunduğunu yayımladılar. Ülke genelini yansıtan araştırmalar olmadığı için ülkemizdeki değişimi değerlendiremiyoruz.

Dünyada değişik ülkelerde bakteriyolojik tanı konusunda önemli farklılıklar vardır. ABD’de 1998 yılında akciğer ve akciğer dışı tüberkülozlu tüm olguların %80.4’üne kültür pozitifliği, %0.9’una yayma pozitifliği, %12’sine klinik olgu tanımı ve %6.3’üne hekim kararı ile tanı konulmuştur [13]. Hindistan’da yeni TB programının yürütüldüğü (DOTS stratejisi ile) bölgelerde 1993 ile 1998 arasında yeni akciğer TB olgularının %53.4’ü, bütün yeni olguların %46.9’u yayma pozitif bulunmuştur [14].

Bu çalışmada saptanan bakteriyolojik inceleme oranları düşüktür. Yapılan kültürlerin kayıtları toplanmamıştır. Her hastada yayma ve bunun yanında kültür, duyarlılık testi yapmayı hedeflemeliyiz. Türkiye’nin TB kontrolüyle ilgili altyapısı bu amaca uygun hazırlanmıştır. Yayma ve kültür sonuçlarıyla hastalarda bakteriyolojik tanı oranını %80’in üzerine çıkarmamız gerekir.

Mikroskopik incelemelerde bir kalite kontrol sisteminin olmayışı ülkemizin eksikliklerindedir. Yayma pozitif ve yayma negatiflerin ne kadarı hatalıdır? Bu konularda bilgi sahibi değiliz. Laboratuvar çalışmalarının tümü için bir kalite kontrol sistemi kurulması gerekir.

Tedavi sonuçları

Tedavi başarısı (kür artı tedaviyi tamamlama), yeni olgularda %80’den yüksektir. Bu oran, görece başarılı bir sonucu göstermektedir. Ancak hedeflenen düzeylerin altın-

dadır. Kür oranları ise, hem yeni olgularda (%36.8) hem de eski olgularda (%30.5) çok düşüktür. Bu oranın DSÖ hedeflerine göre %85 olması gerekir. Bu oranın düşük olmasının en önemli nedeni tedavi bitiminde bakteriyolojik inceleme istenmemesidir.

Tedavisi başarısız olanlar ve tedavisi halen devam edenlerde, ilaç direnci nedeniyle ya da ilaçlarını düzenli içmedikleri için bu sonuç alınmış olabilir.

Tedaviyi terk eden hasta oranları yüksektir. Normalde hiçbir hastanın tedaviyi terk etmemesi gerekir. Bu hastaların daha çok izlemdeki sorunlar nedeniyle tedaviyi terk ettiklerini söyleyebiliriz. Bu sorunları çözmek için her hastada doğrudan gözetimli tedavi (DGT) standart yaklaşım olmalıdır. Tedavinin tam süre ve düzenli yapılabilmesi için maksimum çaba gösterilmelidir. Verem savaşı derneklerinin destekleri de bu amaca yöneltilmelidir.

Bulaşıcı bir hastalık taşıyan kişinin toplumda serbestçe dolaşmasına izin verilemez. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu Madde 119'un günümüz dilinde metni şöyledir: "Bulaşıcı şekilde verem hastalığına yakalandığı kesinleşen ve etrafında bulunan kimseleri enfekte edeceğinden şüphe olunan hastaları hastane ya da diğer bir kurumda tecrit ya da tedaviye ya da meslek ve sanatları dolayısıyla küçük çocukları verem basiliyle enfekte edecekleri kesinleşenlerin meslek ve sanatlarını yürütmelerini yasaklamaya Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı yetkilidir." Görüldüğü gibi bu hastaları "hastane ya da diğer bir kurumda tecrit ya da tedavi" yetkisi vardır. Her hastada doğrudan gözetimli tedavi (DGT) planlanmalı ve uygulanmalıdır; sorun oluşursa "tecrit ve tedavi" bir seçenek olarak kullanılmalıdır.

Nakil giden hastaların tedavi sonuçlarını da ülkemizdeki ileşitimi ortamının bugünkü düzeyinde rahatlıkla ortaya koyabilmemiz gereklidir. Ölüm oranları yeni hastalarda %2.3, eski hastalarda %5'tir. Özellikle AIDS'in yaygın olduğu ülkelerle tüberküloz ilaçlarının bulunmadığı ülkelerde TB ölüm oranları yüksektir (tanımı gereği, TB tanılı hasta tedavi sırasında hangi nedenden ölürse ölsün, kayıtlarda ölüm olarak geçmektedir).

Eski olgularda tedavi başarısı daha düşüktür (%62-%65). Yeni olgularla eski olguların tedavi başarıları arasında yaklaşık %20 fark vardır. Bu fark önemlidir. Bunun üç muhtemel nedeni olabilir: (a) Eski olgular, ilaç kullanmama eğilimi olan seçilmiş olgular olabilir; gerçekten de bu iki grup arasında tedaviyi terk eden hasta oranları yaklaşık %10 farklıdır; (b) Eski olgularda ilaç direnci oranları yüksek olabilir. Tedavi başarısızlığı oranları arasındaki fark (%0.9'a karşılık %5.1) bunu göstermektedir; (c) Ölüm oranları farklıdır (%2.3'e karşılık %5). Bu sorunlardan birincisini doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ile çözebiliriz. Eğer her doz ilacı bir sağlık personeli görek

hastaya çirir ve kaydederse, ilaçların içildiğinden emin oluruz. Direnç oranlarının yüksek oluşu sorunu ile baş etmek için, yeni hastalarda gözetimli tedavi uygulamak ve bu grup hastaların tümünde ilaç duyarlılık testi yapmak ve kısa sürede sonuç alarak, çok ilaca dirençli olgularda kür sağlayan rejimlerle hastaları tedavi etmek gerekir.

Kocabaş ve arkadaşları, 1990 yılı Ocak ve Şubat ayında tüm Türkiye dispanserlerindeki hastalarda tedavi başarısını 9 ayda %19.9, 12 ayda %45.3, 18 ayda %63.6 ve 24 ayda %66.9 olarak bulmuşlardır [2]. Son dört yıla kadar TB hastalarına radyolojik değerlendirmeye dayanan 12 ay ve daha uzun süreli tedaviler yapıldığını biliyoruz. Türkiye genelinde 1997 yılında yapılan bölge toplantılarından sonra bu olguların sayısında belirgin azalma olmuştur.

ABD'de 1998 yılında tedavi tamamlama oranı %80.4, ölüm oranı %9.7'dir [13]. Hindistan'da 1993-1998 yıllarında yeni program uygulanan bölgelerde tedaviyi tamamlama oranı %78.7, ölümler %3.8, tedaviyi terk edenler %10.6'dır [14]. Hollanda'da 1998 yılı hastalarında tedaviyi tamamlama oranı %74.9, tedaviyi terk edenler %6.2, ölümler %5.7 ve bilgi sahibi olunamayan %11.4'dür [15]. Ülkemizde tedavi başarı oranlarını yükseltmemiz ve kür oranlarını DSÖ tarafından hedef olarak gösterilen %85 düzeyine ulaştırmamız gerekir.

Temaslılar

Hasta başına 3.54 temaslı belirlenmiş, bunlardan %71.8'i muayene edilmiştir. Hasta başına düşen temaslı sayısı 2.85 ile 3.89 arasında değişmektedir. Bu, aile büyüklüklerinin bölgeler arasında farklı olmasına bağlıdır. Bugün için saptanan hedef nüfus genellikle aile bireyleri ile sınırlanmaktadır. Temaslıların muayene edilme oranları arasındaki fark da önemlidir ve %61.0 ile %83.4 arasında değişmektedir; bunda dispanserin çabası belirleyicidir, ancak bölgede sosyoekonomik düzey, hastaların sağlık kurumuna başvurma alışkanlığı, ulaşım zorluğu gibi faktörler de rol oynayabilir.

Temaslıların muayenesinin iki önemli kazancı olabilir. Bunlar, hasta olan varsa, erkenden tanı koymak ve tedaviye almak; koruyucu tedavi verilecek olanlar varsa, bunlara kemoproflaksi uygulamaktır. Bu çalışmada koruyucu tedavi verilen hastaların dökümü yapılmamıştır.

SSK'lılar

Dispanser kayıtlarında sosyal güvence bilgilerinin düzenli bir şekilde yer almadığı görüldü. Bu bilgi önemlidir. Çünkü, kayıt altına almadığımız hasta oranlarına ilişkin bilgi verebilir. VSDB tarafından son yayımlanan Kılavuz Taslağında (12) SSK dahil Türkiye'deki bütün kurumların hastalarını dispanserlerin ücretsiz tedavi edeceği duyurulmuştur. Bu yaklaşımla

amaçlananlar şunlardır: Birincisi, bütün hastaların tedavilerini dispanserlerin daha düzenli yürüteceğinin kabul edilmesidir. İkincisi, dispansere kaydı yapılan hastayla temas edenleri muayene etme olanağı doğacaktır. Üçüncü bir yarar da, ulusal istatistiklerde bu hastaların yer alabilmesidir.

Tedaviye başlanan yer

Hastaların %74’ünde tedavinin hastanede başlatılması önemlidir. Bu nedenle, hasta kayıt sisteminde hastanelerin yer alması zorunludur. Hastanelerde bakteriyolojik olanakların bulunması, hastalarda bakteriyolojik inceleme yapılma oranını belirgin derecede artırmaktadır. Bunlardan daha önemlisi, hastanelerde her TB hastasına tedavinin gözetimli yapılmasının büyük yararlar sağlayacak olmasıdır. Hem hasta eğitimi açısından hem de uyumsuz olabilecek hastaların hastanede saptanmaları açısından DGT hastanelerde mutlaka standart olmalıdır.

Verilerin elde edilebilirliği

Bu çalışma, bazı konularda açıklık sağlamaktadır. Birincisi, ülkemiz dispanserlerinde TB hastalarına ilişkin veriler vardır. Bu veriler ciddi bir çaba gösterilirse derlenebilir. Zaten dispanser kayıtları, Türkiye’de birçok araştırmaya malzeme sağlamıştır. Bu nedenle kayıt sisteminin var olmasının önemini vurgulamakta yarar vardır. Bu çalışma aynı zamanda bir “verilerin elde edilebilirliği” çalışması olarak da değerlendirilebilir.

SONUÇ

Bu çalışma, Türkiye nüfusunun yaklaşık üçte birinin yaşadığı güney-batı, batı ve kuzey illerinde tüberkülozun durumunu genel hatlarıyla ortaya koymaktadır. Bu bölgelerde tüberkülozda bakteriyolojik tanı oranı %52.2, tedavi başarı oranı %80.9’dur, tedavi başarı oranları içinde kür oranları düşüktür. Bu bulgular, olumlu noktadan bakarsak bugüne kadar yayımlanan verilerden daha iyidir. Ancak, DSÖ’nün ölçütleri ve amaçlanan düzey açısından hâlâ geri bir noktadayız. Bakteriyolojik tanı ve takip için ve hastaların tedavilerini düzenli uygulamalarını sağla-

yacak doğrudan gözetimli tedavi yaklaşımı için çaba gösterilmeli ve yeni kayıt sistemine geçilmelidir.

Teşekkür

Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dispanserleri Federasyonu’na, Verem Savaşı Daire Başkanlığına ve yerel toplantıların düzenlenmesinde emekleri ve bütçeleri ile destek veren yerel Verem Savaşı Dernekleri’ne, özverili çalışmalarını ile bu sonuçları üreten dispanser çalışanlarına ve bu verilerin toplanması ve şekillenmesinde görev alan diğer çalışanlara teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı verileri.
2. Kocabaş A. BURGUT R, KIBAROĞLU E, ve ark. Verem savaşı dispanserlerinde sürdürülen tüberküloz tanı ve tedavi çalışmalarının etkinliği. Tüberküloz ve Toraks. 1994; 42:99-107.
3. TB - A Global Emergency. WHO report on the tuberculosis epidemic, 1994. WHO/TB/94.177
4. Framework for effective tuberculosis control. WHO Global Tuberculosis Programme, 1994. WHO/TB/94.179
5. Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes, second edition 1997, World Health Organization. Geneva, 1997 WHO/TB/97.220
6. Enarson D. A., Rieder H. L., Arnadottir T., Trebecq A. Management of Tuberculosis. A Guide for Low Income Countries. Fifth Ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Control, WHO Report 2001. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2001.287.
8. EuroTB (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1998, February 2001.
9. Özkara Ş, Şipit T, Çalısır HC. Dirençlilik ve tedavi açısından tüberkülozda bazı terimler. Solunum Hastalıkları. 1995; 6:349-355.
10. Verem Danışma Kurulu Kararları, 2-3 Temmuz 1996. Toraks Bülteni, 1996; 1(2):33-45.
11. Verem Savaşı Daire Başkanlığı ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü. Tüberküloz Hastalarının Tanı, Tedavi ve İzlenmesi. Ankara, 1998.
12. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü için Kılavuz (Tartışma için Taslak). Ankara, 1999.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Tuberculosis in the United States, 1998. August 1999.
14. Agarwal SP. TB across the globe (2). Tuberculosis in India-The past and the prospects for the future. Scot Med J 2000; 45 (Suppl 1): 11-13.
15. Royal Netherlands Tuberculosis Association. Index Tuberculosis 1999. The Hague, The Netherlands, September 2001

Mermer İşçilerinde Solunum Fonksiyon Testleri, Solunum Semptomları ve Akciğer Grafisi Bulguları

Ayşe Orman¹, Mehmet Ünlü¹, Murat Cirit¹, Aylin Yücel²

¹ Kocatepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Afyon

² Kocatepe Üniversitesi Radyodiagnostik AD, Afyon

ÖZET

Amaç: Bu çalışma mermer tozunun akciğer grafisine, fonksiyonlarına ve solunum sistemi semptomlarına etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 236 mermer işçisi ve aynı işyerinde memur ve teknisyen olarak çalışan 102 kişi olmak üzere toplam 338 kişi alınmıştır. Mermer işçileri 3 gruba ayrılmıştır: mermer ocağı (grup-a, 42), mermer fabrikası (grup-b, 140), mermer atölyesi (grup-c, 54) ve memur ve teknisyen grubu (grup-d). Olguların anamnezleri alınmış, fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri yapılmış, PA akciğer grafileri çekilmiştir. Çalışma ortamlarındaki toz konsantrasyonları gravimetrik yöntemlerle ölçülmüştür.

Bulgular: Grupların sigara paket-yıl değerleri arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ocak grubunun diğer gruplara göre çalıştığı sürenin daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Toza en fazla atölyede maruz kalındığı saptanmıştır (11.7 mg/m^3). Her 3 çalışma grubunda da grup-d'ye göre öksürüğün daha fazla olduğu ($p<0.05$), balgam ve kronik bronşitin ise grup-a ve grup-b'de, grup-c ve d'ye göre fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Grupların pulmoner fonksiyon testlerinin benzer olduğu görülmüştür ($p>0.05$). ILO sınıflamasına göre akciğer grafisinde grup-a'da 5 olguda, grup-b'de 3 olguda ve grup-c'de 3 olguda 1/0 p dansite artışı saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak mermer tozu, bu sahada çalışan işçilerde kronik solunum semptomlarına ve akciğer grafi bulgularına yol açmaktadır.

Anahtar sözcükler: mermer, solunum fonksiyon testleri, kronik bronşit, akciğer grafisi

Toraks Dergisi, 2002;3(2):188-193

ABSTRACT

Respiratory Symptoms, Pulmonary Function Tests and Chest X-rays in Marble Workers

Objective: This study was conducted to evaluate the effects of marble dust on pulmonary functions, respiratory symptoms and chest X-ray.

Materials and Methods: 236 marble workers and 102 adults working as officer and technician in the same workplace were included in this study. Marble workers were divided into three groups: Marble mine workers (group-a, 42), marble factory workers (group-b, 140), marble workshop workers (group-c, 54) and technician (group-d, 102). All subjects underwent a detailed physical examination and pulmonary function tests. Standart chest X-rays of subjects were obtained. Dust concentration in the working environment was measured by gravimetric method.

Results: There were no significant differences of cigarette packet-year between the groups ($p>0.05$). Total exposure time to marble dust was significantly higher in group-a ($p<0.05$). The higher dust concentration was in the marble workshops (11.7 mg/m^3). Cough was more prevalent in all marble workers than group-d. On the other hand; sputum and chronic bronchitis in group a and b were significantly higher than group c and group-d ($p<0.05$). No significant differences were found between groups for pulmonary function test ($p>0.05$). According to ILO classification, increase in the 1/0 p densities were detected in 5 subjects of group-a, 3 subjects of group-b and 3 subjects of group-c.

Conclusion: Marble dust workers more frequently have respiratory symptoms and abnormalities on chest X-ray.

Key words: marble, pulmonary function tests, chronic bronchitis, chest X-ray

GİRİŞ

Mermer kireç taşının ısı ve basıncın etkisiyle değişiklik geçirmesi sonucu, büyük oranda kalsit (CaCO_3), magnezit (MgCO_3), daha az miktarda hematit (Fe_2O_3) ve çok az miktarda ise silika (SiO_2) gibi minerallerden oluşmuş bir yapıdır [1]. Afyon ve çevresinde çok büyük mermer yatakları ve bunları çıkaran ve işleyen çok sayıda ocak, atölye ve fabrika bulunmaktadır.

İnorganik toza maruz kalma sonucu ortaya çıkan klasik hastalık formu pnömokonyozlar olmakla birlikte, maruziyet sonucunda pnömokonyoz olmaksızın öksürük, balgam çıkarma gibi semptomlar, akciğer fonksiyonlarında bozulma ve obstrüktif akciğer hastalıkları da görülebilmektedir [2-6].

Mermer tozunun inert bir toz olduğu, ancak içindeki silika oranına göre silikozise yol açabileceği bildirilmektedir [7]. Bununla birlikte literatürde akciğer grafisine, solunum semptomlarına ve akciğer fonksiyonları üzerindeki etkisini gösteren bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu yüzden mermer tozunun akciğer grafisine, fonksiyonlarına ve solunum sistemi semptomlarına etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mermer işinde çalışanlarda, toza maruz kalma sonucu gelişen solunumsal bulguları araştırmak amacıyla kesitsel bir çalışma planlanmıştır. Çalışma ortamlarının ve işyeri çalışanlarının genel özelliklerini saptamak için işyerlerinde bir ön inceleme yapılmıştır. Ocakta çalışan 42, atölyede çalışan 54, fabrikada çalışan 140 işçi ve aynı fabrikada teknisyen ve memur olarak çalışan 102 olgu olmak üzere hepsi erkek 338 kişi çalışmaya alınmıştır. Çalışma Mayıs-Ağustos 2001 döneminde Afyon'da yapılmıştır.

