SOLUNUMUN TEMEL DEĞERLENDİRMESİ

Editörler

Uzm. Dr. Elif KAYA ARGADAL

Öğr. Gör. Dr. Leman Gökçenur AYDIN

Uzm. Dr. Büşra TANYILDIZI

Uzm. Dr. Gizem KURADA

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe YILMAZ

Prof. Dr. Zahide DOĞANAY

LIVRE DE LYON

2022

Sağlık Bilimleri

SOLUNUMUN TEMEL DEĞERLENDİRMESİ

Editörler
Uzm. Dr. Elif KAYA ARGADAL
Öğr. Gör. Dr. Leman Gökçenur AYDIN
Uzm. Dr. Büşra TANYILDIZI
Uzm. Dr. Gizem KURADA
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe YILMAZ
Prof. Dr. Zahide DOĞANAY

LIVRE DE LYON
Lyon 2022

SOLUNUMUN TEMEL DEĞERLENDİRMESİ

Editörler
Uzm. Dr. Elif KAYA ARGADAL
Öğr. Gör. Dr. Leman Gökçenur AYDIN
Uzm. Dr. Büşra TANYILDIZI
Uzm. Dr. Gizem KURADA
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe YILMAZ
Prof. Dr. Zahide DOĞANAY

LIVRE DE LYON
Lyon 2022

Solunumun Temel Değerlendirmesi

Editors •
Uzm. Dr. Elif KAYA ARGADAL • Orcid: 0000-0002-2885-5428
Öğr. Gör. Dr. Leman Gökçenur AYDIN • Orcid: 0000-0002-2784-7119
Uzm. Dr. Büşra TANYILDIZI • Orcid: 0000-0001-6458-3282
Uzm. Dr. Gizem KURADA • Orcid: 0000-0002-0008-1811
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe YILMAZ • Orcid: 0000-0001-7635-0830
Prof. Dr. Zahide DOĞANAY • Orcid: 0000-0001-8057-5530

Cover Design • Motion Graphics
Book Layout • Mirajul Kayal
First Published • September 2022, Lyon

ISBN: 978-2-38236-292-1

copyright © 2022 by Livre de Lyon
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon
Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France
website • http://www.livredelyon.com
e-mail • livredelyon@gmail.com

LIVRE DE LYON

ÖN SÖZ

Sevgili Meslektaşlarım;

Dünyaya gözlerimizi ilk nefesle açıyoruz ve bu dünyadan ayrılışımız da son nefes ile oluyor. İşte bu nedenle Solunum Sistemi hayatımızda bu kadar önemli. Bu kitabımızda biz hekimler olarak solunum sistemini tanımak, tanıtmak istedik.

Bir hastayı resüssite ederken bile havayolu (A) ve Solunum (B) ile destek oluyoruz. Bu kitabımızda solunum yolu anatomisi ve fizyolojisi ile ilgili bilgileri derlemek istedik.

Bu konuda destek olan yazar hekim arkadaşlara ve kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm hekim ve çalışan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Prof Dr. Zahide Doğanay

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ **I**
YAZARLAR **XVII**

BÖLÜM 1 SOLUNUM SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ 1
1. Nazal Kavite 1
1.1. Nazal Vestibül 2
1.2. Nazal Kavitenin Respiratuar Bölgesi 2
1.3. Nazal Kavitenin Olfaktor Bölgesi 2
1.4. Paranazal Sinüsler 3
2. Farinks 3
3. Larinks 4
4. Trakea 4
5. Bronş Ağacı 6
5.1. Bronşlar 7
5.2. Bronşiyoller 7
5.3. Alveoler Kanallar (Ductuslar alveolaris) 8
5.4. Alveol Keseleri (Sakkus alveolaris) 8
5.5. Alveoller 8
5.5.1. Alveoler Makrofajlar (Toz hücreleri) 10
5.5.2. Kan-Hava Bariyeri 11
6. Kan Desteği 11
7. Lenfatik Damarlar 11
8. Sinirler 12
9. Plevra 12
KAYNAKLAR 12

BÖLÜM 2 SOLUNUM SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ 15
1. Giriş 15
2. Solunum Mekanizması 15
2.1. Tidal volüm 15
2.2. İntraplevral basınç 15
2.3. Anatomik Ölü Boşluk 16
2.4. Alveoler Ventilasyon 16
2.5. Havayolu Direnci 16
2.5.1. Alveol yüzey gerilimi 17
2.6. Akciğer Elastik Recoil Gücü 17
2.7. Akciğer Kompliyansı 18