İşyerlerindeki yetkili kişiler ve işçilerle görüşülerek çalışılan iş ortamları ve işyeri çalışanları hakkında ayrıntılı bilgi alınmıştır. Buna göre, mermer ocaklarında, alınacak mermer blok kütle üzerinde taş, toprak var ise bunun "dekopaj kazısı" yapılarak kütlelerin üzeri temizlenmekte, temizlik işlemi bittikten sonra ana kütlede ayrılacak kütlelerin delikleri delinmekte ve bu deliklerden elmas teller geçirilerek dağ kesmeleri yardımıyla kesme işlemi tamamlanmaktadır. Daha sonra hava yastıkları ve krikolar yardımı ile mermer kütlesi ayrılıp, devirme işlemi yapılmaktadır. Devrilen mermer kütle eldeki ölçülere göre sayılma makineleri yardımı ile ebatlara ayrılmakta ve buradan fabrikalara taşınmaktadır. Mermer fabrikalarında, blok vinci ile mermer kütleleri istif edilmekte ve "S/T" ve "katraklık" olarak ayrılmaktadır. Hammaddenin mamul haline getirilişi "S/T" veya "katrak" makinelerinde blok kesimi ile başlamaktadır. S/T blok kesme prosedürüne giren bloklar yatay yarma, çevirme, sil-

me, ebatlama, pah ve seleksiyon işlemlerinden sonra fayans mamül haline gelmektedir. Katrak blok kesme prosedürüne giren bloklar ise, levha silim işleminden sonra silinmiş levha, köprü kesme ve silme işlemlerinden geçerek ebatlı cila- lı mamül ve ebatlı ham malzeme haline dönüşmekte ayrıca fayans mamül haline gelebilmektedir. Mermer atölyelerinde kuru sistemle çalışan torna makineleri ile mermerden hediyelik eşya, masa, vazı, heykel gibi el ustalığı gerektiren mamüller yapılmaktadır.

Toz analiz ve ölçümleri iki farklı yöntemle yapılmıştır. İlk olarak solunan havada bulunan toz ve silika miktarları ölçülmüştür. Bu amaçla Personal Dust Sampler (kişisel toz toplama cihazı) Casella-London AFC 123, kullanılarak toz örnekleri alınmıştır. Bu cihaz aktif çalışan işçinin kemerine takılan bir ölçüm parçası ve buna içinden hava akımının geçebileceği şeffaf bir boruyla bağlanmış toz toplama apereyinden oluşmaktadır. Bu hava akımı sayesinde bulunan ortamda, solunan düzeyde havada bulunan partiküller aperey haznesinde toplanmaktadır. Cihaz bir saat boyunca işçinin üzerinde kalmaktadır. Toplanan toz miktarı gravimetrik analiz yöntemi ile ölçülmüştür [8]. Çalışma ortamında yapılan ikinci toz analizi ise işyeri zemininden alınan agrega örnekleri incelenerek yapılmıştır. Bu incelemelerde ARL-8660 marka X-ray cihazı kullanılmıştır. Alınan agrega örnekleri önce 1400 derecede eritilerek preparatlar hazırlanmış, daha sonra X-ray cihazında incelenmiştir. İnceleme sonunda, agrega örneklerinin SiO_2 içeriği saptanmıştır [9].

Çalışmaya alınan tüm olgular önce yapılan araştırma hakkında bilgilendirilmiştir. Her olgu ile karşılıklı görüşülerek, kişisel bilgilerin de yer aldığı ayrıntılı bir soru formu doldurulmuştur. Bu formda yaş, doğum yeri, ilgili alanda çalışma süresi, çalışma konumu ve tozla temas gibi demografik bilgiler yanında sistem sorgusu, öz ve soygeçmiş bilgileri, sigara kullanma alışkanlığı ve bilinen hastalıklar ile ilgili veriler yer almıştır [10]. Ardışık 2 yıl ve yılda en az 3 ay öksürük ve balgam çıkarma yakınması olanlarda kronik bronşit olduğu kabul edilmiştir. Daha sonra olguların sistemik fizik muayenesi yapılmıştır.

Spirometrik ölçümler için her olgunun boy (cm) ve vücut ağırlığı (kg) ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ) saptanmıştır. Her olgudan, oturur pozisyonda, derin bir inspiyumun ardından, zorlu bir ekspiryum yapması istenmiştir. Ölçümler kuru spirometre cihazı (MIR, spirobank, İtalya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler Amerikan Toraks Demeği'nin (American Thoracic Society: ATS) önerilerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir [11]. Her olguda yapılan üç ölçümden en iyi olanı kaydedilmiştir. Spirometrik ölçümlerde; zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniyedeki zorlu ekspirasyonun hacmi (FEV_1), FEV_1/FVC , zorlu ekspirasyonun %25 ile %75'i ara-

Grup	n	Yaş	Çalışma süresi	Sigara içme (%)
Ocak	42	35.57±9.10#	16.38±6.62*#§	28 (66.7)
Atölye	54	27.10±9.56§	9.14±6.88*	34 (63)
Fabrika	140	32.24±8.88*	9.05±7.39#	88 (62.9)
Kontrol	102	27.54±7.39*#§	8.21±5.93§	64 (62.7)

* p<0.05; # p>0.05, §p<0.05

Grup	Paket-Yılı
Ocak	8.76±9.9
Atölye	7.03±10.04
Fabrika	8.35±13.08
Memur, teknisyen	7.35±11.0

sındaki hacim (FEF₂₅₋₇₅) değerleri kaydedilmiştir. Beklenen değerler ATS ölçütlerine göre değerlendirilmiştir [11].

Olguların radyolojik incelemeleri iki aşamada yapılmıştır. Önce tüm olguların standart posteroanterior (PA) akciğer grafileri çekilmiştir. Grafiler alınırken, Uluslararası Çalışma Örgütü'nün (International Labour Organisation: ILO) önerdiği şekilde kısa pozlama süresi ve yüksek voltaj tekniği kullanılmıştır. Çekimler 1.5 m uzaklıktan 100 kV gücünde ışın kullanılarak ve 0.1 saniye pozlamayla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, tüm olguların akciğer grafileri, deneyimli üç okuyucu tarafından önce ayrı ayrı ILO sınıflama yöntemine göre değerlendirilmiştir [12]. Daha sonra bir araya gelinerek farklı yorumlanan grafiler hakkında uzlaşa sağlanmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS 9.0 paket programında, ki kare testi ve Anova varyans analizi kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama±(standart sapma) olarak verilmiştir. P<0.05 değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Grupların özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir, tüm gruplarda sigara içme oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Ocak grubunun diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun süreden beri çalıştığı saptanmıştır (p<0.05). Atölye grubunda ve memur-teknisyen grubunda çalışanların yaşlarının benzer ve diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde genç olduğu görülmüştür (p<0.05) (Tablo I). Grupların ortalama sigara paket-yılı değerleri arasında fark olmadığı saptanmıştır (p>0.05) (Tablo II).

Çalışma ortamlarının toz analizinde, SiO₂ çok düşük yüzdelerde saptanmış olup, solunabilir toz miktarları açısın-

Grup	Solunabilir toz (mg/m ³)	SiO ₂ mg/m ³
Ocak	6.5	0.04
Atölye	11.7	0.09
Fabrika	8.4	0.06

Grup	Öksürük n (%)	Balgam çıkarma n (%)	Nefes darlığı n (%)
Ocak	18 (42.9)§	20 (47.6)#	8 (19)
Atölye	18(34.6)#	14 (25.9)	6 (11.1)
Fabrika	50 (35.7)*	62 (44.3)*	30 (21.7)
Memur-teknisyen	22 (21.6)*#§	30 (29.4)*#	12 (11.8)

* p<0.05; # p<0.05; § p<0.05

Grup	FVC (beklenenin %'si)	FEV ₁ (beklenenin %'si)	FEV ₁ /FVC (beklenenin %'si)	FEF ₂₅₋₇₅ (beklenenin %'si)
Ocak	94.0	93.2	101.8	86.4
Atölye	97.5	97.5	103.2	88.3
Fabrika	94.5	95.7	105.5	90.0
Memur-teknisyen	94.6	96.1	103.5	93.3

dan gruplar karşılaştırıldığında en tozlu ortamın atölye grubunda, daha sonra sırası ile fabrika ve ocak grubunda olduğu görülmüştür (Tablo III).

Çalışma grupları solunum yakınmaları açısından karşılaştırıldığında, öksürük yakınmasının, her 3 çalışma grubunda da memur, teknisyen grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu (p<0.05), balgamın ise ocak ve fabrika grubunda, atölye ve memur-teknisyen grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandığı görülmüştür (p<0.05) (Tablo IV).

Grupların solunum fonksiyon testleri arasında fark olmadığı saptanmıştır (Tablo V).

Ocak grubunda çalışan işçilerde sigara içenler ve içmeyenler arasında solunum semptomları, solunum fonksiyon testleri ve kronik bronşit açısından fark olmadığı görülmüştür (Tablo VI-VII).

Atölyede çalışan işçilerde sigara içenlerde balgamın ve kronik bronşitin, sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0.05) (Tablo VI). Solunum fonksiyon testlerinin benzer olduğu görülmüştür (Tablo VII).

Tablo VI. Gruplarda sigara içme durumlarına göre solunum yakınmaları

Grup		Öksürük n	Balgam çıkarma n	Nefes Darlığı n	Kronik Bronşit n
Ocak	Sigara içen	10 (%35)	12 (%42.9)	6 (%21.4)	10 (%35.7)
	Sigara içmeyen	8 (%57.1) _q	8 (%57.1)*	2 (%14.3)	6 (%42.9)
Atölye	Sigara içen	14 (%43.8)	12 (%35.3) _§	2 (%5.9)	8 (%23.5) _s
	Sigara içmeyen	4 (%20)	2 (%10)	4 (%20)	--s
Fabrika	Sigara içen	38 (%43.2) _S	46 (%52.3) _#	20 (%22.7)	38 (%43.3) _d
	Sigara içmeyen	12 (%23.1) _S	16 (%30.8) _{#h}	10 (%20) _p	14 (%26.9) _d
Memur, teknisyen	Sigara içen	18 (%28.1) Δ	28 (%43.8)'	10 (%15.6)	14 (%21.9) ₁
	Sigara içmeyen	4 (%10.5) Δ _q	2 (%5.3)* _h	2 (%5.3) _P	2 (%5.3) ₁

§ p<0.05; s p<0.05; S p<0.05; # p<0.05; d p=0.05; Δ p<0.05; ' p<0.001; 1 p<0.01; * p<0.001; h p<0.01; P p<0.05

Tablo VII. Grupların sigara içme durumlarına göre solunum fonksiyon testleri

Grup		FVC (beklenenin %'si)	FEV ₁ (beklenenin %'si)	FEV ₁ /FVC (beklenenin %'si)	FEF ₂₅₋₇₅ (beklenenin %'si)
Ocak	Sigara içen	97.1	93.9	98.7	85.8
	Sigara içmeyen	87.9	91.9	108.1	87.7
Atölye	Sigara içen	100.3	100.4	103.4	91.6
	Sigara içmeyen	93	92.5	102.9	82.8
Fabrika	Sigara içen	93.4	94.8	105.8	90.6
	Sigara içmeyen	96.4	97.2	105.2	89.1
Memur, teknisyen	Sigara içen	97.4	98.8	105.1	93.9
	Sigara içmeyen	89.9	91.4	100.7	92.2

Fabrikada çalışan işçilerde öksürük, balgam ve kronik bronşitin sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha fazla görüldüğü (p<0.05), solunum fonksiyon testlerinin ise sigara içen ve içmeyenlerde benzer olduğu saptanmıştır (Tablo VI-VII).

Memur ve teknisyen grubunda sigara içenlerde öksürük, balgam ve kronik bronşitin içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla görüldüğü, solunum fonksiyon testlerinde ise farklılık olmadığı saptanmıştır (Tablo VI-VII).

Grupların sigara içmeyen işçileri solunum yakınmaları açısından karşılaştırılmış, ocak ve fabrika grubunda öksürük ve balgamın, memur-teknisyen grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptandığı görülmüştür. Grupların sigara içen işçileri karşılaştırıldığında ise solunum semptomları açısından fark olmadığı görülmüştür (Tablo VI).

Posteroanterior akciğer grafileri çekilen olgularda, ILO sınıflamasına göre ocak grubunda 5 olguda 1/0 p dansite artışı, 8 olguda apikal plevral kalınlaşma, 1 olguda diffüz plevral kalınlaşma, 3 olguda amfizem görünümü saptanmıştır.

Atölye grubunda 3 olguda 1/0 p dansite artışı, 7 olguda apikal plevral kalınlaşma, 2 olguda amfizem görünümü, fabrika grubunda 3 olguda 1/0 p dansite artışı, 5 olguda apikal plevral kalınlaşma, 3 olguda amfizem görünümü saptanmıştır. Memur-teknisyen grubunda 5 olguda apikal plevral kalınlaşma, 2 olguda amfizem görünümü saptanmıştır.

TARTIŞMA

Toza maruz kalmaya bağlı akciğer hastalıkları yeni bir konu değildir. Geçtiğimiz 20-30 yılda, inorganik tozlara maruz kalan işçilerdeki radyolojik, fizyolojik ve klinik değişiklikleri konu alan çok sayıda çalışma yayımlanmıştır [13]. Bununla birlikte, literatürde mermer tozuna maruz kalmanın radyolojik, fizyolojik ve klinik etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, mermer tozuna maruz kalmanın kronik akciğer semptomlarına yol açabileceği saptanmıştır. Grupların solunum yakınmaları açısından karşılaştırıldığında, öksürük-

gün ocak, atölye ve fabrika grubunda memur-tekniyen grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu ($p<0.05$), balgamın ise ocak ve fabrika grubunda diğer gruplara göre daha fazla görüldüğü ($p<0.05$) saptanmıştır. Memur-tekniyen grubunun işyeri ortamı ve iş özellikleri dolayısıyla toza maruz kaldığı, ancak bu oranın diğer gruplar kadar yüksek olmadığı görülmüştür. Grupların sigara kullanma oranları arasında anlamlı fark olmaması semptomlardaki bu farklılığın toza temasa bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışma gruplarının solunum fonksiyon testlerinin benzer olduğu ve aralarında istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptanmıştır. Mermer tozunun çeşitli solunum semptomlarına yol açabileceği, ancak solunum fonksiyonlarının toza maruz kalmadan etkilenmediği, bu sonuçlardan çıkarılabilmektedir.

Grupların kendi içlerinde sigara içme durumuna göre solunum semptomları karşılaştırıldığında, ocak grubu dışındaki gruplarda solunum semptomlarının beklenildiği gibi sigara içenlerde daha fazla olduğu, ancak ocak grubunda sigara içen ve içmeyenlerde solunum semptomları arasında fark olmadığı görülmektedir. Bunun iki nedeni olabileceğini düşünmekteyiz; birincisi, maruz kalma süresi diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olan ocak grubunda mermer tozunun yol açtığı kümülatif semptomlar zaman geçtikçe baskın hale gelmiş olabilir, ikincisi ise, yine ocak grubunda sağlıklı işçi etkisinin görülmüş olabileceğidir, yani diğer 3 grupta henüz duyarlı sigara içiciler işe devam ederlerken, ocak grubunda ise duyarlı içicilerin işi bırakmış olabileceğidir.

Grupların sigara içmeyen işçileri karşılaştırılmış ve maruz kalma süresi en fazla olan ocak grubunda ve fabrika grubunda öksürük ve balgamın, en az toza maruz kaldığını düşündüğümüz memur-tekniyen grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptandığı görülmüştür. Grupların sigara içen işçileri karşılaştırıldığında ise solunum semptomları açısından fark olmadığı görülmüştür. Bu sonucun yine sağlıklı işçi etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Wiles ve arkadaşlarının altın madeni işçilerinde solunabilir toz miktarı ölçümleri ile yaptıkları çalışmada, bronşit prevalansının hem sigara içmekte olanlarda, hem bırakmış olanlarda hem de hiç içmeyenlerde kümülatif doz ile arttığı ve sağlıklı işçi etkisinin saptandığı belirtilmiştir [14].

Sekiz yüz altmış bir dökümhane işçisinde yapılan başka bir çalışmada, yüksek toz konsantrasyonu içeren bölgelerde çalışanlarda düşük toz konsantrasyonu olan bölgelerde çalışanlara göre kronik bronşit insidansının hem sigara içenlerde hem de içmeyenlerde arttığı saptanmıştır [15].

Cowie ve arkadaşları büyük çaplı partiküllerin büyük hava yollarında ve bronşlarda tutularak kronik bronşit gelişimi-

mine, orta çaplı partiküllerin ise küçük hava yollarına ulaşarak hava yolu obstrüksiyonuna yol açtığını ileri sürmüşlerdir [16]. Bizim çalışmamızda mermer tozunun sadece kronik solunum semptomlarına yol açtığı, solunum fonksiyon testlerini ise etkilemediği saptanmıştır.

Silikozis radyolojik tanısı için ILO 1/1 q filminin bir sınırı belirleyicisi olarak kullanılması önerilmektedir [17]. Bu çalışmada ILO sınıflamasındaki [12] ölçütlere göre akciğer grafileri değerlendirildiğinde, saptanan radyolojik bulguların hiçbirinin bu sınır değeri aştığı gözlenmemiştir. Bununla birlikte memur ve tekniyen grubunda pnömokonyoz denebilecek değişikliklerin olmaması, ancak üç çalışma grubunda da 1/0 p dansite artışlarının bulunması çalışmamızda saptanan radyolojik değişikliklerin mermer tozuna bağlı olduğunu ve erken evre silikozisi yansıttığı olabileceğini düşündürmektedir. Akkaya ve arkadaşları [18] Isparta taş ocağı çalışanları üzerinde yaptıkları çalışmalarında, toza yoğun olarak maruz kalan grupta olguların %30'unda p, %58'inde q, %1'inde ise s tipi dansite artışı saptandığı ve %10'unun kategori-0, %66'sının kategori-1, %24'ünün de kategori-2'de olduğunu bildirmişlerdir.

Afyon mermerinin kimyasal analizinde, içindeki silika oranının %0.24 ile %4.20 gibi düşük düzeyde olduğu bildirilmektedir [1]. Bununla birlikte İzmir-Seferihisar civarında çıkarılan mermerde SiO_2 oranları %30.66 olarak saptanmıştır [19]. Yani mermer türleri içinde de silika oranları büyük değişiklik göstermekte ve bazı durumlarda silika mermer yapısının büyük yüzdesini oluşturabilmektedir. Mermer sektörü çalışanları çalıştıkları mermer türüne göre değişik oranlarda silikaya maruz kalabilmektedir. Bu yüzden mermer tozuna maruz kalanlarda silikozis gelişme riski mermerin içerdiği silika oranına bağlı olarak değişmektedir [7].

Sonuç olarak mermer tozu, bu sahada çalışan işçilerde kronik solunum semptomlarına yol açmaktadır. Ayrıca içerdiği silika oranına göre silikozis riskini de beraberinde getirdiğinden, primer koruma olarak çalışan ortamlardaki mermer tozu konsantrasyonlarını düşürücü önlemlerin alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kibici Y, Yıldız A, Bağcı M. The Study of the Geology of North Afyon and its marble potential. Mersem 2001. Türkiye III. Mermer Sempozyumu. 3-5 Mayıs 2001/Afyon, Ankara, Kozan ofset, 2001: 73-84.
2. Becklake MR. Chronic airflow limitation: Its relationship to work in dusty occupations. Chest 1985; 88: 608-17.
3. Cowie RL, Hay M, Thomas G. Association of silicosis, lung dysfunction and emphysema in gold miners. Thorax 1993; 48: 746-9.
4. Becklake MR, Irwing L, Kielkowski D, Webster I, et al. The predictors of emphysema in South African gold miners. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1234-41.
5. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Abramowitz JA. Emphysema type in rela-

- tion to silica dust exposure in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 1241-47.
6. Neukirch F, Cooreman J, Korobaeff M, Pariente R. Silica exposure and chronic airflow limitation in pottery workers. *Archives of Environmental Health.* 1994; 49: 459-64.
 7. Parkers WR. Non-fibrogenic (inert) minerals and pneumoconiosis. In *Occupational Lung Disorders*, Parkers WR (eds). London, Butterworth-Heinemann Ltd, 1994: 253-85.
 8. Ulvestad B, Melbostad E, Fuglerud E, Kongerud J, et al. Increased risk of obstructive pulmonary disease in tunnel workers. *Thorax* 2000; 55: 277-82.
 9. Ritmann AL. *Volcanoes*. Orbis publishing London 1976: 147-8.
 10. Barış Yİ, Karakoca Y, Demir AU. Çevresel ve mesleki akciğer hastalıkları. In: Barış Yİ. Ed. *Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım*. Ankara: Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları. 1995; 247-76.
 11. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285-98.
 12. International Labour Office (ILO). Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. (Occupational Health and Safety Series No. 22.) Geneva: International Labour Office; 1980: 1-24.
 13. Wang XR, Christiani DC. Respiratory symptoms and functional status in workers exposed to silica, asbestos, and coal mine dusts. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 1076-84.
 14. Wiles FJ, Faure MH: Chronic obstructive lung disease in gold miners. In Walton WH, McGowan B (eds): *Inhaled Particles IV*, part 2. Oxford, Pergamon Press, 1977, pp 727-35.
 15. Karava R, Hernberg S, Koskela RS, et al: Prevalence of pneumoconiosis and chronic bronchitis in foundry workers. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2 (suppl): 64-72.
 16. Cowie RL, Mabena SL. Silicosis, Chronic airflow limitation and chronic bronchitis in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 80-4.
 17. Akkurt İ. Pnöмокonyozda ILO standartlarında radyolojik değerlendirme. *Toraks Dergisi*, 2001; 2(2): 62-71.
 18. Akkaya A, Turgut E, Şahin Ü, Ünlü M, ve ark. Isparta taş ocağı çalışanlarında solunum sistemi semptomlarının, solunum fonksiyon testlerinin ve radyolojik bulguların araştırılması. *Akciğer Arşivi*, 2000; 2(2): 62-71.
 19. Kun N, Türkmen F. Teos yeşil mermerlerinin jeolojik konumu ve özellikleri. *Mersem* 2001. Türkiye III. Mermer Sempozyumu. 3-5 Mayıs 2001/Afyon, Ankara, Kozan ofset, 2001: 73-84.

KOAH ve Astımlı Stabil Olgularda İpratropium Bromür, Salbutamol ve İpratropium Bromür-Salbutamol Kombinasyonu ile Erken Bronkodilatör Yanıtın Değerlendirilmesi

Candan Ögüş¹, Aykut Çilli¹, Tülay Özdemir¹, Evren Tercan²

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Antalya

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Antalya

ÖZET

Amaç: Astım ve KOAH'lı olgularda salbutamol (S), ipratropium bromür (İB), ile salbutamol ve ipratropium bromür (S-İB) inhalasyonu ile ortaya çıkan erken bronkodilatör yanıtları ve ayırıcı tanıya katkılarını karşılaştırmak.

Tasarım: İleriye yönelik, rastgele yöntemli, tek kör bir çalışma.

Yöntem: Stabil astımlı 47, stabil KOAH'lı 31 olguya, arınma periyotları bırakılarak ve her test gününde farklı ilaç (S, İB veya S-İB) kullanılarak 3 ayrı test gününde bronkodilatörlü solunum fonksiyon testi uygulandı. FVC, FEV₁, MMEF ve PEFR değerlerinde, 30. dakikadaki değişiklikler mutlak değer (Δ) ve prebronkodilatör değerinin yüzde olarak değişkenliği (% başlangıç) açısından değerlendirildi, ilaçlar ve hasta grupları arasında karşılaştırıldı. ATS ölçütlerine göre reversibilitesi pozitif olgu sayısı her ilaç için saptandı.

Sonuçlar: Olguların 3 ayrı test gününe ait bazal ve 30. dakikada ölçülen spirometrik parametrelerdeki tüm değerler, astım grubunda KOAH grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Astım grubunda S ve İB-S ile 30. dakikada sağlanan FEV₁ ve MMEF'e ait Δ ve % başlangıç değerlerinin, İB'ye göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. KOAH grubunda ise tüm parametrelerin Δ ve % başlangıç değerlerinde ilaçlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Astım ve KOAH grupları karşılaştırıldığında, İB ile sağlanan FEV₁ ve FVC'ye ait % başlangıç oranlarının KOAH grubunda, S, İB ve S-İB ile oluşan ΔMMEF'nin astım grubunda anlamlı yüksek olduğu saptandı. KOAH grubunda, reversibilitesi pozitif olgu oranlarında ilaçlar arasında fark yokken, astım grubunda en iyi sonucun S-İB ile alındığı dikkati çekti.

Yorum: İB, astımlı olgularda reversibilitayı yansıtmakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle astım-KOAH ayırıcı tanısında erken reversibilite testinde β₂-agonist ya da β₂-agonist-antikolinergik kombinasyonu kullanılmalıdır.

Anahtar sözcükler: astım, KOAH, reversibilite testi, salbutamol, ipratropium bromür

Toraks Dergisi, 2002;3(2):194-199

ABSTRACT

A Comparison of Early Bronchodilating Responses of Salbutamol, Ipratropium Bromide, and the Combination of Ipratropium-Salbutamol in Stable Patients With COPD or Asthma

Study objectives: To compare the early bronchodilator responses of salbutamol (S), ipratropium bromide (IB), and the combination of salbutamol and ipratropium bromide (S-IB) on spirometric reversibility testing and to determine their role in the differential diagnosis in patients with asthma or COPD.

Design: A prospective, randomized, single blind trial.

Methods: The effects of S, IB, and S-IB on baseline spirometric parameters were evaluated in 47 patients with stable asthma and 32 patients with stable COPD at 30th minutes in three separate test days after the washout periods. Absolute increments (Δ) of FVC, FEV₁, MMEF, PEFR and change as a percentage of prebronchodilator value (% initial) were recorded and compared both between patient groups and drugs. Number of the reversibility positive patients according to ATS criteria were evaluated for each drug.

Results: All spirometric parameters in asthmatic patients were significantly higher than COPD patients at baseline and at 30 min in three separate test days. Δ and % initial values of FEV₁, Δ and % initial values of MMEF after the S and S-İB inhalations were significantly higher than İB in asthmatic patients. No significant difference was detected among drugs in COPD patients. Average Δ MMEF values of all drugs in asthma patients were significantly higher than those in COPD patients. FEV₁ % initial and FVC % initial values of İB were significantly higher than S and S-İB in COPD patients. As for the ratio of reversibility positive patients in COPD group, there was no significant difference between the study drugs. However, S-İB seemed to be superior in asthma group for detecting reversibility positive patients.

Conclusions: İB failed to identify spirometric reversibility in asthmatic patients. Therefore, β_2 agonist or combination of β_2 agonist-anticholinergic agent should be used on early reversibility test for the differential diagnosis of asthma and COPD.

Key words: asthma, COPD, bronchodilator test, salbutamol, ipratropium bromide

GİRİŞ

Hava yolu obstrüksiyonlu bir olguda bronkodilatörlere yanıtın değerlendirilmesi, astıma bağlı olan ve olmayan hava yolu obstrüksiyonunun ayırımı yapmak için sıklıkla kullanılan bir testtir [1,2]. Spirometrik ölçümde bir çok parametre elde edilebilmekle birlikte, reversibilitate ölçütlerinde uygulamada genellikle temel alınan FEV₁'deki düzelmelerdir [3]. Amerikan Toraks Derneği ölçütlerine göre başlangıç FEV₁'de en az %12 ve mutlak değerde 200 ml'lik artışın, ölçümdeki raslantısal değişkenliklerden daha çok gerçek reversibilitateyi yansıttığı bildirilmektedir [3,4]. Bronkodilatör yanıtın, aynı kişide ve kişiler arasında gün içinde, günden güne, kullanılan bronkodilatör ilaç ve dozlarına bağlı olarak değiştiği bilinmektedir [1,3]. Reversibilitenin, KOAH'lı olguların yaklaşık %30'unda gösterilebilirken, astımlı olguların %14'ünde kalıcı olarak gösterilemediği belirtilmektedir [1,5]. Erken reversibilitate testinde kullanılan ilaçlar genellikle kısa etkili β_2 -agonistler ve daha az sıklıkla antikolinerjiklerdir [4,6]. Antikolinerjik ilaçların KOAH'ta yararlı ve sıklıkla β_2 -agonist ilaçlara üstün olduğu bildirilmekte, üstünlük nedeni ise, KOAH'ta hava yolu hastalığının ciddiyetiyle orantılı düzeyde kolinerjik tonusun artmış olmasıyla açıklanmaktadır [7,8]. β_2 -agonist ve antikolinerjik ilaçların ayrı ayrı ve birarada kullanılmasının erken reversibilitenin saptanmasına katkısını ve spirometrik parametrelere etkisini değerlendirebilmek amacıyla, KOAH'lı ve astımlı olgularda β_2 -agonist ilaç salbutamol (S), antikolinerjik ilaç ipratropium bromür (İB) ve β_2 -agonist-antikolinerjik kombinasyonu ipratropium bromür-salbutamole (S-İB) bronkodilatör testteki yanıtları araştırdık.

GEREK VE YÖNTEM

KOAHA grubunda, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde KOAH tanısı ile izlenen, çalışma protokolünü kabul eden, stabil dönemde ve spirometrik ölçümlerinde FEV₁ \leq %70 beklenen değer olan olgular çalışmaya alındı. Olguların başlangıç FEV₁ mutlak değerlerinin 1 L'nin üzerinde olmasına özen gösterildi.

Astım, alerjik rinit, atopi, malignite öyküsü olan, çalışmadan önceki 1 ay içinde oral steroid tedavisi alan, glokom öyküsü, solunum sistemini etkileyen sistemik hastalığı, tedavi gerektiren aritmi ve/veya KKY olan, sürekli oksijen tedavisi alan, KOAH akut atağı döneminde bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Astım grubunda, en az son 6 aydır astım tanısı olan, çalışma protokolünü kabul eden stabil astımlı olgular çalışmaya alındı. Astım atağında olanlar, daha önce sigara içmiş veya o sırada içen olgular, son 6 hafta içinde üst ve/veya alt solunum yolu enfeksiyonu, astım atağı geçirenler, solunum sistemini etkileyen sistemik hastalığı, glokom öyküsü, tedavi gerektiren aritmisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar kullanıyorsa, uzun etkili β_2 -agonist ve teofilin içeren ilaçları testten 24 saat önce, kısa etkili β_2 -agonist 12 saat önce, inhaler steroidleri 48 saat önce kesildi. Spirometrik ölçümler sabah 8.30 ile 11.00 arasında yapıldı. Hastalardan testten önce en az 12 saat çay, kahve ve sigara içmemeleri istendi ve ölçümlerden önce en az 15 dakika dinlenmeleri sağlandı. Olgulara en az 48 saat arayla 3 ayrı test gününde (her test gününde farklı ilaç), S (*Ventolin*, *Glaxo Smith Klin*) veya İB (*Atrovent*, *Boehringer Ingelheim*) veya S-İB (*Combivent*, *Boehringer Ingelheim*) kombinasyonu kullanılarak bronkodilatörlü solunum fonksiyon testi (*Microlab 3000*) uygulandı. Oturur durumda yapılan spirometrik ölçümlerde 3 ardışık manevranın en iyi FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, MMEF ve PEFR değerleri kaydedildi. Başlangıçta ölçüm yapıldıktan sonra *spacer* ile 4 puf 100 mg S ya da 20 mg İB ya da 20 mg-100mg S-İB kombinasyonu bronkodilatör ilaç olarak uygulandı. İlaç uygulandıktan sonraki 30. dakikada ölçülen FVC, FEV₁, MMEF ve PEFR parametrelerindeki mutlak değer () ve prebronkodilatör değerinin yüzde olarak değişkenliği (% başlangıç) her bir ilaç için değerlendirilerek, ilaçlar ve gruplar karşılaştırıldı. Astım ve KOAH gruplarında ATS ölçütlerine göre reversibilitatesi pozitif olan olgu sayıları, her bir ilaç için saptandı.

İstatistiksel analiz SPSS 10.0.1 programı ile yapıldı. Her

iki grupta da 3 ilaca ait başlangıca göre 30. dakikadaki etkinin karşılaştırılması için Friedman testi, ilaç etkilerinin ikili olarak karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret sıra testi, astım ve KOAH gruplarının etki büyüklüğü bakımından karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, başlangıçta ve 30. dakikadaki değerlerin karşılaştırılmasında Student t-testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 47 astımlı olgunun 9'u (%19.1) erkek, 38'i (% 80.9) kadın, yaş ortalaması 43 ± 12 , 31 KOAH'lı olgunun ise 22'si (%71) erkek, 9'u (%29) kadın, yaş ortalaması 63.5 ± 7.7 idi. Astım grubunda yaş ortalaması ve erkek olgu sayısı KOAH grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.01$).

Astımlı olguların sigara kullanma alışkanlığı yoktu. KOAH'lı olguların ise 4'ü (%12.9) sigara kullanmamış, 22'si (%71) ortalama 31.7 paket/yıl sigara içip, ortalama 5.5 yıl önce bırakmıştı ve 5'i (%16.1) halen sigara kullanıyordu (ortalama 38 paket/yıl). Astımlı olguların 14'ünde (% 29.8) total IgE düzeyleri yüksek bulundu.

Olguların 3 ayrı test gününe ait başlangıçta ve 30. dakikada ölçülen spirometrik parametrelerdeki tüm değerleri, astım grubunda KOAH grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.01$) [Tablo I-III].

Astım grubunda 3 ayrı test gününde uygulanan S, İB ve S-İB inhalasyonundan sonra 30. dakikada sağlanan FEV₁ ve MMEF'ye ait ve % başlangıç değerlerinin, S ve İB-S ile İB'ye göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 1-2). S ve İB-S arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamasına karşın, en yüksek

FEV₁ değerinin İB-S ile sağlandığı, ortalama FEV₁ değerlerinin, S ve S-İB inhalasyonu ile astım grubunda 200 ml'nin üstünde, KOAH grubunda 200 ml'nin altında (sırasıyla S için 250 ± 221 ml, 169 ± 147 ml, S-İB için 263 ± 218 ml, 169 ± 130 ml) iken, İB ile her 2 grupta da 200 ml'nin altında olduğu dikkati çekti (sırasıyla 179 ± 150 ml, 179 ± 109 ml) ($p > 0.05$). Astım grubunda FVC ve PEFr parametrelerine ait ve % başlangıç değerlerinde ilaçlar arasında anlamlı fark bulunmadı. KOAH grubunda ise tüm parametrelerin

		Astım grubu	KOAH grubu	p
FEV ₁ (L)	Başlangıç	2.35±0.82	1.30±0.43	<0.01
	30. dak	2.60±0.83	1.47±0.43	<0.01
FEV ₁ % normal	Başlangıç	84.21±19.64	48.61±14.69	<0.01
	30. dak	93.23±17.57	54.90±15.11	<0.01
FVC (L)	Başlangıç	2.71±0.87	1.77±0.59	<0.01
	30. dak	2.89±0.84	1.97±0.63	<0.01
FVC % normal	Başlangıç	82.40±16.25	51.58±13.94	<0.01
	30. dak	88.21±13.61	57.64±15.22	<0.01
FEV ₁ / FVC %	Başlangıç	101.47±13.51	75.52±12.15	<0.01
	30. dak	124.21±12.62	77.35±11.53	<0.01
PEFR (L/dk)	Başlangıç	320.3±116	195.3±71.76	<0.01
	30. dak	362.5±118	229.3±75.91	<0.01
PEFR % normal	Başlangıç	78.19±22.63	44.94±14.25	<0.01
	30. dak	88.38±20.58	52.52±15.88	<0.01
MMEF (L)	Başlangıç	2.56±1.12	1.04±0.43	<0.01
	30. dak	3.11±1.20	1.19±0.43	<0.01
MMEF % normal	Başlangıç	71.98±27.75	34.16±14.45	<0.01
	30. dak	87.21±27.55	39.06±14.51	<0.01

		Astım Grubu	KOAH Grubu	p
FEV ₁ (L)	Başlangıç	2.37±0.81	1.28±0.40	<0.01
	30. dak	2.55±0.82	1.46±0.41	<0.01
FEV ₁ % normal	Başlangıç	84.62±19.91	47.97±14.27	<0.01
	30. dak	90.62±17.44	54.55±14.14	<0.01
FVC (L)	Başlangıç	2.73±0.94	1.75±0.54	<0.01
	30. dak	2.87±0.88	2.00±0.52	<0.01
FVC % normal	Başlangıç	80.19±20.17	51.23±13.80	<0.01
	30. dak	82.21±13.61	58.38±12.02	<0.01
FEV ₁ / FVC %	Başlangıç	103.32±13.40	73.10±11.77	<0.01
	30. dak	104.13±12.53	74.03±10.65	<0.01
PEFR (L/dk)	Başlangıç	331.2±119	199.9±65.11	<0.01
	30. dak	356.7±117	222.32±74.09	<0.01
PEFR % normal	Başlangıç	80.43±23.27	45.55±14.15	<0.01
	30. dak	86.49±21.49	50.87±14.95	<0.01
MMEF (L)	Başlangıç	2.57±0.99	1.02±0.41	<0.01
	30. dak	2.95±1.06	1.17±0.43	<0.01
MMEF % normal	Başlangıç	73.24±26.33	33.45±13.87	<0.01
	30. dak	83.91±26.68	38.42±14.31	<0.01

trelerin ve % başlangıç değerlerinde ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$)

Astım ve KOAH grupları karşılaştırıldığında, İB ile sağlanan FEV₁ ve FVC'ye ait % başlangıç oranlarının KOAH grubunda, S, İB ve S-İB ile oluşan MMEF'nin astım grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.01$) (Şekil 3-4).