2.7.1. Solunum İşi 18
2.8. Ekspiratuvar Hacimler 18
3. Alveoler-Kapiller Değişim 19
3.1. Hipoksik Pulmoner Vazokonstriksiyon 21
3.2. Pulmoner Vasküler Direnç 22
3. Pulmoner Geçiş Zamanı 22
4. Oksijen Taşınması 23
5. Karbondioksit Taşınması 25
6. Solunumun Kontrolü 26
6.1. Periferik Kemoreseptörler 26
6.2. Santral Kemoreseptörler 26
KAYNAKLAR 27

BÖLÜM 3 SOLUNUM SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ 29
1. Astmanın Fizyopatolojisi 29
2. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığının Fizyopatolojisi 30
3. Pulmoner Sisteme Yönelik Medikal Tedavi Metotları 32
3.1. İnhaler İlaç Uygulama 32
3.1.1. Partikül Boyutu 33
3.1.2. Farmakokinetik 33
3.1.3.İlaç Uygulama Cihazları 33
4. Bronkodilatatörler 34
4.1. B_2 Adrenerjik Agonistler 35
4.1.1. Etki Mekanizması 35
4.1.2. Medikal Açıdan Klinik Kullanım 36
4.1.2.1. Kısa Etkili β2 Agonistler 36
4.1.2.2. Uzun Etkili İnhale β2 Agonistler (LABA: Long – acting inhaled β2 agonists) 38
4.2. Kombine İnhalerler 40
4.3. Metilksantinler 40
4.3.1. Etki Mekanizması 41
4.3.2. Bronkodilatasyon Dışındaki Etkiler 41
4.3.3. Farmakokinetik ve Metabolizma 42
4.3.4. Teofilin Uygulama Metotları 43
4.3.5. Klinik Kullanımı 43
4.3.6. Yan Etkiler 43
4.4. Muskarinik Kolinerjik Antagonistler 43
4.4.1. Etki Mekanizmaları 43
4.4.2. Klinik Kullanım 44
4.4.3. Tedavi Seçenekleri 45
4.4.4. Yan Etkiler 45

4.5. Kortikosteroidler 46
4.5.1. Etki Mekanizmaları 46
4.5.2. β2 Agonistler ile Kortikosteroidlerin Sinerjistik Etkileri 48
4.5.3. Farmakokinetik 48
4.5.4. Uygulama Seçenekleri ve Dozları 49
4.5.5. Sistemik Steroidler 49
4.5.6. Kromonlar 51
4.6. Mediyatör Antagonistleri 51
4.6.1. Antihistaminikler 51
4.6.2. Lökotrien Antagonistleri 51
4.7. İmmunmodulatör Tedaviler 53
4.7.1. İmmunsupresif Tedavi 53
5. Mukus Düzenleyiciler 54
6. Antitussifler 54
6.1. Opiyatlar 55
6.2. Dekstrometorfan 55
6.3. Benzonatat 55
6.4. Diğer İlaçlar 56
7. Dispne Tedavisi Ve Solunum Kontrolü Amacıyla Kullanılan İlaçlar 56
7.1. Dispnede Kullanılan İlaçlar 56
7.2. Ventilasyon Uyarıcılar 56
7.2.1. Doksapram 56
7.2.2. Almitrin 57
7.2.3. Asetazolamid 57
7.2.4. Nalokson 57
7.2.5. Flumazenil 57
8. Pulmoner Arteriyal Hipertansiyonun Farmakoterapisi 57
8.1. Prostasiklin 59
8.2. Endotelin Reseptör Antagonistleri 60
8.3. PDE5 İnhibitörleri 60
8.4. PDE4 İnhibitörleri 61
KAYNAKLAR 61

BÖLÜM 4 SOLUNUM SİSTEMİ MİKROBİYOLOJİSİ VE DOĞRU MİKROBİYOLOJİK ÖRNEK ALIMI 69
1. Solunum sistemi mikrobiyotası 70
1.1 Üst solunum yolu mikrobiyotası 70
1.2 Alt solunum yolu mikrobiyotası 71
2. Solunum sisteminde doğru mikrobiyolojik örnek alımı 72
2.1 Üst solunum yolu örnekleri 72
1.1.1 Boğaz sürüntüsü 72

2.1.2. Nazofarengeal süürüntü örneği 73
2.1.3 Nazofarengeal aspirat örneği 73
2.1.3. Dış kulak yolu süürüntü örneği 73
2.1.4.Timpanosentez sıvısı 73
2.1.4.Sinüs aspirasyon sıvısı 73
2.1.5. Sinüs biyopsisi 74
2.1.6. Burun süürüntüsü 74
2.2. Alt solunum yolu örnekleri 74
2.2.1. Balgam 74
2.2.2. Trakeal aspirat 74
2.2.3. Bronkoalveolar lavaj 74
2.2.4. Korunmuş fırça örneği 75
2.2.5. Biyopsi örneği 75
KAYNAKLAR 75