Tablo III. Astım ve KOAH'lı olgularda S-İB öncesi ve sonrası spirometrik değerler

		Astım Grubu	KOAH Grubu	p
FEV ₁ (L)	Başlangıç	2.31±0.75	1.30±0.42	<0.01
	30. dak	2.60±0.78	1.47±0.41	<0.01
FEV ₁ % normal	Başlangıç	82.94±19.11	48.74±15.34	<0.01
	30. dak	91.76±16.00	54.52±14.28	<0.01
FVC (L)	Başlangıç	2.69±0.84	1.79±0.53	<0.01
	30. dak	2.91±0.82	2.00±0.54	<0.01
FVC % normal	Başlangıç	81.64±16.14	52.58±14.15	<0.01
	30. dak	87.15±13.36	57.94±12.87	<0.01
FEV ₁ / FVC %	Başlangıç	99.40±18.08	74.35±14.27	<0.01
	30. dak	104.98±11.29	75.48±12.32	<0.01
PEFR (L/dk)	Başlangıç	325.1±120	205±80.03	<0.01
	30. dak	363.3±117	229.23±77.62	<0.01
PEFR % normal	Başlangıç	78.87±22.49	47.32±17.28	<0.01
	30. dak	88.63±19.9	52.13±16.23	<0.01
MMEF (L)	Başlangıç	2.52±1.21	1.05±0.46	<0.01
	30. dak	3.15±1.25	1.24±0.53	<0.01
MMEF % normal	Başlangıç	70.47±27.73	34.23±14.9	<0.01
	30. dak	87.33±28.11	40.58±18.27	<0.01

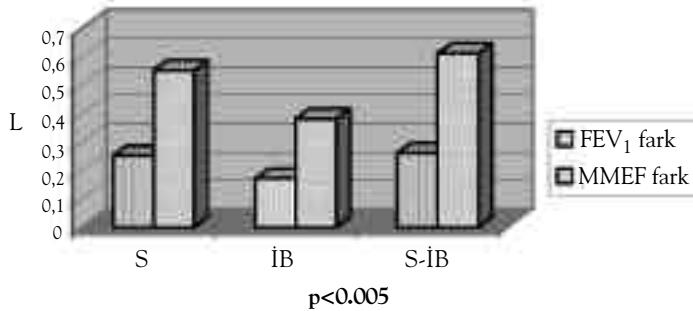
Tablo IV. Astım veya KOAH'lı olgularda reversibilite pozitif bulunanlar

Reversibilite Pozitif	Astım (n,%)	KOAH (n,%)
S	18 %38.3	12 %38.7
İB	13 %27.7	12 %38.7
S-İB	23 %50	11 %35.5

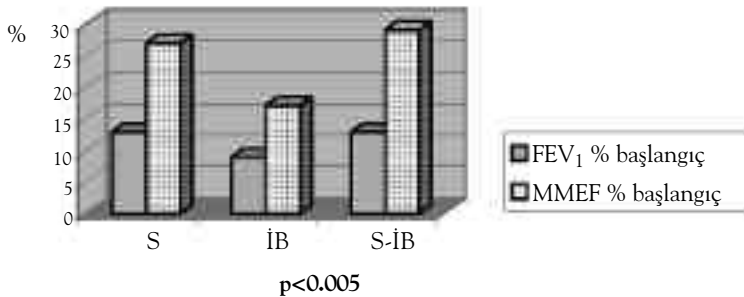
TARTIŞMA

Hava yolu obstrüksiyonu olan olgularda astım ve kronik bronşitin ayırımında reversibilitenin tanısal yararının az, özgüllük ve duyarlılığının düşük olduğu, astım kliniği olan olguda pozitifliğinin tanıyı doğrulayabileceği, negatifliğinin ise tanıyı dışlayamayacağı, düşük başlangıç FEV₁ değerinin yanıtı artırdığı, tek bir bronkodilatör test sonucunun ayırıcıda güvenilir olamayacağı bildirilmektedir [2,9,10,11]. Bununla birlikte,

hava yolu obstrüksiyonu bulunan olgularda inhaler bronkodilatörün verilmesinden kısa süre sonra hava akım hızlarındaki akut düzelme, astımla KOAH'ın ayırımında hem klinik uygulamada hem de araştırmalarda kabul ölçütü oluşturmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır [9]. Ayrıca KOAH'ta reversibilite testi, astım ayırıcı tanısı yanında, hastanın en iyi spirometrik değerlerini saptamak, prognozunu ve tedaviye potansiyel yanıtını öngörmek için de kullanılmaktadır [12]. Literatürde tedavide KOAH'ta antikolinerjikler, astımda β_2 -agonistler ön planda tercih edilmekte, β_2 -agonist ilaçlara duyarlılığın yaşla azaldığı, İB'nin, yanıtı yetersiz olan kısmen geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonlu olgularda ek olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir [7,9,13-16]. Dorinsky ve arkadaşlarının çalışmasında, KOAH'ta erken reversibilitede en yüksek yanıtın İB-S kombinasyonu ile alındığı belirtilmektedir ve KOAH'ta spirometrik yanıtın β_2 -agonist yerine S-İB ile değerlendirilmesi önerilmektedir [4]. Tüm bu bilgiler ışığında, bu çalışmada erken reversibilite yanıtında ilaca ilişkin etkilenimleri en aza indirebilmeyi amaçlayarak, astım ve KOAH'lı olgularda İB-S ile günlük uygulamada test ilacı olarak genellikle tercih edilen β_2 -agonistlerin ve daha az sıklıkla kullanılan İB'nin oluşturduğu reversibilite yanıtlarını hem aynı olguda hem de gruplar arasında karşılaştırdık.

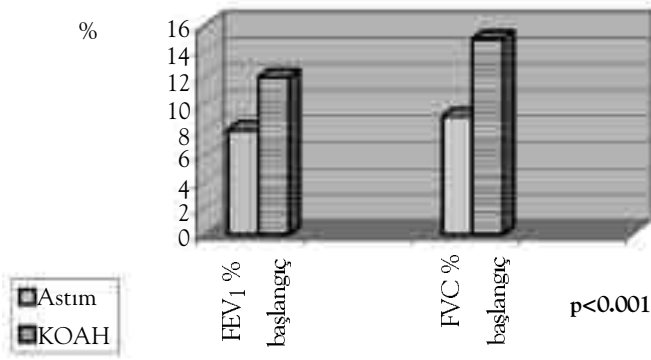


Şekil 1. Astımlılarda bronkodilatör ilaçlarla sağlanan ortalama FEV₁ ve MMEF mutlak değer artışları.

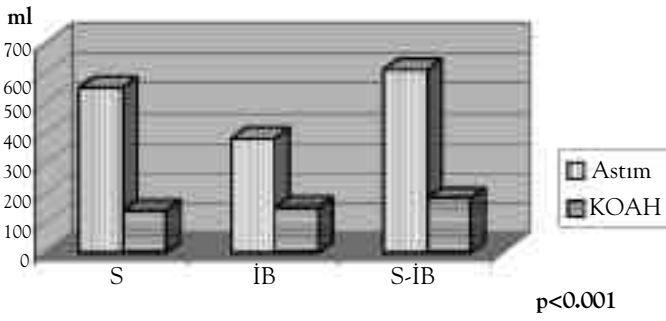


Şekil 2. Astımlılarda bronkodilatör ilaçlarla sağlanan ortalama FEV₁ ve MMEF % artış oranları.

KOAH grubunda, ATS ölçütlerine göre reversibilitesi pozitif olgu sayısında ilaçlar arasında fark yokken, astım grubunda en iyi sonucun S-İB ile alındığı dikkati çekti (Tablo IV).



Şekil 3. Astım ve KOAH'lılarda İB ile sağlanan FEV₁ ve FVC % artış oranları.



Şekil 4. Astım ve KOAH'lılarda bronkodilatör ilaçlarla oluşan MMEF mutlak değer artışı.

Olgularımızın 3 ayrı test gününe ait başlangıçta ve 30. dakikada ölçülen spirometrik parametrelerdeki tüm değerlerin, astım grubunda KOAH grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması, hasta seçim ölçütlerimizin güvenilirliğinin göstergesi oldu.

Çalışmamızda astım grubunda olgulara 3 ayrı test gününde uygulanan S, İB ve S-İB inhalasyonundan sonra elde edilen FEV₁ değerlerinin, S ve İB-S ile İB'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanması, İB ile sağlanan ortalama FEV₁ değerinin 200 ml'nin altında olması, astımda β_2 agonistlere yanıtın antikolinergik ilaçlardan daha iyi olduğu görüşünü destekledi [9,13,15,17]. İB ile sağlanan FEV₁ ve FVC'ye ait % başlangıç oranlarının KOAH grubunda astımlılardan anlamlı olarak yüksek bulunması, antikolinergiklerin KOAH'lılarda daha etkin olduğu görüşüyle uyumluydu [7,8]. Schayck ve arkadaşlarının çalışmasında, astımlılarda S ile, kronik bronşitlilerde İB ile sağlanan FEV₁ değerinin diğer ilaca göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmektedir. Yorumlarında, astımlı ve kronik bronşitlilerde S ve İB'ye yanıt farklılığının kısmen kronik bronşitte hava yollarında parasempatik tonüsün artmasına, antikolinergik ilaçla mukosilyer klirensin artması ve bronşiyal sekresyonların azalmasına,

kısmen astımda adrenerjik ilacın mast hücre degranülasyonu etkisine ve kısmen de yaşa bağlı olabileceği, ancak etkilerdeki farklılığın nedeninin tam olarak açıklanamadığı belirtilmektedir [17]. Çalışmamızda KOAH grubunda FEV₁ değerinde ilaçlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Literatürde genellikle KOAH'ta S ve İB'yi karşılaştıran ve erken bronkodilatör yanıt etkilerinin farklı olmadığını bildiren çalışmalar bulunmakta, S-İB'yi de içeren az sayıda çalışmada ise S-İB'nin, S ve İB'ye üstün olduğu belirtilmektedir [4,18-20].

Ohrui ve arkadaşlarının KOAH'lı olgularda yaptıkları çalışmada antikolinergiklerin santral, β_2 -agonistlerin santral ve periferik hava yollarında bronkodilatasyon sağladığı gösterilmiştir. Yorumlarında β_2 -agonistlerin bronkodilatör etkilerinin hem santral, hem de periferik hava yollarında olmasının literatürle uyumlu olduğu bildirilmekte, antikolinergiklerin etki yerinin ise literatürde daha belirsiz olduğu vurgulanmaktadır. Bazı araştırmacıların antikolinergiklerin bronkodilatör etkilerini astımlı ve kronik bronşitli kişilerde hem merkezi, hem de periferik hava yollarında, bazılarının ise bu etkiyi astımlı ve normal kişilerde santral hava yollarında baskın bulduğu belirtilmektedir [7]. Çalışmamızda astım grubunda S ve S-İB ile sağlanan MMEF değerinin İB'ye göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. S'nin santral ve periferik bronkodilatör özelliğine bağlı geliştiğini düşündüğümüz bu etki, KOAH grubunda olası irreversible değişiklikler nedeniyle gösterilemedi. Astımlılarda İB ile sağlanan MMEF değerinin KOAH grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması, S kadar güçlü olmasa da İB'nin de periferik bronkodilatör etkisi olduğunu düşündürdü.

Astımlı olgularda reversibilitate pozitifliğinin en yüksek oranda S-İB ile sağlanması, İB'nin, yanıtı yetersiz olan kısmen geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonlu olgularda ek olumlu etkilerinin olduğu görüşünü destekledi [15].

Sonuç olarak, çalışmamızda astım grubunda İB ile reversibilitenin anlamlı derecede düşük bulunması, İB ile sağlanan ortalama FEV₁ değerinin 200 ml'nin altında olması nedeniyle astımlılarda erken reversibilitate testinde mutlaka β_2 -agonist içeren ilaç kullanılması gerektiğini, İB'ye yanıtın yetersiz olduğunu düşünüyoruz. Sonuçlarımızı β_2 -agonist duyarlılığının yaşla azaldığı [16], İB'nin, β_2 yanıtı yetersiz olan kısmen reversibil hava yolu obstrüksiyonlu olgularda ek olumlu etkilerinin olduğu [15], KOAH'ta erken reversibilitate en yüksek yanıtın İB-S kombinasyonu ile alındığına [4] ilişkin bilgilerle birlikte yorumladığımızda, özellikle astım ve KOAH ayırıcı tanısı için reversibilitenin belirlenmesinde test ilacı olarak S-İB kullanılmasının duyarlılığı artırabileceği sonucuna varıyor, kesin KOAH tanısı olmayan olgularda İB'nin test ilacı olarak kullanılmamasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Dompeling E, van Schayck CP, Molema J, et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD; reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV1. *Eur Respir J* 1992; 5: 975-981
2. Meslier N, Racineux JL, Six P, Lockhart A. Diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate asthma from chronic bronchitis: a statistical approach. *Eur Respir J* 1989; 2: 497-505
3. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD Is spirometry useful? *Chest* 2000; 117: 42S-47S
4. Dorinsky PM, Reisner C, Ferguson G et al. The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. *Chest* 1999; 115: 966-71
5. Özhan MH. Reversibilite kavramı ve tanıdaki yeri. *Solunum* 2000; 2 (4): 129-131
6. Wesseling G, Mostert R, Wouters EF. A comparison of the effects of anticholinergic and β_2 -agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD. *Chest* 1992; 101: 166-173
7. Ohrui T, Yanai M, Sekizawa K et al. Effective site of bronchodilation by beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with chronic obstructive pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure with new catheter. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:88-91
8. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1897-1901
9. Kesten S, Rebeck A. Is the short-term response to inhaled b-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest* 1994; 105: 1042-1045
10. Brand PLP, Quanjer PH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429-436
11. Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607-1612
12. NHBLI/WHO Workshop Report. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute April 2001; publication number 2701
13. Patakas D, Andreadis D, Mavrofridis E et al. Comparison of the effects of salmeterol and ipratropium bromide on exercise performance and breathlessness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92:1116-1121
14. Shivaram U, Cash ME, Mateo F et al. Effects of high- dose ipratropium bromide and oral aminophylline on spirometry and exercise tolerance in COPD. *Respir Med* 1997; 91:327-34
15. Barros MJ, Rees PJ. Bronchodilator responses to salbutamol followed by ipratropium bromide in partially reversible airflow obstruction. *Respiratory Medicine* 1990; 84: 371-375
16. Bellia V, Cibella F, Cuttitta G et al. Effect of age upon airway obstruction and reversibility in adult patients with asthma. *Chest* 1998; 114: 1336-1342
17. Schayck CP van, Folgering H, Harbers H, et al. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991; 46: 355-359
18. Harmancı E, Erginel S, Elbek O, Alataş F, Metintaş M. Stabil KOAH'lı hastalarda ipratropium bromid ve salbutamolün konvansiyonel dozlarının erken bronkodilasyona etkilerinin karşılaştırılması. *Solunum* 2001; 3: 14-18
19. Polatlı M, Karadağ F, Çildağ O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ipratropium bromür ve salbutamolün bronkodilatör etkinliği. *Toraks Dergisi* 2000; 1 (2): 6-10
20. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112: 1514-21

Trakeobronkopati Osteokondroplastika

Gökhan Çelik¹, Özlem Özdemir Kumbasar¹, Füsün Ülger¹, Çetin Atasoy², Serpil Dizbay Sak³, Doğanay Alper¹

¹Ankara Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Ankara

²Ankara Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD, Ankara

³Ankara Tıp Fakültesi Patoloji AD, Ankara

ÖZET

Trakeobronkopati osteokondroplastika (TO) trakea ve bronşların lümeni içine doğru ilerleyen submukozal kemik ve kartilaj dokusu içeren nodüllerle tanımlanan nadir bir bozukluktur. Yineleyen solunum yolu infeksiyonu öyküsü olan TO'lu bir olgu klinik özellikleri, helikal bilgisayarlı tomografi (BT), sanal bronkoskopi ve bronkoskopi bulguları ile sunuldu.

Anahtar sözcükler: trakeobronkopatia osteokondroplastika, bronkoskopi, bilgisayarlı tomografi

Toraks Dergisi, 2002;3(2):200-203

ABSTRACT

Tracheobronchopathia Osteochondroplastica

Tracheobronchopathia osteochondroplastica (TO) is a rare disorder characterized by osseous and cartilaginous submucosal nodules projecting into the lumen of the trachea and bronchi. We present clinical features, helical CT, virtual bronchoscopy and fiberoptic bronchoscopy findings of TO in an elderly patient presenting with recurrent respiratory tract infections.

Key words: tracheobronchopathia osteochondroplastica, bronchoscopy, computed tomography

GİRİŞ

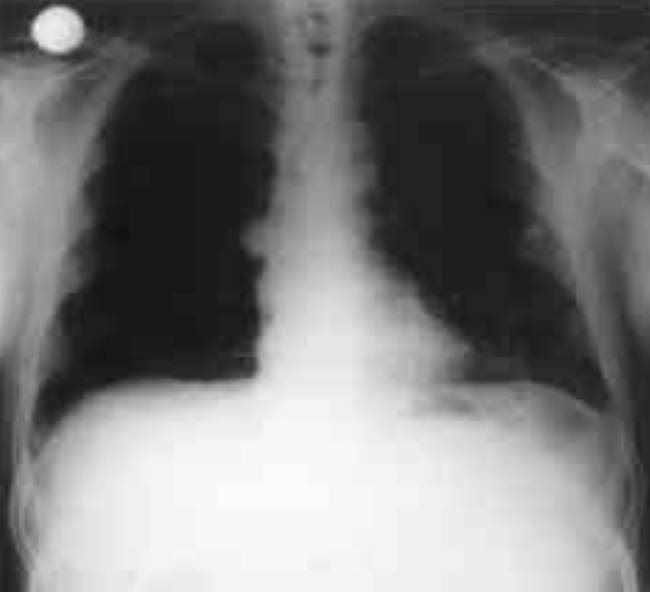
Trakeobronkopati osteokondroplastika (TO) trakea ve bronşların lümeni içine doğru gelişen, kemik ve kartilaj dokusu içeren submukozal nodüller uzantılarla tanımlanan, nedeni bilinmeyen nadir bir bozukluktur [1-8]. Genellikle benign bir durum olarak düşünülmektedir [4,7,9]. Günümüze kadar 371'den fazla olgu bildirilmiştir [6]. Olguların çoğunluğunda yakınma yoktur ve bronkoskopinin kullanıma girmesinden önce TO tanısının rastlantısal olarak otopside konulduğu bildirilmektedir [4-7].

OLGU

Yetmiş iki yaşında erkek hasta tekrarlayan ateş, öksürük, balgam yakınmaları ve başka bir merkezde çekilen toraks BT'de izlenen trakea nodülleri nedeniyle ayrıntılı inceleme için kliniğimize kabul edildi. Öyküsünde, öz ve soygeçmişinde başvuru yakınmaları dışında özellik yoktu. Fizik muayene sağ gözde dışa bakişta kısıtlılık dışında normaldi. Hastanın

laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımı, biyokimya sonuçları ve idrar mikroskopisi normaldi. Eritrosit sedimentasyon hızı 42 mm/saat, tüberkülin deri testi 12 mm bulundu. Arteriyel kan gazları, solunum fonksiyon testleri ve akımlı volüm eğrisi normaldi. Posteroanterior (PA) ve sol yan akciğer grafilerinde trakea lümeninde diffüz darlık dışında normal olarak değerlendirildi (Resim 1a ve 1b). Toraks helikal tomografisi ve sanal bronkoskopide trakea ön arka çapında artış, transvers çapında azalma, her iki yan ve ön duvarda nodülerite ve kalsifikasyonlar saptandı; trakea posterior membranöz duvarı normal olarak izlendi. Radyolojik olarak bu bulgular trakeobronkopati osteokondroplastika olarak değerlendirildi (Resim 2a ve 2b). Fiberoptik bronkoskopide trakeanın proksimalinde ön ve yan duvarlardan lümeneye kabarcık, üzeri düzensiz, soluk renkli nodüller, sarkıt benzeri lezyonlar izlendi ve distale geçilmedi (Resim 3). Homojenizasyon yöntemi ile balgam ARB ve kültürleri üç kez negatif, balgam sitolojisi malignite yönünden negatif olarak bildirildi. Tanısal amaçlı rijid bronkoskopi ile trakea girişinden alınan biyopside yer yer dökülmüş örtücü epitel altında müsinöz bezler ve yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu gösteren mukoza izlendi. Küçük alanlar şeklinde kartilaj görüldü. His-

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Gökhan Çelik
AÜTF Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD,
Mamak Cad. Cebeci, 06100 Ankara.
Tel: (0312) 319 00 27; Faks: (0312) 319 00 46
e-posta: celik@medicine.ankara.edu.tr

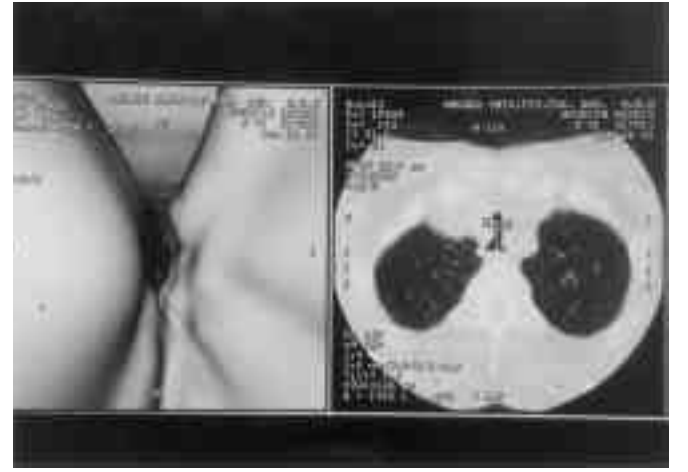


Resim 1a ve 1b. PA ve sol yan akciğer grafisi: Trakeada diffüz darlık.

topatolojik incelemede malignite, tüberküloz, amiloidoz, sarkoidoz, papillomatoz ile uyumlu bulgu saptanmadı.