BÖLÜM 5 SOLUNUMDA İMMÜN DEFANS MEKANİZMALARI 79
Solunum Sisteminin Organizasyonu 79
Solunum yolu epitel hücrelerinin immün özellikleri 80
Akciğerde Immun İndüksiyonu 90
İnnate İmmünite 90
İnnate İmmün Sistemin Akciğer Enfeksiyonu Üzerindeki Rolü 91
Pattern Tanıma Reseptörleri (PRR'ler) 91
PAMP (Patojenle ilişkili moleküler modeller) 92
DAMP (Hasarla İlişkili Moleküler Modeller) 92
Doku Hasarı ve Enfeksiyonun Tanınması 92
Toll-Like Reseptörler (TLR) 92
NOD-Benzeri Reseptörler 93
Nötrofiller 93
Akciğer Enfeksiyonu, İmmünite ve Nötrofiller 94
Nötrofil Granülleri 97
Serin Proteazlar 98
Antimikrobiyal Peptitler 99
Reaktif Oksijen Türleri (ROS) 99
Nötrofil Ekstrasellüler Tuzaklar (NET'ler) 100
Efektör Fonksiyonları 101
Nötrofil Çözünürlüğü 101
Akciğerlerdeki NK Hücreleri 102
Innate lenfoid hücreler (ILC'ler) 106
Makrofajlar ve Monositler 106
Akciğerlerdeki Makrofaj Popülasyonları 108

Havayolu Makrofajlarının İnflamasyon ve Yaralanmaya Yanıtı 110
Dentritik hücreler (DC) 111
Kompleman Sistemi 111
Selüler İmmünite, Komponentler ve Efektörler 112
Adaptif İmmünite 113
Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Karşı Bağışıklık Tepkileri 114
Akut Alveolar Hasar ve Doku Onarımının İmmünolojisi 115
KAYNAKLAR 116

BÖLÜM 6 SOLUNUM FİZYOTERAPİSİ 121
GİRİŞ 121
TANIMLAMA 121
1. SOLUNUM REHABİLİTASYONU ENDİKASYONLARI 122
2. SOLUNUM REHABİLİTASYONU KONTRENDİKASYONLARI 124
3. SOLUNUM REHABİLİTASYONU EKİP 124
4. REHABİLİTASYON ÖNCESİ DEĞERLENDİRME 124
5. ÖZEL DURUMLARDA SOLUNUM REHABİLİTASYONU 125
5.1. Preoperatif-Postoperatif Solunum Fizyoterapisi 125
5.1.1. Ameliyat Öncesi Solunum Fizyoterapisi 125
5.1.2. Ameliyat Sonrası Solunum Fizyoterapisi 126
5.2. Yoğun Bakımda Pulmoner Rehabilitasyon 128
5.2.1. Yoğun Bakım Ünitesinde Pulmoner Rehabilitasyon Uygulamaları 130
5.2.2. Göğüs Fizyoterapisi 132
5.2.3. Periferik Kas Egzersizleri 134
5.4. Akciğer Maligniteli Hastada Pulmoner Rehabilitasyon 135
5.5. Nöromusküler Hastalıklarda Pulmoner Rehabilitasyon 136
5.6 COVID-19'lu Hastalarda Pulmoner Rehabilitasyon 138
KAYNAKLAR 139

BÖLÜM 7 AKCİĞER VE HAVA YOLLARININ KONJENİTAL ANOMALİLERİ 143
1. Giriş 143
2. Burnun Konjenital Anomalileri 143
2.1. Koanal Atrezi 143
2.2. Burnun Diğer Konjenital Anomalileri 144
3. Larinks, Trakea ve Bronşun Konjenital Anomalileri 144
3.1. Laringomalazi 145
3.2. Konjenital Subglottik Stenoz 145