TARTIŞMA

Makroskopik olarak ilk TO olgusu 1855 yılında Rokitansky tarafından tanımlanmıştır. Bronkoskopide boncuk dizisi



Resim 2a ve 2b. Helikal BT ve sanal bronkoskopi: Trakeanın ön ve yan duvarlarında nodüller ve kalsifikasyonlar.

uzantılar, kaya bahçesi, kaldırım taşı ya da sarkıt mağarası gibi polipoid nodüler görünümle izlenebilir [3,4,10]. Tipik olarak posterior duvar TO tarafından tutulmaz [3,4,5,6].

TO'nun etiolojisi ve patogenezi bilinmemektedir [1,4-11]. Genellikle 50 yaşın üzerindeki erkeklerde, kadınlara göre 3 kat daha sık görülür. TO lezyonları en sık (%75) trakeanın alt 2/3 kısmını tutar ve sıklıkla ana bronşların ilk kısmına yayılır. Genellikle larenks tutulmaz [1,4,5,11,12]. Bizim olgumuz 50 yaşın üzerindeki bir erkekti. Bronkoskopide kord vokallerden hemen sonra, trakeanın üst kısmında TO ile uyumlu lezyonlar izlendi.

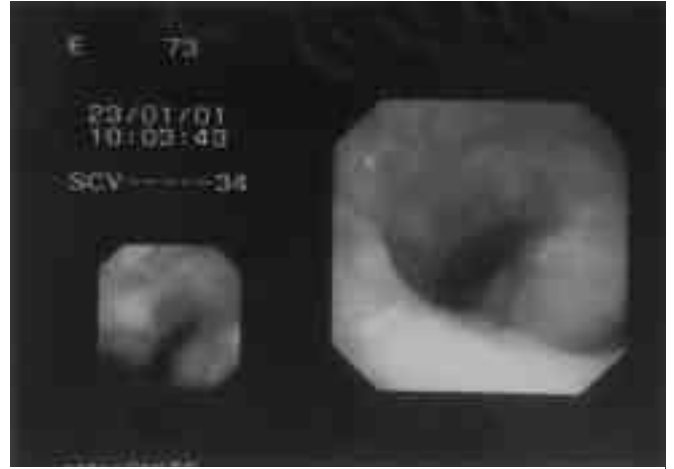
Genellikle hastaların yakınması yoktur [2, 4-12]. TO'da semptomların şiddeti nefes darlığına neden olan trakeal ve/veya bronşiyal obstrüksiyonun derecesine ve solunum sistemi enfeksiyonları gelişimine bağlıdır [1,4,11]. Seyrek olarak öksürük, balgam, hemoptizi, nefes darlığı, boğazda kuruluk, hırıltılı solunum, ses kısıklığı, yineleyen akciğer enfeksiyonları, ozena gibi belirtiler olabilir [2,4,11,12]. Zor entübe edilen olgularda TO da akla getirilmelidir [6]. TO,

orta lob sendromu olarak da klinik özellik gösterebilir [4]. Hemoptizi olguların %25'inde bulunur ve nodüllerin ülserasyonuna ya da akut enfeksiyona bağlı olabilir [8]. Genellikle fizik muayene normaldir [5]. Olgumuzun öyküsünde yineleyen alt solunum sistemi enfeksiyonlarına ait yakınmalar vardı, fizik muayene normaldi.

TO'da solunum fonksiyon testlerinde karakteristik bir bulgu yoktur ve olguların çoğunluğunda solunum fonksiyon testleri normal sınırlardadır. Akım-volüm eğrisi normal olabilir. TO'nun izlenmesinde solunum fonksiyon testleri yararlı olabilir [4,10]. Olgumuzun da solunum fonksiyon testleri normaldi.

Radyografik bulgular değişkendir [11]. Direkt akciğer grafisi genellikle normaldir, seyrek olarak enfeksiyona ait konsolidasyon, ateletazi, trakeal nodülerite ya da daralma izlenebilir [2,5,6]. Direkt akciğer grafisinde, özellikle yan grafide trakeobronşiyal ağaçta kalsifikasyon görülebilir [5,6,8]. Bronkoskopi ve bilgisayarlı tomografi kullanıma girmeden önce TO tanısı sıklıkla otopsi ile konulurdu [5-9]. Günümüzde TO'ya tanısal yaklaşımda en değerli incelemeler bronkoskopi ve bilgisayarlı tomografidir [5]. BT'de hava yollarının ön ve yan duvarlarında düzensiz kalsifikasyonlar içeren nodüller "beaded appearance", hava yolu kenar düzeni bozukluğu izlenir [2,8,11]. Trakea arka duvarında nodüller izlenmez [3,8]. BT görüntüsü her zaman tanı koydurucu değildir ve tanıda TO dışı nedenler de düşünülmelidir [5,8,11]. Bizim olgumuzda trakea ve büyük hava yollarının ön ve yan duvarlarında nodüler görünüm vardı ve arka duvar tutulumu yoktu, helikal BT görüntüleri TO ile uyumluydu. Son yıllarda bilgisayar software donanımlarındaki gelişmeler sayesinde luminal yapıların endoskopi benzeri görünümüleri BT aracılığıyla da yapılabilmektedir. Sanal bronkoskopi adı verilen bu yöntem en sık trakeobronşiyal ağaç ve kolonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Trakeobronşiyal ağacın tümör, stenoz gibi bir dizi patolojisinde yöntem bronkoskopi benzeri görüntüler sunmaktadır. İnce mukozal ayrıntının ve mukozal renklemenin değerlendirilememesi ve biyopsi yapılamayışı gibi sınırlamaları bulunmakla birlikte, fiberoptik bronkoskopiyle geçilemeyen ağır stenozlarda stenoz distalinde kalan lümenin değerlendirilebilmesi ve lümenal patolojinin olası duvar dışı uzanımlarının görüntülenebilmesi tekniğin fiberoptik bronkoskopiye üstün taraflarını oluşturmaktadır [13]. Bu olguda da fiberoptik bronkoskopiyle değerlendirilemeyen distal hava yolları sanal endoskopik olarak görüntülenebilmiştir.

TO tanısı bronkoskopi ile kolayca konulabilir [3,8,11,12]. Nodüller sert olduğundan sıklıkla biyopsi yapmak zor olmaktadır [8]. TO, histopatolojik olarak hücreden yoksun kalsifiye (kalsiyum fosfat) protein matriks ve karti-



Resim 3. Trakea proksimalinde ön ve yan duvarlarda nodüler ve sarkıt benzeri lezyonlar.

laj, kemik, kan elemanlarını içeren, bronşiyal lümeneye taşan submukozal nodüllerle tanımlanan benign bir durumdur [4,10]. Bozukluğa sıklıkla mukozal kolumnar epitelin skuamöz metaplazisi eşlik eder [6,8,10]. Mikroskopik ekondrozis görülebilir [4,12]. TO tanısı, tipik bronkoskopik görünüm, benign seyir ve histopatolojik olarak submukozal anormal mineralizasyon gösteren kartilaj birikiminin saptanmasıyla konur [1,3].

TO'nun ayırıcı tanısında, amiloidoz, endobronşiyal sarkoidoz, kalsifiye tüberküloz lezyonları, papillomatoz ve trakeobronşiyal kalsinoz düşünülmesi gerekir [4]. Ayırıcı tanıda bronşiyal/trakeal tümör ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı da bulunmaktadır [4,5]. Gereksiz cerrahi ve kemoterapiyi engellemek için neoplazma ayırıcı tanısında TO da düşünülmelidir [4]. Eşlik eden durumlar olarak tiroid tümörü, timoma, atrofik rinit, lenfoma, epidermal kistler bildirilmiştir [4,14]. Olgumuzda ayırıcı tanıya giren hastalıklar bronkoskopik biyopsilerin kültürleri ve histopatolojik değerlendirilmeleriyle dışlandı. Eşlik eden bozukluk saptanamadı.

TO'nun prognozu genellikle iyidir ve nodüllerin oluşturduğu hava yolu darlığına ya da stenozuna bağlıdır. TO yavaş ilerleyici bir durumdur [4-8]. Tedavi nadiren gerekir. Tedavi, enfeksiyöz komplikasyonların antibiyotikle tedavisi ve obstrüktif lezyonlara yönelik tedavileri içerir. Cerrahi rezeksiyon, biyopsi forsepsi ile hava yolu açıklığı sağlanması, stent uygulamaları ve laser tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir [8,10,12,15]. Hastamıza enfeksiyonlardan korunmaya yönelik immünizasyon önerildi ve yakınması olmadığından incelemeye alındı.

Sonuç olarak, TO nadir görülen bir hastalıktır. Karakteristik BT, sanal ve fiberoptik bronkoskopi görünümünün bilinmesi, trakeobronşiyal ağaçta stenoz oluşturacak diğer patolojilerden ayırt edilmesinde yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ennaifer-Jerbi E, Ayadı-Kaddour A, Logha M, et al. Tracheobronchopathia Osteochondroplastica associated with a liver hydatid cyst broken in bronchi. *Ann Pathol* 2001; 21: 425-27.
2. Zack JR, Rozenshtein A. Tracheobronchopathia Osteochondroplastica: report of three cases. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 33-36.
3. Sutor GC, Glaeb T, Eschenbruch C, Fabel H. *Pneumologie* 2001; 55; 563-67.
4. Meyer CN, Dossing M, Broholm H. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Respiratory Medicine* 1997; 91: 499-502.
5. Hodges MK, Israel E. Tracheobronchopathia Osteochondroplastica presenting as right middle lobe collapse. Diagnosis by bronchoscopy and computerized tomography. *Chest* 1988; 94: 842-44.
6. Üstünsoy H, Şenkaya I, Burma O, ve ark. Trakeobronkopatia Osteokondroplastica. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 104-6.
7. Tukiainen H, Torkko M, Terho EO. Lung function in patients with tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Eur Respir J*. 1988; 1: 632-35.
8. Mariotta S, Pallone G, Pedicelli G, Bisetti A. Spiral CT and Endoscopic findings in a Case of Tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1997; 21: 418-20.
9. Eugene J.M. Case records of the Massachusetts general Hospital. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341: 17
10. MolloyAR, McMahonJN Rapid progression of tracheal stenosis associated with tracheopathia osteo-chondroplastica. *Intensive Care Med*.1988; 15: 60-2.
11. Diseases of the airways. Tracheobronchopathia Osteochondroplastica. Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD. In *Synopsis of Diseases of the Chest* 2nd ed. W.B. Saunders company. Philadelphia. 1994; 631
12. Wilson AG. Diseases of the Airways. Tracheo(bronchopathia) osteo(chondro)plastica. Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM. In: *Imaging of diseases of the chest*. St Louis. Mosby-Year book. 1995: 819-20.
13. Buthiau D, Antoine E, Piette JC, et al. Virtual tracheo-bronchial endoscopy:educational and diagnostic value. *Surgical Radiologic Anatomy* 1996; 18: 125-31.
14. Karlıkaya C, Yüksel M, Kılıçlı S, Candan L. Tracheobronchopathia Osteochondroplastica. *Respirology* 2000; 5(4): 377-80.
15. Kutlu CA, Yeğinsu A, Ozalp T, Baran R. Modified slide tracheoplasty for the management of tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21-42

Intratorasik Gossipiboma

Hüseyin Dülger¹, A. Sami Bayram¹, İ. İris Kan¹, Uğur Topal², Cengiz Gebitekin¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi AD, Bursa

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, Bursa

ÖZET

Unutulmuş cerrahi gazlı bez, intratorasik cerrahinin oldukça nadir ancak önemli bir komplikasyonudur. Cerrahi gazlı bez granüloamatöz bir reaksiyon başlatarak büyük bir kitle şeklinde görüntü verebilir. Buna gossipiboma (tekstiloma, kotonoid) adı verilir. Kliniğimizde tüberküloza bağlı paravertebral apse nedeniyle 6 yıl önce başka bir merkezde ameliyat edilen olgu unutulmuş intratorasik gazlı bez nedeniyle literatür ışığında tartışıldı.

Anahtar sözcükler: gossipiboma, yabancı cisim, intratorasik cerrahi, komplikasyon

Toraks Dergisi, 2002;3(2):204-206

SUMMARY

Intrathoracic Gossypiboma: A Case Report

A retained surgical swab is a rare but an important complication of intrathoracic surgery. Surgical swab causes granulomatous reaction which causes a large mass image. This is named gossipiboma (textiloma, cottonoid). A case, underwent paravertebral abscess drainage for tuberculosis at another center six years ago, was discussed because of a forgotten intrathoracic swab in the light of literature.

Key words: gossipiboma, foreign body, intrathoracic surgery, complication

GİRİŞ

Cerrahi sırasında yabancı cismin unutulması nadir bir olaydır. Bununla birlikte, bazen cerrahi ekiplerin aşırı dikkatine rağmen gerçekleşebilir. Gossipiboma, genellikle unutilan bir cerrahi gazlı bez olan koton matriksinin vücutta oluşturduğu reaksiyona bağlı olarak oluşan bir kitleyi tanımlamak için kullanılan bir terimdir.

Gossipiboma, daha önce herhangi bir nedenle torakotomi yapılmış hastalarda intratorasik bir kitle saptandığında ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur [2]. Radyopak işaretleme yapılmamış gazlı bezin unutulduğu olgularda klinik olarak kitle şeklinde değerlendirilebilmektedir. Biz de makalede kliniğimizde tedavi edilen tüberküloza bağlı torakal paravertebral apse cerrahisinden 6 yıl sonra saptanan intratorasik gazlı bez olgusunu sunduk.

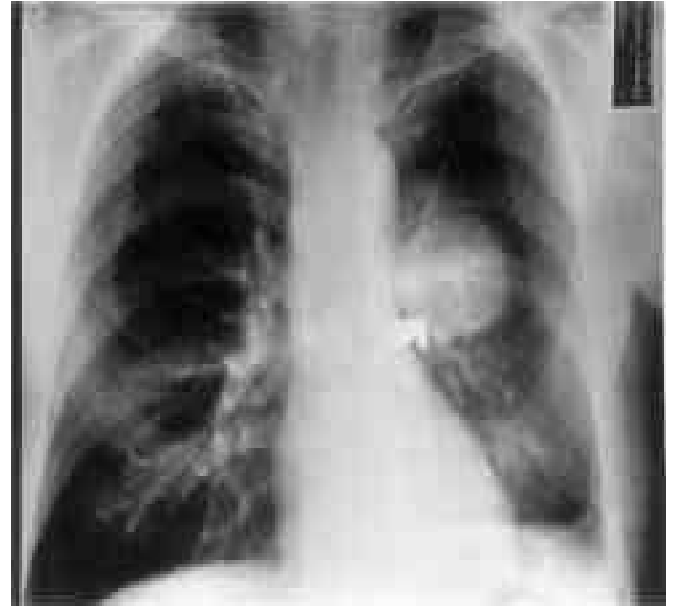
OLGU

Altmış beş yaşındaki erkek hasta, 6 yıl önce başka bir merkezde tüberküloza bağlı torakal paravertebral apse ne-

deniyle iki kez ameliyat edilmiş. Hastanın bize başvurusundaki tek yakınması son 2 aydır devam eden sol yan ağrısıydı. Fizik muayenede sol torakotomi insizyonu mevcuttu. Sol hemitoraks orta ve alt zonda perküsyonla matite alınıyor, aynı bölgede oskültasyon ile de solunum sesleri duyulmuyordu. Posteroanterior akciğer grafisinde (Resim 1a) sol hemitoraks orta zonda ve perihiler bölgede, yan grafide (Resim 1b) posterior yerleşimli, sınırları belirgin ve düzenli, 6 cm çapında heterojen dansite artışı mevcuttu.

Bunun üzerine çekilen non-kontrast toraks bilgisayarlı tomografisinde (Resim 2) orta torakal vertebralar düzeyinden geçen kesitlerde sol hemitoraksta, sol paravertebral alanda plevral tabanlı, düzgün konturlu yaklaşık 6x4 cm boyutlarında çizgili dalgali görünümlü ve nodüler yüksek dansiteli hipodens alan mevcuttu. Lezyon içinde yer yer sıvı dansitesinde alanlar ile birlikte solid komponentler de mevcuttu. Olgunun özgeçmiş, klinik bulguları, posteroanterior akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri nedeniyle ayırıcı tanıda, malignite, tüberküloza bağlı apse, nörojenik kaynaklı tümörler, kist hidatik, özofageal lezyonlar ve gossipiboma düşünüldü. Kist hidatik için yapılan indirekt hemaglütinasyon testi negatifti. Yapılan fiberoptik bronkoskopide normal bronşiyal görünüm izlendi. Trakeal

Yazışma adresi: Dr. Hüseyin Dülger
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi AD, Bursa
Tel: (0224) 442 84 00; Faks: (0224) 442 86 98
e-posta: hdulger@hekimnet.com



Resim 1a ve 1b. Hastanın posteroanterior ve yan akciğer grafilerinde heterojen, düzensiz sınırlı dansite artışı izleniyor.

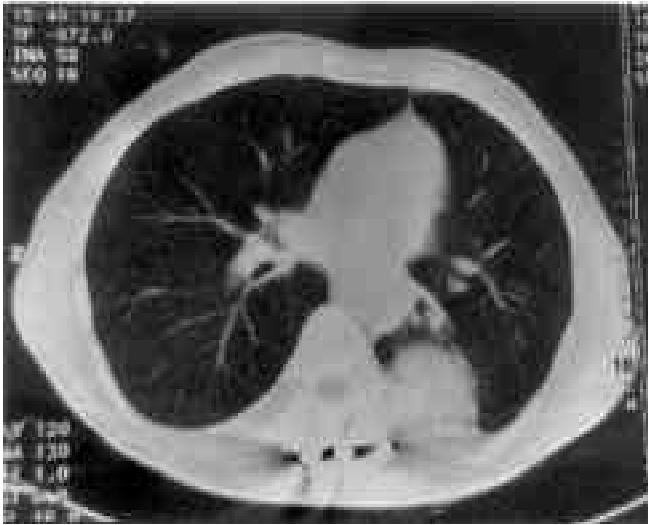
lavaj sitolojisi de benign olarak değerlendirildi. Sonra olguya bilgisayarlı tomografi eşliğinde transtorasik iğne biopsisi yapıldı. Soğuk apse ön tanısı ve biyopside alınan materyalde gazlı bez liflerinin görülmesi üzerine cerrahi operasyon kararı alındı.

Sol torakotomi sonrası posteriorda paravertebral yerleşimli 6 cm çapında kitleye ulaşıldı. Kitlenin içinden pürülan sıvı drene olduğu görüldü. Kitle duvarı açıldı ve içinde pürülan sıvıyla karışık gazlı bez parçaları olması üzerine gossipiboma tanısı doğrulandı. Kitle duvarıyla birlikte çıkarıldı. Çıkarılan materyalin gazlı bezin kendisi ve oluşturduğu

reaksiyona bağlı olduğu düşünülerek patolojik tanıya gereksinim duyulmadı. Ameliyat sonrası komplikasyon gözlenmedi. Olgu 1 yıldır izlenmektedir ve yakınması yoktur.

TARTIŞMA

Gossipiboma, unutulmuş bir gazlı bezin granülomatöz reaksiyon başlatarak bir kitle görünümü oluşturmasıdır. Unutulan gazlı bez çok hızlı reaksiyon verebilir. İlk gün lokal inflamasyon oluşmaya başlayarak bir haftada granülomatöz reaksiyon, 2 hafta sonra ise fibröz formasyonu geliştirir. Materyalin çıkarılmaması durumunda enfeksiyon başlar ve apse gelişebilir. Bu apse daha sonra kendiliğinden drene olabilir. Ateş, ağrı gibi özgül olmayan klinik semptomlar esas cerrahi işlemden uzun zaman sonra ortaya çıkar [3,4]. Bizim olgumuzda ameliyattan sonra 6 yıllık semptomsuz dönem ve son 2 aydır yalnızca sol yan ağrısı yakınması mevcuttu. Posteroanterior akciğer grafisinde kalsifiye ya da yoğun materyal ve havalı kısımların birlikte bulunduğu heterojen kitle görülür [1,3,4]. Olgumuzun posteroanterior akciğer grafisinde sınırları belirgin, heterojen yoğunluk artışı vardı. Unutulmuş gazlı bez için en karakteristik BT bulgusu, gaz kabarcıklı tipik spongiform patern ve kontrast madde verildikten sonra yüksek dansiteli ince kapsül ve düşük dansiteli kitle ile homojen olmayan görünümdür. Kitle dalgalı çizgili yüksek dansiteli alanlar içerebilir [1,5]. Olgunun çekilen non-kontrast bilgisayarlı tomografisi yüksek dansiteli, kıvrımlı, yumak tarzındaki yapının içinde düşük dansiteli kitle imajı ve BT eşliğinde



Resim 2. Bilgisayarlı toraks tomografisinin parankim kesitinde sol paravertebral alanda plevral tabanlı lezyon izleniyor.

yapılan transtorasik iğne biyopsisinde alınan materyalde gazlı bez liflerinin görülmesi bize intratorasik gazlı bezin kendisini düşündürdü.

Gossipiboma, daha önce ameliyat geçirmiş bir hastada intratorasik bir kitlenin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır [2]. Gossipibomalı olgularda, klinik semptomların bulunmasına bakılmaksızın cerrahi girişim uygulanır [1]. Gossipibomaların önlenmesi için kullanılan cerrahi materyalin dikkatle sayılması yeterli olabilir. Radyopak iplikler içeren cerrahi gazlı bezlerin kullanılması da bazı yayınlarda önerilmiştir ki merkezimizde her iki önlem titizlikle uygulanmaktadır [1].

KAYNAKLAR

1. Vayre F, Richard P, Ollivier JP. Intrathoracic gossypiboma: magnetic resonance features. *Int J Card* 1999; 70: 199-200
2. Coşkun M, Boyvat F, Agildere AM. CT features of a pericardial gossypiboma. *Eur Radiol* 1999; 9: 728-30
3. Jamoussi M, Kilani T, Gharbi T, El Mekki L, et al. Le textilome intrathoracique à propos de trois observations. *Tun Med* 1986; 64: 641-4
4. Buy JN, Hubert C, Ghossain MA, Malbec L, et al. Computed tomography of retained abdominal sponges and towels. *Gastrointest Radiol* 1989; 14: 41-5
5. Kopka L, Fischer U, Gross AS, et al. CT of retained surgical sponges (textilomas). Pitfalls in detection and evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 919-92

Mekanik Ventilasyona Bağlı Akciğer Hasarı

Feza Bacakoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir

ÖZET

Mekanik ventilasyon ile ilişkili pulmoner komplikasyonlar sık oluşur. En önemli komplikasyonlar; mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarı, endotrakeal entübasyon ve trakeostomi ile ilişkili hava yolu komplikasyonları, oksijen toksisitesi, ventilatöre bağlı pnömoni, pulmoner emboli, hasta-ventilatör uyumsuzluğudur. Mekanik ventilasyon, fizyolojik olmayan bir süreçtir. Sıklıkla, akciğerlerin tolere edemeyeceği, basınç – volüm – inspire edilen fraksiyone oksijen (FiO₂) düzeyleri kullanılır. Bundan dolayı, mekanik ventilasyon ile akciğer hasarı oluşturulabilir veya genişletilebilir. Bu derlemede, mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarının fizyopatolojisi ve klinik formları özetlenmiştir. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri de gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: mekanik ventilasyon, akciğer hasarı

Toraks Dergisi, 2002;3(2):207-212

ABSTRACT

Lung Injury Related to Mechanical Ventilation

Pulmonary complications related to mechanical ventilation occur commonly. The most important complications are ventilator-associated lung injury, endotracheal intubation and tracheostomy associated airway complications, oxygen toxicity, ventilator-associated pneumonia, pulmonary emboli, patient-ventilator asynchrony.

Mechanical ventilation is a nonphysiological process. Pressure, volume, and FiO₂ levels that the lung may not tolerate are frequently used. Therefore, lung injury may be caused or extended by mechanical ventilation. In this review, pathophysiology and clinical forms of ventilator-associated lung injury are summarized. Lung protective ventilation strategies are also reviewed.

Key words: mechanical ventilation, lung injury

Mekanik ventilasyona (MV) bağlı akciğer hasarlanmasını değerlendirmek için önce, MV ile oluşturulan pozitif intratorasik basıncın fizyolojik etkilerinin hatırlanması gerekir.

Pozitif basınçlı MV'nin temel fizyolojik etkileri, hemodinamik ve solunumsal etkilerdir [1-3]:

A. Hemodinamik etkiler: Esas olarak, akciğer volümü ve intratorasik basınçtaki değişiklikler tarafından oluşturulur.

1. Sistemik hemodinamik etkiler:

a. Kalp hızı: Normalde, spontan solunumda, vagolitik kardiyokselesasyon olur yani kalp hızı artar. "Sinüs aritmisi" olarak adlandırılan bu durum, daha derin veya daha hızlı nefesler alınmasıyla sıklıkla giderilir. Pozitif basınçlı MV süresince ise, kalp hızı azalır. Bu iki yolla gerçekleşir. Birincisi, akciğer volümündeki artma ile vagal refleksi arka-

nın uyarılmasıdır ki buna bağlı gelişen kardiyodepresyon klinik olarak önemsizdir. Asıl önemli olanın, akciğer genişlemesine yanıt olarak pulmoner endotel hücrelerden prostaglandin salgılanması ile aktarılan humoral mekanizmalar olduğu düşünülmektedir.

b. Sistemik venöz dönüş: Ana göstergeleri, intratorasik basınç ile sistemik venler ve sağ atrium arasındaki basınç farkıdır. Spontan solunumda inspirasyon süresince intratorasik basınç düşer, dolayısıyla sağ atrium basıncı da düşer. Sonuçta, aradaki basınç farkı arttığı için, sistemik venöz dönüş hızlanır. Pozitif basınçlı MV ise intratorasik basıncı artırır. Sağ atrium basıncı da rölatif olarak artar. Böylece venöz dönüş için gerekli olan basınç farkı azaldığından, sistemik venöz dönüş de azalır.

c. Sağ ventrikül doluşu/atım volümü: Sağ ventrikül dolma basıncı, sağ atrium basıncı ile perikard basıncı arasındaki farka eşittir. Ama normalde perikard, sağ ventrikül doluşunu sınırlamaz. Esas olarak, sağ ventrikül dolma basıncını,

Yazışma adresi: Dr. Feza Bacakoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD,
Bornova, 35100 İzmir
Tel: 0(232) 388 14 23; Faks: 0(232) 388 71 92
e-posta: dr.feza@superonline.com

sağ ventrikül diyastol sonu volümündeki artış yükseltir. Pozitif basınçlı MV süresince ise, sağ atrium basıncının artması, sağ ventrikül diyastol sonu volümünden bağımsız olarak, sağ ventrikül dolma basıncını artırır. Bu da, sağ ventrikül doluşunu ve atım volümünü azaltır.

d. Sol ventrikül doluşu: Hem akciğer volümündeki hem de intratorasik basınçtaki değişikliklerden etkilenir. Akciğer volümündeki artış, pulmoner vasküler dirençte ve sağ ventrikül volümünde artışa yol açar. Sağ ventrikül volümünde artış, interventriküler septumun sol ventrikül kavitesi içine şiftinden dolayı (ventriküler interdependens) sol ventrikül diyastolik kompliyansını azaltır, bu da sol ventrikül doluşunda azalma ile sonuçlanır. İntratorasik basınçta artış ise; sırasıyla sistemik venöz dönüşü, sağ ventrikül doluşunu ve sağ ventrikül atım volümünü (output) azaltır. En sonunda sol ventrikül dolumu da azalır.

e. Sol ventrikül "after-load" u (sol ventrikül sistolik duvar basıncı): Normalde, sistemik kan basıncı ve kardiyak "output", baroreseptör reflekslerle düzenlenen vazomotor tonusun katkısıyla, sistemik venöz dönüşü düzenler. İntratorasik basınçtaki ilk artış, sistemik venöz dönüşü azaltır, sol ventrikül diyastol sonu volümü ve duvar gerilimi azalır ama sol ventrikül boşalır. İntratorasik basınçta süregelen artışlar ise, sağ ventrikül "output" unda düşmeye, sonra da vazomotor tonusu düzenleyen normal baroreseptör mekanizmanın kaybından dolayı, sol ventrikül "output"unda azalma ve kan basıncında düşmeye yol açar.

2. Pulmoner hemodinamik etkiler:

a. Pulmoner vasküler direnç: Akciğer volümü ve alveoler hipoksiden etkilenir. Alveoler kan damarları, alveollerin köşelerinden geçer. Alveol gerilimi, fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRK) ötesine geçerse, bu damarlar komprese olacağından, pulmoner vasküler direnç de artar. Yanısıra, alveoler oksijen parsiyel basıncı (PAO₂), 60 mmHg'nın altına inerse, lokal pulmoner vasküler tonus artar ki buna "hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon" denir. Hipoksi akciğer boyunca oluşursa, sağ ventrikül ejeksiyonunu engelleyerek, pulmoner vasküler direnci artırır.

b. Pulmoner venöz kapasite: Akciğer volümünden, alveoler ve ekstra-alveoler damarların kapasitesindeki değişikliklerden dolayı farklı biçimde etkilenir. Akciğer volümü FRK'nın üzerine çıkınca, alveoler damarların kapasitesi azalır. Zira, ekstra-alveoler damarların kapasitesi artar ve çevreleyen-gergin alveoller ile komprese olur.

c. Pulmoner kan akımı: Ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP), temel olarak oksijenasyonu iyileştirmek amacıyla, MV sırasında seçilebilen bir uygulamadır. Pozitif basınçlı MV'nin pulmoner hemodinamik ve solunumsal etkileri de öncelikle MV'ye eklenen PEEP uygulamasına dayanır. PEEP pulmoner kan akımını bozar;

- Pulmoner kan akımını 2-3 kat azaltır.
- Ventilasyon/perfüzyon oranının (V/Q) arttığı non-dependan alanlara kan akımını azaltarak, pulmoner kan akımının vertikal gradyentini artırır.
- Kanın akciğer periferine şiftini sağlar.

Aorta dallarından çıkan bronşiyal dolaşım içinden total akım miktarı da PEEP'den sonra azalabilir. Bu değişiklik, PEEP'e bağlı alveoler distansiyon sonucu, pulmoner venöz dolaşım ile bronşiyal bağlantı kanallarının kompresyonuna bağlıdır.

B. Solunumsal etkiler: Esas olarak konvansiyonel MV'ye eklenen PEEP'ye bağlıdır. PEEP' nin solunumsal etkileri, olumlu ve olumsuz olabilir.

1. PEEP'nin olumlu etkileri: PEEP oksijenasyonu iyileştirir. PEEP'nin oksijenasyonu artırma mekanizmaları;

- PEEP, FRK'yı artırır. Bu, zaten açık olan alveollerin gerilmesi, ekspirasyon süresince alveoler kollapsın önlenmesi ve önceden kapalı bulunan alveollerin açılması ile sağlanır. PEEP, akciğer volümünü artırır. İlk volüm yanıtının alveoler distansiyona, gecikmiş yanıtın ise önceden kapalı bulunan alveollerin açılmasına bağlı olduğu düşünülür.
- PEEP, ventile olmayan alanların perfüzyonu demek olan şantı azaltır. Bu da, "alveoler recruitment" yani alveollerin açılması ve açık tutulması ile sağlanır.
- PEEP, ekstra-vasküler akciğer sıvısını azaltmayıp, uygulama öncesi gaz değişiminin azaldığı bölgelere akciğer sıvısını tekrar dağıtır.
- PEEP, şantı ortadan kaldırıp, ventilasyonu iyileştirdiği için, V/Q dengesini düzeltir.

3. PEEP'nin olumsuz etkileri: Özellikle yüksek PEEP düzeylerinin kullanılmasıyla ortaya çıkabilecek yan etkilerin varlığından haberdar olunmalıdır. PEEP,

- Ölü boşluk ventilasyonunu artırabilir.
- Sabit alveoler ventilasyon ve CO₂ üretimi halinde, hiperkapniye yol açabilir.
- Lokalize akciğer hastalıklarında, hasarlı akciğere kan akımını uyararak şantı artırabildiğinden, hipoksemiye kötüleştirilebilir.

MEKANİK VENTİLASYONA BAĞLI AKCİĞER HASARI

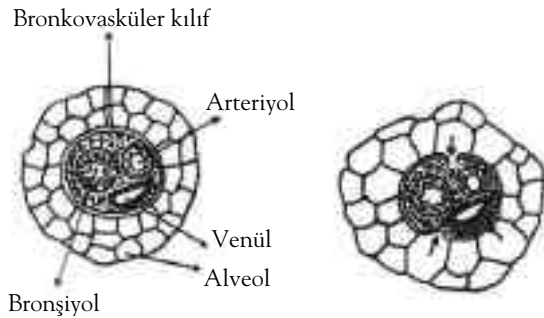
Bazı uzmanların barotravma bazılarının volütravma olarak adlandırdığı MV'ye bağlı akciğer hasarı, temel olarak iki şekilde ortaya çıkar [1,4,5]:

1. Anormal lokalizasyonlarda hava toplanması
 2. ARDS'ye benzeyen akut akciğer parenkim hasarı
- Anormal lokalizasyonlarda hava toplanması:
Normalde bulunmayan lokalizasyonlarda, ekstra-alveo-

ler hava varlığı olarak tanımlanabilir. Farklı hasta toplulukları için insidans %4-48'dir. ARDS, *status asthmaticus* ve aspirasyon pnömonisinde, görülme sıklığı artar [2,3]. Mortalite de altta yatan hastalığa bağlıdır. ARDS'de %60, ARDS dışı nedenlerde %26 olarak bildirilmiştir [2].

Klinik Göstergeler: Pulmoner interstisyel amfizem, pnömo-mediastinum, subkütan amfizem, pnömo-perikardium, pnömo-peritoneum, subpleval hava kistleri, akciğer tansiyon kistleri ve pnömotoraktır.

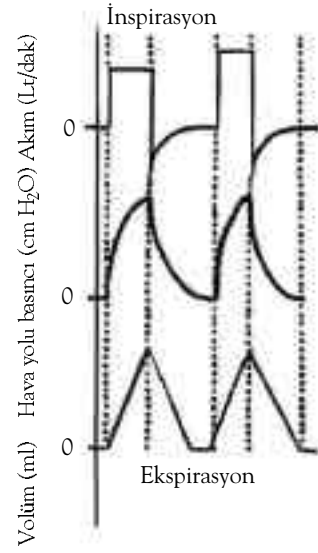
Fizyopatoloji: İlk olarak Macklin tarafından tanımlanmıştır [1, 3, 5]. Alveol ile onu çevreleyen interstisyum arasındaki basınç gradyenti, kritik bir düzeyi aştıktan sonra, aşırı gerilen alveol rüptüre olur. Hava önce perivasküler adventisyaya geçer (pulmoner interstisyel amfizem). Sonra, perivasküler kılıf boyunca ve merkezi olarak, interlobuler septumu yararak hilusa ulaşır, mediastinuma geçer (pnömo-mediastinum). Mediastenden fasiyal planlar boyunca yayılır, boyun – periözofageal gevşek bağ dokusu – perikard – göğüs ve abdomen ön duvarı – mezenter – retroperitoneum – peritoneal kavite içerisine hava geçebilir (sırasıyla, subkütan amfizem, pnömoperikardium, pnömoretroperitoneum, pnömoperitoneum). İnterstisyel hava, visseral plevra altında lokalize olarak da birikebilir (subpleval hava kistleri). Basınç artışları giderilemediğinde, rölatif olarak ince mediastinal plevra ve/veya subpleval hava kistleri rüptüre olur (pnömotoraks) (Şekil 1).



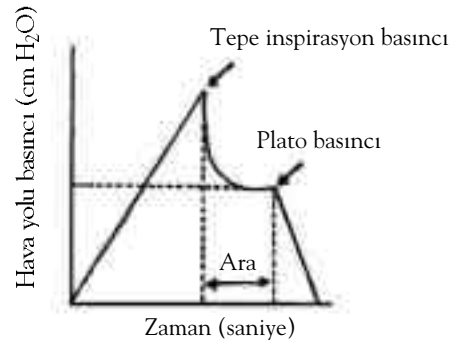
Şekil 1. Anormal lokalizasyonlarda hava toplanmasının fizyopatolojisi.

Etiyoloji [3,6] :

1. Alveoler aşırı gerilme nedenleri:
 - a. Volüm ventilasyon kullanımı
 - b. Yüksek tidal volüm (V_T) kullanımı
 - c. Yüksek inflasyon veya inspirasyon basınçlarının varlığı,
 - d. Eşlik eden düşük akciğer veya göğüs duvarı kompliyansı
 - e. Altta yatan hastalık



Şekil 2. Kontrollü mekanik ventilasyonda akım - basınç - volüm değeri.



Şekil 3. Mekanik ventilasyonda basınç eğrisinin bileşenleri.

2. Diğer potansiyel faktörler:

- a. Yapısal hasar
- b. Sürfaktant kaybı veya inaktivasyonu

Volütürvmayı değerlendirmek için, hava yolu basınçları ile akciğer volümü arasındaki ilişki gözden geçirilmelidir.

Ama önce, MV'de AKIM – BASINÇ – VOLÜM eğrilerinin hatırlanmasında yarar vardır:

Şekil 2'deki grafikler, kontrollü MV'de inspirasyon ve ekspirasyonda, akım – basınç – volüm eğrilerini göstermektedir (2).

MV'de hava yolu basıncının öneminden dolayı, basınç eğrisi daha dikkatle değerlendirilmelidir (Şekil 3): İspirasyon süreci içerisinde, inspirasyon sonuna eklenen "pause" dönemi de vardır. İspirasyon veya inflasyon basıncı, seçilen V_T 'nin hastaya gönderilmesi için gereklidir ve iki bileşeni vardır. İlki, gerekli akım ve hacim değişikliklerini ger-

çekleştirmek için proksimal hava yollarına uygulanan maksimum basınçtır ki tepe hava yolu basıncı (peak airway pressure: PAP) veya tepe inspirasyon basıncı (peak inspiratory pressure: PIP) eşittir. İkincisi, akciğerlerin genişletilmesi, alveollerin şişkin kalabilmesi için gereken basınçtır, “pause” dönemine uyar ve “plato pressure” (PP) olarak adlandırılır. Bu durumda, maksimum alveoler basınç, tepe basıncı değil, plato basıncıdır [2].

Pozitif basınçlı MV süresince görülen hava yolu basıncı, gerçek hava yolu basıncını değil, ventilatördeki basıncı gösterir [1].