3.3. Vokal Kord Paralizisi 145
3.4. Konjenital Laringeal Perdeler ve Atrezi 146
3.5. Konjenital Subglottik Hemanjiom 146
3.6. Laringoseller ve Sakküler Kist 146
3.7. Posterior Laringeal Yarık ve Laringotrakeoözefageal Yarık 147
3.8. Trakeal Stenoz, Trakeal Perde ve Atrezi 147
3.9. Trakeomalazi, Bronkomalazi 147
4. Konjenital Akciğer Anomalileri 148
4.1. Pulmoner Agenezi ve Aplazi 148
4.2. Pulmoner Hipoplazi 148
4.3. Konjenital Kistik Adenoid Malformasyon (KKAM) 148
4.4. Pulmoner Sekestrasyon 149
4.5. Bronkojenik Kistler 150
4.6. Konjenital Pulmoner Lenfanjiektazi 150
4.7. Konjenital Akciğer Hernisi 150
4.8. Konjenital Lober Amfizem 151
4.9. Bronkobiliyer Fistül 151
4.10. Primer Siliyer Diskinezi 151
4.11. Sürfaktan Metabolizmasının Konjenital Hastalıkları 152
KAYNAKLAR 152

BÖLÜM 8 NON İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON 155
1. Mekanik ventilasyon endikasyonları nelerdir? 155
2. Mekanik ventilasyonu hangi yolla uygulayalım, İnvaziv? Non-invaziv? 156
3. Hangi hastaların NIV'den fayda görmesi beklenir? 156
3.1. KOAH Akut Alevlenmeye Bağlı Hiperkapnik Solunum Yetmezliği 157
3.2. Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem 157
4. Hangi Hastaların NIV' den Daha Az Yarar Göreceği Düşünülür? 158
4.1. Akut Hipoksemik Nonhiperkapnik Solunum Yetmezliği (Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödeme Bağlı Olmayan) 158
4.2. KOAH Akut Alevlenmeye Bağlı Nonhiperkapnik Solunum Yetmezliği 158
4.3. Pnömoni 158
4.4. İmmümkompremize Hastalar 159
4.5. Akut Respiratuar Distres Sendromu(ARDS) 159
4.6. Astım Alevlenmesi 159
4.7. Ekstübasyon Sonrası Solunum Yetmezliği 160
4.8. Postoperatif Solunum Yetmezliği 160
4.9. Göğüs Travmasına Bağlı Solunum Yetmezliği 160
5. NIV'in Kontrendike Olduğu Durumlar Var mıdır ? 160

5.1. Mutlak Kontrendikasyon 160
5.2. Rölatif Kontrendikasyon 160
6. NIV'i Nerede Uygulayalım? 161
7. NIV'in Başarısız Olabileceğini Düşündüren Durumlar Nelerdir? 161
8. NIV'de Maske 161
9. Sık Kullanlan NIV Modları 162
9.1. PSV 162
9.2. CPAP 162
9.3. BiPAP 162
10. Bilinmesi Gereken Tanımlar 162
10.1. PEEP (EPAP) 162
10.2. Oto-PEEP 162
10.3. IPAP 163
11. NIV Tedavisi Sırasında Ek Uygulamalar 163
12. Hastanın Takibi 163
13. NIV Komplikasyonları Nelerdir? 164
Yüksek Akımlı Nazal Oksijen 164
KAYNAKLAR 165

BÖLÜM 9 İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON (WEANİNG) 171
1. Giriş 171
2. Solunum Dinamikleri Ve Fizik 171
2.1. Direnç (Rezistans) 171
2.2. Kompliyans 172
2.3. Zaman Sabiti 173
2.4. Solunum İşi ve Gücü 173
2.5. Havayolu Basınçları 173
2.6. Oto-PEEP 173
2.7. Stres İndeksi 174
3. İnvaziv Mekanik Ventilasyon 174
3.1. Yardımcı/Spontan Modlar 175
3.1.1. Pozitif Basınçlı Ventilasyon (PSV): 175
3.2. Geleneksel Zorunlu/Destek Modlar 177
3.2.1. Sürekli Zorunlu Ventilasyon (CMV, Continious Mandatory Ventilation): 177
3.2.2. Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon (SIMV) 178
3.2.3. Yardımcı/ Assiste Kontrollü Ventilasyon (A/C): 179
3.3. Dual/ Karma Modlar 180
3.3.1. Havayolu Basıncı Dalgalı Ventilasyon (APRV): 180
3.3.2. İki fazlı Pozitif Havayolu Basınçlı Ventilasyon (BIPAP, BiLevel, BiPhasic, DuoPAP): 182

3.3.3. Basınç Ayarlı ve Hacim Garantili Modlar: 182
4. Mekanik Ventilasyon Ve Yapay Zeka (Artıfıcal Intellıgent, Aı) 184
4.1. Intelligent ASV 185
4.2. Smartcare/PS 185
4.3. AutoFlow 185
4.4. Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) 186
5. Mekanik Ventilatörden Ayırma (Weaning)/ Ekstübasyon 186
KAYNAKLAR 189