Alveollerde distansiyon yaratan basınç, transpulmoner basınçtır (alveoler basınç – plevral basınç). MV süresince, plevral basınç, inspirasyon ve ekspirasyonda solunum kaslarının aktivitesi ile göğüs ve karın duvarı kompliyansındaki değişikliklerden etkilenebilir [1,2].

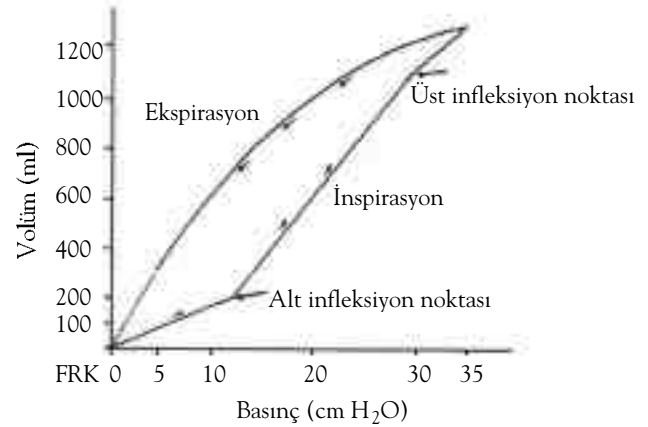
Normalde, total akciğer kapasitesini elde etmek için, 35-40 cm H₂O'luk transpulmoner basınç yeterlidir. Bu, American Thoracic Society (ATS) tarafından MV'ye uygulanan basınç limitidir. Plevral basıncın 0 cm H₂O'ye kadar kapandığı varsayılırsa, PP olarak ifade edilen alveoler basıncın 35 cm H₂O'yu aşması, alveol aşırı gerilmesine yol açacaktır [1, 2].

Akciğer kompliyansı düşük, hava yolu basıncı yüksek olan olgularda, gereken akciğer volümüne ulaşmak için yüksek PAP gerekir. Volüt travma ile PAP arasındaki ilişkiye dair literatür bulguları çelişkilidir. Kimi çalışmalarda yüksek PAP'ın volüt travmaya yol açtığı gösterilmiş, kiminde ise düşük PAP'a rağmen volüt travma geliştiği bulunmuştur [7–12].

Bu aşamada, PP ve PAP birarada ele alındığında, volüt travmayı değerlendirmede, “PP” daha önemlidir. Çünkü PAP, endotrakeal tüp direnci, sekresyonlar, bronko-konstrüksiyon, artmış intraabdominal basınç gibi, alveol basıncını etkilemeyen diğer faktörleri de yansıtabildiğinden, daha az güvenilirdir [1,2,12].

Hava yolu basınçları ve volüt travma arasındaki değişken ilişkiye dair bir açıklama, eklenen basınçtan daha çok, akciğer distansiyonunun volüt travmaya yol açtığıdır [1]. Çeşitli hayvan ve insan çalışmaları, bu görüşü desteklemiştir. Hayvanlar, bir yandan yüksek inflasyon basınçlarına maruz bırakılırken, bir yandan da akciğer ekspansiyonunu kısıtlamak için göğüs ve karın çevrelerine sıkı bandajlar eklenmiş ve volüt travma oluşmadığı gözlenmiştir [13–15]. Bir başka çalışmada [16]; tavşanlarda, akciğer permeabilitesinde akciğer volümünün etkileri çalışılmış ve eklenen basınçtan daha çok artan akciğer volümünün, akciğerleri proteinlere geçirgen hale getirdiği saptanmıştır.

Bu veriler ışığında, akciğerlerin hasarlanmasına basınçtan daha çok volümün neden olduğu düşünülmüş ve “barot-



Şekil 4. Basınç - volüm eğrisi.

ravma” yerine “volüt travma” ifadesinin kullanılmasının daha doğru olacağı savunulmuştur [1, 2, 12].

MV uygulanan hastalarda, pek çok solunumsal değişken arasında, volüt travma ile ilişkili en önemli değişken olarak, inspirasyon sonu volümü bulunmuştur. 20 ml/kg'lık eşik değerinin üstündeki inspirasyon sonu volümünün, volüt travmaya yol açtığı gösterilmiştir [17].

ARDS'de olduğu gibi, ventilasyon için uygun akciğer ünitelerinin sayısının azaldığı durumlarda, konvansiyonel V_T'lerin (10-15ml/kg) kullanımı, alveollerin aşırı gerilmesine yol açabilir. Bu nedenle, V_T kısıtlanmalıdır. Ancak yüksek volümler, PP düşük olduğu zaman, MV'deki hasarlı akciğere göre zararsızdır (1). Basınç ve volüm kısıtlamasının akciğer hasarını azalttığı ve sağ kalımı uzattığı hipotezi, halen ABD'de ARDS çalışma grubu tarafından, rastgele yöntemli çok merkezli çalışmalarla test edilmektedir.

Volüt travmada bir faktör olarak PEEP'nin rolü, yoğun olarak incelenmiştir. “En az PEEP” yaklaşımı, PEEP'nin oksijenasyondaki faydalı etkilerinden ağır basabilen olumsuz etkilere dayanmaktadır. Düşük PEEP düzeylerinin kullanımına dair yoğun önerilere rağmen, yüksek PEEP düzeyleri, düşük çalışma basınçlı ve düşük V_T'li MV stratejilerine eklendiği zaman, faydalıdır. Akciğerler, ekspirasyon sonunda alveollerin çoğunu kollapstan koruyan PEEP düzeyini sürdürerek ve volüm ve basınç distansiyonunu kısıtlayarak, hasardan korunabilir[1].

Alveol hasarının, alveolün siklik kapanma ve tekrar açılması sırasında olduğu düşünülmektedir [1]. Basınç - volüm eğrisi (Şekil 4) gözden geçirildiğinde, düşük akciğer volümlerinde, basınç ünitesi başına volümde çok az değişiklik vardır. Ancak bir noktada, eğri, basınç ünitesi başına büyük volüm değişikliklerine doğru kayar. Bu noktaya, “alt infleksiyon noktası = P_{flex}” denir ki, alveollerin çoğunluğunun açılabilirdiği ve açık kalabildiği basıncı gösterir. Hayvan ça-

lışmalarında, en düşük akciğer hasarı skorları, P_{flex} 'den daha büyük yani alveollerin siklik açılma ve kapanmasını önleyen PEEP düzeyleriyle ventile olan hayvanlarda bulunmuştur [2,3,18].

Volüt travmanın klinik ve radyolojik özellikleri [1]:

Volüt travmanın en erken radyolojik bulgusu, pulmoner interstisyel amfizemde görülür ve klinik tanısından önce gelir. İlk gösterge, akciğerin anterior ve medial bölümlerinde – diyafragma yüzeyi ve kalp çevresinde, benekli radyolusens paternidir. Diğer bulgular, küçük parenkimal kistler, hava dağılımına dair lineer çizgiler, perivasküler halolar, intra-septal hava birikimleri, geniş parenkimal kistler (pnömato-seller) ve subplevral hava birikimleridir. Subkütan amfizem gelişimi veya KOAH'ın eşlik edişi, pulmoner interstisyel amfizem bulgularının gözden kaçırılmasına neden olabilir. Pulmoner interstisyel amfizem, kardiyopulmoner fonksiyonlarda olumsuz etkiler yapabilir, kalbe venöz dönüşü azaltır, pulmoner ödeme yol açar [1,3].

MV'deki hastaların %4-15 ve ARDS'lilerin %60 kadarında oluşan pnömotoraks, volüt travmanın daha önemli bir şeklidir [1]. Radyolojik olarak tanınır. Birkaç çalışmada [1, 19], en sık lokalizasyonlarının “derin sulkus bulgusu” olarak adlandırılan anteromedial (%38) ve subpulmonik (%26) lokalizasyonlar olduğu, klasik apikolateral lokalizasyonların daha az olduğu gösterilmiştir. Gözden kaçan pnömotoraks oranı %33 olarak bildirilmiştir. Bunların yaklaşık %50'sinin tansiyon pnömotoraksa kadar ilerleyebilmesi önemlidir [19].

Tansiyon pnömotoraks gibi venöz hava embolisi de, volüt travmanın ciddi bir sonucudur. Diseke olan gazın basıncı, venöz basıncı aştığı zaman, ekstra-alveoler hava, pulmoner interstisyumdan bronşiyal ve pulmoner venlere girer. Klinik belirgin olmayabilir ama, serebral infarkt, miyokard iskemisi, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon gibi ciddi sonuçlar yaratabilir. Venöz hava embolisi, 70 hastalı bir travma serisinde, %11.4 oranında saptanmıştır [20].

ARDS'ye benzeyen akut akciğer parenkim hasarı:

Akciğerlerin aşırı gerilmesine bağlı, akut akciğer parankim hasarı, Amerika – Avrupa ortak uzlaşma konferansı tarafından tanımlanmış ve “Ventilator-Associated Lung Injury” (VALI) olarak adlandırılmıştır [1].

Olası mekanizmalar [1,21,22]:

1. Alveoler duvar gerilmesi: İnflamatuar reaksiyon ile sonuçlanır. Biyotravma olarak bilinen bu inflamasyonda, başta IL-8 olmak üzere bazı sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

2. Sürfaktan tüketimi

3. Kapiller permeabilite artışı

4. Akciğer inflasyonu ile ilişkili, interstisyel perivasküler basınç azalması

5. Artmış pulmoner vasküler dirençle bağlı, mikrovasküler filtrasyon basınçlarında artma

Bu değişiklikler, sıvının, ekstra-alveoler arter ve venlerden, pulmoner interstisyum içine transüstasyonuna yol açar.

Predispozisyon nedenleri [1]:

1. Yüksek V_T kullanımı

2. Yüksek PEEP kullanımı

3. PAP'de artma

4. PP'de artma

5. Uzun MV süresi

VALI oluşma riskini artıran diğer faktörler [1]:

1. Ortalama hava yolu basıncı >12 cm H₂O

2. Yüksek hava akımı, yüksek solunum hızı, kısa inspi-rasyon zamanı

3. Yüksek FiO₂ (serbest oksijen radikalleri ve süperoksit artışı nedeniyle)

4. Akciğerlerin yapısal immatüritesi

5. Hastanede edinilmiş pnömoni riskini artıran olumsuz birey defansı

6. Eşlik eden akciğer hastalıkları (nekrotizan pnömoni, kronik akciğer hastalıkları, *status asthmaticus*)

VALI'de histolojik değişiklikler [1]:

Tüm ARDS nedenli akciğer hasarlarına benzer. Akciğer hasarı homojen olmayıp, dependan akciğer bölümlerini tercih eder. Histolojik olarak, ödem, hemoraji, hyalen membran formasyonu, alveoller ve interstisyumda proteinöz sıvı birikimi, granülosit infiltrasyonu ve fibroblast proliferasyonu ile tanımlanan “diffüz alveoler patern” oluşturur.

VOLÜTRAVMA / BAROTRAVMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ-İZLEM

Volüt travma/barotravmaya yaklaşım, risk altındaki hasta tanımlarının ve MV stratejilerinin gözden geçirilmesine dayanır. Bu bağlamda, koruyucu MV stratejileri geliştirilmiştir. Bu stratejiler, “permisif” hiperkapni ve volüm-basınç-gaz değişimi hedeflerinin kavranmasını gerektirir [1-3,5,23-25].

Permisif hiperkapni:

Alveollerin aşırı distansiyonundan sakınmak için öngörülen V_T 'de kısıtlamanın sonucu, hiperkapnidir (PaCO₂ >50mmHg). Yani koruyucu MV, temelde, hiperkapniye izin verir. Hiperkapninin bazı fizyolojik etkileri vardır: Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa kaydırır/kardiyovasküler sistemi hem stimüle hem deprese eder/merkezi sinir sistemini deprese eder/vazodilatasyon yaratır/intra kranial basıncı artırır/renal kan akımını azaltır. Önemli klinik sorunların çoğu, PaCO₂ >150 mmHg düzeylerinde oluşur. Ancak PaCO₂'de küçük artışlar bile, serebral kan akımını artırdığından, “permisif” hiperkapni, intrakranial basıncın arttığı durumlarda, kontrendikedir. “Permisif” hiperkapniyi

sınırlayan birincil faktör, pH'dır. Birincil kardiyovasküler sistem hastalığı veya renal yetersizliği olmayan hastalar, genellikle pH=7.20-7.25'i tolere ederler. Yine de, uygun - minimum pH, hasta bazında değerlendirilmelidir. Hiperkapni tarafından indüklenen asidozdan korunmak için, alkalize ajanların kullanımı tartışmalıdır.

Volüm ve basınç hedefleri:

Volüm: Konvansiyonel yaklaşım, ideal vücut ağırlığına göre, 10-15ml/kg'lık V_T 'dir. Ancak, alveollerin aşırı gerilmesini önlemek için, V_T azaltılmalıdır. Önerilen düzey, ortalama 6 ml/kg'lık volümdür.

PP: Alveoler aşırı gerilmeyi değerlendirmede, alveoler basıncı en iyi yansıtan, PP'dir. Hayvan çalışmaları bazında, ATS çalışma grubu, 35 cm H_2O altında PP'yi önermektedir.

PEEP: Önerilen PEEP düzeyi, P_{flex} 'in üzerinde, eğer belirlenemezse 14-16 cm H_2O 'dur. Bir başka kabul gören yaklaşım, uzun sürelerde en az toksik FiO_2 düzeyi olan %60 ile uygun oksijenasyon (SaO_2 =%92-94) sağlayan "en düşük PEEP" kullanımınıdır.

Gaz değişimi hedefleri:

Oksijenasyon: Normalde, deniz seviyesinde, oda havası soluyan kişide PaO_2 =80-100 mmHg'dır. MV gerektiren hastalarda da ideal hedef budur. Ancak, hastadaki akciğer hasarına göre hedef düzenlenmelidir. Hedef PaO_2 , hafif akciğer hasarında 70 mmHg, ağır akciğer hasarında 50 mmHg'nın üzeri olmalıdır.

Ventilasyon: Uygun MV ile hedeflenen $PaCO_2$ =35-45 mm Hg'dır. Ancak akciğer hasarı riski halinde, $PaCO_2$ 'nin 100 mmHg'ya kadar çıkmasına onay verilebilir.

Asit-Baz Dengesi: MV'de hedef pH=7.35-7.45'dir, ancak $PaCO_2$ 'nin artmasına izin verilirse, respiratuar asidoz gelişecektir. $PaCO_2$ 'deki artış dereceli ve renal ve kardiyovasküler fonksiyonlar yeterli ise genellikle pH=7.20-7.30 düzeyleri sorun yaratmaz.

KAYNAKLAR

- Sandur S, Stoller JK. Pulmonary complications of mechanical ventilation. Clin Chest Med 1999; 20: 223-47.
- Allaqaband S. Complications of mechanical ventilation. In: Raoof S, Khan FA. Mechanical Ventilation manuel. USA, 1998, 89-103.
- Pingleton SK. Complications of critical illness: nosocomial pneumonia, pulmonary barotrauma and complications of endotracheal intubation. In: Roussos C. Mechanical ventilation from intensive care to home care (European Respiratory Monograph) . UK, 1998, 430-47.
- Mechanical Ventilatory support. In: Oh TE. Intensive Care Manual. Singapore, 1985, 87-92.
- Determining appropriate physiologic goals. In: Hess DR, Kacmarek RM. Essential of mechanical ventilation. USA, 1996, 59-65.
- Gammon Rb, Shin MS, Groves RH et al. Clinical risk factors for pulmonary barotrauma: A multivariate analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1235-40.
- Kumar A, Pontopiddan H, Falke KJ et al. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. Crit Care Med 1973; 1: 181-86.
- Peterson GW, Baier H. Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. Crit Care Med 1983; 11: 67-9.
- Woodring JH. Pulmonary interstitial emphysema in the adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1985; 13: 786-91.
- Rohlfing BM, Webb WR, Schlobolm RM. Ventilator-related extra-alveolar air in adults. Radiology 1976; 121: 25-31.
- Leatherman J, Ravenscroft SA, Iber C et al. High peak inflation pressures do not predict barotrauma during mechanical ventilation of status asthmaticus. Am Rev Respir Dis 1989; 139: A154.
- Marini JJ. Mechanical Ventilation: Physiological considerations and newer ventilatory techniques. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. USA; 1998, 2709-26.
- Polak B, Adams H. Traumatic air embolism in submarine escape training. US Naval Med Bull 1932; 30: 165-77.
- Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA et al. Chest wall restriction limits high pressure-induced lung injury in rabbits. J Appl Physiol 1989; 66: 2364-68.
- Dreyfuss D, Basset G, Soler P et al. Intermittent positive pressure hyper-ventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 880-84.
- Eagan EA. Lung inflation, lung solute permeability and alveolar edema. J Appl Physiol 1982; 53: 121-25.
- Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD et al. Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 607-15.
- Muscudere JG, Mullen BM, Gan K et al. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1327-34.
- Tocino IM, Miller MH, Fairfax WR. Distribution of pneumothorax in the supine and semirecumbent critically ill adult. AJR 1985; 144: 901-5.
- Wang DW, Li MH, Hsu K et al. Air embolism-induced lung injury in isolated rat lungs. J Appl Physiol 1992; 72: 1235-42.
- Viahakis NE, Schroeder MA, Limper AH et al. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. Am J Physiol 1999; 277: 167-73.
- Takata M, Abe J, Tanaka H et al. Intraalveolar expression of tumor necrosis factor-alpha gene during conventional and high-frequency ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 272-9.
- Cooper AB, Ferguson ND, Hanly PJ et al. Long-term follow-up of survivors of acute lung injury: lack of effect of a ventilation strategy to prevent barotrauma. Crit Care Med 1999; 27: 2616-21.
- Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill too little of a good thing? Lancet 1999; 354: 1283-86.
- Lizamma G. Newer techniques of ventilation and oxygenation. In: Raoof S, Khan FA. Mechanical Ventilation manuel. USA, 1998, 41-8

Ülkemizde Astım Tanı ve Tedavisinde Yanlış Uygulamalar

A. Fuat Kalyoncu

Hacettepe Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Erişkin Alerji Ünitesi, Ankara

ÖZET

Her hastalığın ders kitaplarında ve yenilenen uzlaşma raporlarında belirtilen tanı ve tedavi protokolleri olmasına rağmen, günlük uygulamada her zaman bu yol izlenmemektedir. Ülkemizde astım hastalığı ile ilgili özel bazı yanlış uygulamaların da olduğu bilinmektedir. Astımlı hastalar yanlış tanı alabilmekte veya başka hastalara astım tanısı konabilmektedir. Tedavide eksiklik sık karşılaşılan bir durumdur. Hastaların eğitimi konusuna daha çok zaman ayrılmalıdır. Yaşanan sorunların çoğu hasta ve hekim eğitimiyle çözülebilir.

Anahtar sözcükler: bronş astımı, Türkiye, klinik uygulama

Toraks Dergisi, 2002;3(2):213-216

ABSTRACT

Mistakes in Daily Clinical Practice in the Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma in Our Country

Although there are some diagnostic and therapeutic protocols mentioned in the textbooks and in some renewed consensus reports, these are not always applied to daily practice. It is supposed that there are some special mistakes in the clinical practice of asthma in our country. Asthmatic patients can be misdiagnosed or other patients can be diagnosed as asthma, in addition to undertreatment which is a common problem. Patient education is important and more time should be spent on it. Most of the problems can be solved by training the physicians in addition to asthmatic patients.

Key words: bronchial asthma, Turkey, clinical practice

Bronş astımı göğüs hastalıklarına ilişkin klinik uygulamada en sık karşılaşılan birkaç hastalıktan biridir. Bazı günler polikliniğe başvuranların yarıya yakını bu grup hastalar oluşturmaktadır. Hastalığın tanısı genellikle anamneze dayalıdır ve çok da zor konulmamaktadır, ancak bir grup hastada önemli tanı ve tedavi sorunları yaşanmaktadır. Nefes darlığının, hırıltılı solunum ve öksürükle birlikte olduğu klasik tablolarda, hastalar zaten kendileri tanı koyarak gelmektedir. Sorun öksürük gibi tek semptomu olan, eşzamanlı başka kronik özellikte hastalıkları bulunan ve tedaviye yeterli yanıt vermeyen hasta gruplarında ortaya çıkmaktadır. Bu açıdan bakıldığında ülkemiz astım uygulamasında önemli boyutta sorunların olduğu kabul edilmelidir.

1. Hasta astımlı, ama tanısı yanlış

Bu durum giderek daha az görülmektedir. Son yıllarda üzerinde en çok eğitim çalışması yapılan hastalıklardan biri astımdır. Başta göğüs hastalıkları alanı olmak üzere birçok tıp branşında sayısız astım eğitim toplantısı yapılmıştır. Astım konusunda Toraks Derneği öncülüğünde 1996 ve 2000 yıllarında iki ayrı uzlaşma raporu yayımlanmış ve yurt genelinde dağıtılmıştır [1,2]. Bu raporlara internet yoluyla da ulaşmak mümkündür. En çok karıştırılan tanılar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bronş hiperreaktivitesidir (BHR). Daha sonra özgül olmayan bronşit tanısı gelmektedir.

Bu durumun önemli bir diğer nedeni de, bazı hastaların astımdan fobi derecesinde korktuğunu gören hekimin bileerek, hastayı rahatlatmak amacıyla, buna benzer bir başka tanı koymasındır. Spastik bronşit, obstrüktif bronşit, alerjik bronşit, müzmin bronşit gibi tanılar sık kullanılan paravan isimlerdir [3].

Yazışma adresi: Prof. Dr. A. Fuat Kalyoncu
Hacettepe Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Erişkin Alerji Ünitesi, Ankara
Tel: (0312) 305 15 31; Faks (0312) 310 08 09
e-posta: kalyon@ada.net.tr

2. Tanı astım, ama hasta astımlı değil

Bu durum en sık, kalp yetersizliği, akciğer ve hava yoluyla ilgili diğer hastalıklar (örneğin reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu vs) ve psikojenik nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Kardiyak astım aslında anamnez ve fizik muayene ile bir dereceye kadar kolayca ayırt edilecek bir hastalıktır. Akciğer grafisindeki kardiomegali, Kerley B çizgileri, plevral effüzyon ve oskültasyonda bazallerde duyulan ince raller tipiktir. EKG ve ekokardiyografi genellikle tanıya yardımcı olmamaktadır [4,5]. Kalp yetersizliğinde klinik tabloya eşlik edebilen bronş hiperreaktivitesi, solunum fonksiyon testlerini bazen astımdan ayırt edemeyebilir. Akciğer ve hava yoluna ait hastalıklar ayrıntılı bir göğüs hastalıkları muayenesiyle aydınlatılabilir. Psikojenik nedenleri (örneğin vokal kord disfonksiyonu, depresyon vs) ayırt etmek bazen oldukça zor olmaktadır.

Bu bölümde tartışılması gereken önemli bir başka tanı da bronş hiperreaktivitesidir. Genellikle viral bir üst solunum yolu infeksiyonu gibi geçici bir nedenle ortaya çıkan BHR, normalde 4-6 hafta içerisinde kendiliğinden düzelmektedir. Ancak bu hastaların da bir bölümüne astım tanısı konulmakta ve uzun süren çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Gerçekten de bazen bu durumu hafif veya orta derece persistan astımdan ayırt etmek oldukça zordur. Herkes tarafından kabul görmeyen ve tartışmalı bir tedavi yöntemi olan aşı tedavisine (alerjen immünoterapisi) iyi yanıt veren hastaların, genellikle bu grup olduğu, günlük uygulamada sık karşılaşılan bir durumdur. BHR'nin toplumun %20-40'ında görüldüğü göz önüne alınırsa, bu durumun önemi anlaşılacaktır.

3. Hasta astımlı, ama tedavisi uygun ve/veya yeterli değil

Astımın izlenmesinde en sık yapılan hata, hastanın yanlış veya yetersiz tedavi ile yaşamını sürdürmesidir. Hekim yeterli tedavi verdiğini zannetmekte, hasta da alabileceği azami tedavinin verilen olduğunu düşünmektedir. Bu nedenle kontrollerde hasta ayrıntılı olarak sorgulanmamakta ve hasta da yakınmalarını dile getirmemektedir. Hasta efor dispnesini, noktürnal astımını, öksürmesini ve sık sık bronkodilatör ilacını kullanmayı kanıksamıştır. Üzerine gidilmeyip sorgulanmazsa, atak yaşamadığı sürece belirgin yakınması olmadığını söyleyebilir. Hastanın tedavisi zamanla (sadece kısa sürede rahatlatan) bronkodilatör tedaviye dönüşebilir [6,7]. Hasta verilen ilacı usulüne uygun ve düzenli kullanmıyor olabilir. İlaçları eksik dozda alabileceği gibi çok ve yüksek dozda da alabilir. Çözüm her astımlının hastalığı konusunda eğitilmesidir [8]. Mümkünse hem bir eğitim toplantısına katılmalı hem de evde açıp bakabileceği bir kitabı olmalıdır [9]. Toraks Derneği Astım Grubu hastalar ve yakınları için bir kitap hazırlamış olup, kısa sürede tüm hekimle-

re ulaştırılacaktır. İmkan olduğu takdirde, astım için heyet raporu verilen her hastanın, rapor öncesi, zorunlu bir eğitime tabi tutulması çok yararlı olacaktır. Bu yöntem bugün bazı kliniklerimizde başarıyla uygulanmaktadır. Avrupa'da bazı ülkelerde astım tanısı konulan hastalar, ücreti sağlık sisteminden ödenmek üzere bir haftalık (veya en azından birkaç günlük) özel bir "astım okuluna" katılmaktadır. Eğitimli bir hastanın ülke ekonomisine getirdiği yük de azdır.

Tedavideki diğer sorun aşı tedavisidir (alerjen immünoterapisi). Etki mekanizmasından sonuçlarına kadar tamamen tartışmalı bir konu olup, bazı meslektaşlarımız tarafından hastalara tek tedavi yöntemi şeklinde tanıtılmaktadır. Ender olarak ölüme kadar varan yan etkileri nedeniyle bazı ülkelerde kullanımı kısıtlanmıştır. Ülkemizde ise ne yazık ki istismar boyutunda kullanıldığı bir gerçektir [10,11]. Eğer yapılmasının yarar verebileceği düşünülüyorsa, sadece alerji hastalıkları uzmanı tarafından, hastaya riskleri anlatılarak ve yazılı bir onayı alındıktan sonra denenebilir [2]. Hasta yarar görmüyorsa birinci yılın sonunda kesilmelidir. Kanımca bu tedavi yönteminin günümüzde tartışmasız olarak kullanıldığı tek alan, arı alerjisidir.

4. Hasta astımlı, eğitilmiş, tedavisi doğru ama gene sorun var
Hastaları aileleri ve yakınları etkilemektedir. En önemli sorunlar kortikofobi ve alternatif tedavi baskılarıdır [12,13]. Düzenli bir tedaviye alınan hasta, iyileşince kortikofobi nedeniyle kullandığı ilacı bırakmaktadır. Burada özellikle kadınlar hirsutizm ve kilo artışıyla korkutulmaktadır. Bazen iyi bir eğitim dahi gazete ve televizyondaki yanlış haberler ve komşu tavsiyeleriyle başa çıkamamaktadır. Hekimler alternatif tıp konusunda yeterli bilgi sahibi olmadıkları için, hastaların sorularını tam olarak yanıtlanamamaktadır. Bu güvensizlik ortamı bazı hastaların tedavilerini keserek akupunktur, mağara tedavisi, bildircin yumurtası veya bitkisel ilaçlar gibi yöntemlere yönelmelerine zemin hazırlayabilir. İlaç bedelini kendileri ödeyen sosyal güvencesiz hastalar da ekonomik nedenlerle alternatif tıba kayabilir.

Yurt dışında yaşayan vatandaşlarımız tatile gelirken hasta yakınlarına hediye olarak ilaç getirmektedir. Bu şekilde gereksiz ilaç kullanan, aynı ilacı iki farklı isimle ve çift doz olarak kullanan, sürekli yurtdışından ilaç getiren hastalar da bulunmaktadır. Maddi durumu çok iyi olup da mutlaka yurtdışından (özellikle ABD'den) ilaç getiren bazı hastaların ellerinde zaman zaman çok eski, ancak ABD'de hâlâ kullanılan ilaçlara da rastlanmaktadır.

5. Hasta baştan itibaren eksik değerlendirilmiş olabilir
Hasta kayıtlarında mutlaka yaşam koşulları, sigara öyküsü, iş ortamı, atopik durumu ve diğer hastalıkları, hayvanlarla

teması, astım ilaçlarının yan etkileri ve analjezik alerjisi gibi konular sorgulanmalı ve kaydedilmiş olmalıdır. İlaç alerji/intoleransı varsa mutlaka o alanda güvenli alternatifler bulunmalıdır. Bu nedenle hasta her başvurusunda, adı geçen risk faktörleri açısından tekrar değerlendirilmelidir.

6. Farklı branştaki hekimlerin farklı tedavi yaklaşımları
Astım esasen anamnez ve fizik muayene ile tanı koyulan ve izlenebilen bir hastalıktır. İlk muayene sonrası kontrollerinde genellikle basit solunum fonksiyon testi ve/veya kendi PEF ölçümleri yeterlidir [14]. Daha önce bir kardiyoloji veya gastroenteroloji muayenesinden geçen bir hasta için ne yazık ki astım muayenesi doyurucu olmamaktadır. Ekokardiyografi, EKG, anjiyo, kateter, ultrasonografi, endoskopi veya biyopsi gibi tanı yöntemleri bekleyen hasta, sadece bu basit inceleme karşısında (o da hekimi isterse) hayal kırıklığına uğramaktadır. Bu durum hastaya açıklanmalıdır. Anamnezin yol gösterici olmadığı hastalara alerji incelemelerinin veya bilgisayarlı akciğer tomografilerinin gereksizliği anlatılmalıdır [15]. Bu durum hasta uyumu açısından çok önemlidir.

En yüz güldürücü tedavi sonuçları olasılıkla pediatri uzmanları tarafından alınmaktadır, çünkü astımlı çocukların önemli bir bölümü zamanla kendiliğinden remisyona girmektedir. Tıbbi tedaviye alternatif veya ilave olarak aşı tedavisini önerme, en sık pediatrist ve alerji uzmanları arasında görülmektedir [11]. Alerji uzmanları tanıda deri prick testleri ve serumda bazı alerjenlere özgü spesifik IgE incelemelerini sık (bazı yerlerde rutin) olarak istemektedir. Göğüs ve iç hastalıkları uzmanları ve pratisyenler genellikle fazla inceleme istemeden hastaya tıbbi tedavi verme eğilimindedirler [11]. Üniversite ve eğitim hastanelerinde incelemeler genellikle veri kaydedilmesi ve araştırmalar nedeniyle yapılır. Astımlı hastaların önemli bir bölümü önceden septum deviasyonu, sinüzit, tonsillektomi veya polipektomi ameliyatı olmuştur. Hastaların bu ameliyatlardan ne oranda yararlandığı konusu ise tartışmalıdır. KBB kliniklerinde sıkça ve serbestçe reçete edilen “dekonjestan + antihistaminik” preparatları ise astımlılarda semptomları artırabilmektedir.

7. Gereksiz yasaklar

Uygulamada bazı meslektaşlarımızın hastalara başta aspirin olmak üzere tüm ağrı kesici ve antiromatizmal ilaçları, spor yapmayı ve bazen gebeliği yasakladığı görülmektedir. Bu durum birçok hastanın tıbbi güvenini sarsmakta, uyumunu olumsuz etkilemekte ve sonuçta alternatif tedavilere eğilim artmaktadır. Eğer ilaç intoleransları varsa, astımlılar her zaman emniyetli bir alternatif bulabilir [16,17], yeterli bir tedavi ile spor yapabilir ve evlenip çocuk sahibi olabilirler.

Diyet düzenlemeleri belki sadece çok küçük bir grup hastaya önerilebilir. Hastalar gereksiz yasaklamalar yerine, normal sosyal yaşamlarını sürdürmeye özendirilmelidir.

8. Astımın ve ilaçların komplikasyon ve yan etkileri önemlidir
Bu konu “astıma ve ilaçlara bağlı komplikasyonlar” şeklinde iki başlık altında irdelenmelidir. Tedavi edilmeyen birçok astımlının kan basıncı yüksek olup yeterli bir astım tedavisi ile kan basınçları normal sınırlar içine geri çekilmektedir. Bu nedenle astımlıların hipertansiyon tanılarında kuşkuyla yaklaşmak gerekir. Bazen kontrolsüz hipertansif hastaların da nefes darlığı ve retrosternal baskı ile başvurduğunu unutmamak gerekir. Kronik öksürük birçok hastada inguinal, umbilikal ve disk hernisine yol açabilir. Özellikle kadınlar öksürüğün kendisinden çok inkontinanstan yakınmaktadır [18]. Öksüren kadınların üçte ikisinin inkontinansı vardır ve uygun bir tedavi ile 10 gün içinde düzelir. Osteoporoz, spontan kot fraktürü, intraorbiküler hemoraji diğer sık görülen komplikasyonlardır.

İlaç yan etkileri de sık görülmekte, ancak yeterince sorgulanmamaktadır. Betamimetikler sıklıkla tremor, taşikardi, baş ağrısı ve adale krampları yapar. Özellikle baş ağrısı ve kramplar hem hasta hem de hekimlerin ihmal ettiği önemli konulardır. Uykusuzluk metilksantinler ve betamimetiklerde görülebilir [19].

9. Sosyal sorunlar

Bu başlık altında çeşitli sorunların yaşandığı görülmektedir.

a. İlaç fiyatları yüksektir ve artmaya devam etmektedir.
Sosyal güvencesi olmayan hastalar zor durumdadır. Hastalara aynı derecede etkili, kullanabileceği en ucuz ilaç yazılmalıdır. İnhaler kullanan bir hastaya kuru toz tipi ilaç yazılmamalıdır. Uzun etkili betamimetik ilaçlar oldukça pahalıdır, alternatif olarak oral yavaş salımlı kısa etkili betamimetik tabletler veya teofilin önerilmelidir.

b. Bazı özel sağlık sigortaları astım harcamalarını karşılamamaktadır. Bu durum düzeltilmelidir.

c. Astımı olan hastalara ilaç raporu verilmeli, verilmeden önce hastanın zorunlu olarak bir eğitim toplantısına katılması sağlanmalıdır.

d. Nedense bazı acil servislerde astımlı hastalar önemsenmediği hissine kapılmaktadır. Bunda en büyük hata hekimlerin ve sağlık personelinin yanlış davranışlarıdır. Hastaların bir kısmı ayrıntılı muayene edilmeden hemen klasik bir astım serumu takılmaktadır. Astıma bağlı mortalitenin henüz azaltılmadığı akıldan çıkarılmamalıdır.

e. Hastaların ilaçları, tercihan kullanabildiği bir tek ilaç, aynı inhaler yöntemiyle verilmelidir. Uygulamada sık olarak, steroidi turbuhaler, uzun etkili betamimetik diskhaler ve kısa etkili betamimetik sprey yoluyla kullanan hastalar-

la karşılaşmaktadır. Hasta kullanabildiği sürece tüm ilaçları (karışıklığa yol açmamak için) aynı ve en ucuz yöntemle almalıdır. Bu türde reçetelerin yazılmasında ne yazık ki bazı ilaç firmalarının da olumsuz özendirici rolleri bulunmaktadır. Bu tür lokal ilaçları rahatlıkla kullanan hastaların evlerine nebulizatör cihazı verilmemelidir. Hastalar bu cihazın kolaylığına kapılarak, ilaçları gereğinden yüksek dozda ve hijyenik olmayan koşullarda alabilir.

Sonuç olarak ülkemizde astım uygulamasında gerçekten bazı sorunlar yaşanmaktadır. Burada dile getirilmeyen başka sorunlar da olabilir. Bu sorunların çoğunun camiamız ve sürekli mesleki eğitim sayesinde çözülebileceğinin inancındayım.

KAYNAKLAR

1. Toraks Derneği Bronş Astımı Grubu. Bronş astımı tanı ve tedavi ilkeleri. İstanbul; 1996.
2. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1(ek 1).
3. Kalyoncu AF. Epidemiyoloji. In: Kalyoncu AF ve Türkteş H eds. Ulusal verilerle astma. Kent Matbaası, Ankara 1999;8-38.
4. Öztürk S, Kırıl F, Dodurğalı F, Poluman A. Kriz dışı astmatiklerde radyolojik bulgular. Göğüs Hast Arş Derg 1995 (özel sayı):35-37.
5. Kadı H, Şahin Ü, Ergin H ve ark. Astma şiddeti ile elektrokardiografik bulgular arasındaki ilişki. Solunum Hast 1998; 9:1-4.
6. Şekerel B, Saraçlar Y, Öneş Ü ve ark. Astuma bakış: Hekimler, çocuk hastalar ve çocuk hastaların yakınları. Allerji-Astım 2000; 2: 49-56.
7. Gemicioğlu B Ed. Astım algılama değerlendirmesi. ARGOS iletişim hizmetleri reklamcılık ve ticaret AŞ, İstanbul; 2000.
8. Akkaya E, Yılmaz A, Ece F ve ark. Effects of patient education to the life quality in asthma patients: 3 years experience. European Respiratory Society Annual Congress, Berlin-Almanya, 20-24 Eylül 1997. Eur Respir J 1997;10 (Suppl 25): 194.
9. Kalyoncu AF ed. Bronş astması. Genişletilmiş ikinci basım. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları No:4. Kent Matbaası, Ankara, 1996.
10. Kalyoncu AF. A prospect on immunotherapy from Turkey. Clin Exp Allergy 1995; 25: 380-1.
11. Bıvbek S. Tanı ve tedavi. In: Kalyoncu AF, Türkteş H eds. Ulusal verilerle astma. Kent Matbaası, Ankara 1999:90-155.
12. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Iskandarani A et al. Alternative and complementary medicine for Bronchial Asthma in Turkey. Thorax 1992; 47:762.
13. Kalyoncu AF. Astmalı hastaların alternatif tedavi eğilimleri. Astma Kliniği. Kent Matbaacılık, Ankara, 1997; 152-6.
14. Oğuzülgen İK. Astımın tanı ve tedavisinde peak flow metrenin yeri. Toraks Dergisi 2000; 1: 69-75.
15. Osma E, Çımırın AH, Manisalı M ve ark. Bronşial astmadaki patolojik değişimlerin gösterilmesinde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin yeri. Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg 1994; 8: 26-32.
16. Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin AA & Barış Yİ. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. Allergy 1999; 54: 428-35.
17. Karakaya G, Kalyoncu AF. Clinical features of antibiotic allergy/intolerance in Ankara. Int Rev Allergol Clin Immunol 2000; 6:103-6.
18. Kalyoncu AF, Kısacık G, Çöplü L, et al. Stress incontinence and sexual life: Occult problems of the female asthmatics. Türk J Med Sci 1997;27: 243-6.
19. Kısacık G, Selçuk T, Kalyoncu AF & Barış Yİ. Clinical characteristics of adult asthmatics in Ankara. Int Rev Allergol Clin Immunol 1998;4: 66-70