BÖLÜM 10 MEKANİK VENTİLASYONA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR 191
1. Pulmoner Komplikasyonlar 191
1.1. Barotravma 192
1.2. Ventilatör Kaynaklı Akciğer Hasarı (VILI) 198
1.3. Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VIP) 202
1.4. Oto-PEEP Gelişmesi 206
1.5. Diğer Pulmoner Komplikasyonlar 207
2. Sistemik Komplikasyonlar 209
2.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar 209
2.2. Gastrointestinal Komplikasyonlar 211
2.3. Renal Komplikasyonlar 211
2.4. Nörolojik Komplikasyonlar 212
2.5. Diğer Sistemik Komplikasyonlar 212
KAYNAKLAR 213

BÖLÜM 11 YOĞUN BAKIM HASTALARINDA VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ 221
1. Tanımlamalar 222
1.1. Ventlatör İlişkili Olay: 222
1.2. Ventilatör İlişkili durum: 222
1.3. Enfeksiyona Bağlı Ventilatörle İlişkili Komplikasyonlar: 222
1.4. Olası VİP: 222
2. Genel Bilgi 224
3. Risk Faktörleri 224
4. Patogenez 225
5. Etiyoloji 227
6. Tanı 227
7. VİP Tedavi ve Yönetimi 228
8. VİP Gelişimini Önleyici Stratejiler 231
KAYNAKLAR 232

BÖLÜM 12 KAN GAZI ANALİZİ İÇİN DOĞRU NUMUNE ALIMI VE KAN GAZI ANALİZLERİNDE PREANALİTİK HATALAR 235
1. Giriş 235
2. Kan Gazı Testlerinin İçeriği 235
2.1. Kan Gazı Kimlerden İstenir 235
2.2. Kan Gazı Testleri Parametreleri 236
2.2.1. Direk Ölçülenler Parametreler 236
2.2.2. Hesaplanan Parametreler 236
3. Numune Türleri 236
3.1. Arteryal Kan 236
3.1.1. Arteriyel Girişim Bölgeleri 237
3.2. Kapiller Kan 239
3.3. Venöz Kan 240
4. Personel 240
5. Ekipman 240
6. Kan Gazı Numunesinin İşlenmesi ve Transferi 241
6.1. Karıştırma 241
6.2. Hava Kabarcıklarının Çıkartılması 241
6.3. Hasta Tanımlama ve Etiketleme 241
6.4. Numune Transferi 241
KAYNAKLAR 242

BÖLÜM 13 SOLUNUM SIKINTILI HASTADA GÜNCEL BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER 245
1. Giriş 245
2. Solunum İşlevi 245
2.1. Solunum İşlevi Tanımı ve Dispne 245
2.2. Dispne Ölçekleri 246
2.3. Dispne Sınıflamaları 246
2.3.1. Başlangıç Şekline Göre 246
2.3.2. Havayolunun Yerine Göre 247
2.3.3. Organ Sistemlerine Göre 247
3. Dispne Şikayeti Olan Hastanın Değerlendirilmesi 248
3.1. Öykü Alınması 248
3.2. Fizik Muayene 248
3.3. Laboratuvar Tetkikleri 248
3.3.1. Arteriyel Kan Gazı (AKG) 248
3.3.2. D-dimer 249

3.3.3. Brain Natriüretik Peptit (BNP) ve N-Terminal BNP (NT-proBNP) 250
3.3.4. Diğer Laboratuvar Testleri 251
KAYNAKLAR 251

BÖLÜM 14 KAN GAZI ANALİZİ VE ASİD BAZ DENGESİ 255
TEMELLER 255
Bir Karışımdaki Gazın Fraksiyonel Konsantrasyonunun Hesaplanması 255
Alveolar Hava Denklemi ve Parsiyel Basınç 255
ALVEOLAR KAPİLLER MEMBRANDAN DİFÜZYON 256
Fick Yasası ve Akciğerde Gaz Değişimi 256
Difüzyon Kapasitesi 257
Karbondioksit Difüzyonunda Değişim 258
OKSİJEN TRANSPORTU 258
Hemoglobin 258
Oksijen- Hemoglobin Disasiasyon Eğrisi 258
2.2.1 Bohr Etkisi: 260
2.2.2. Haldane Etkisi: 260
Arteryel Kandaki Total Oksijen İçeriğinin Hesaplanması 260
VENTİLASYON PERFÜZYON İLİŞKİSİ 260
VENTİLASYON/PERFÜZYON UYUMSUZLUĞU 261
KARBONDİOKSİTİN TAŞINMASI 261
Alveolar Karbondioksit Basıncı(P_aCO_2) ve Dakika Ventilasyonu İlişkisi; 261
ASİT BAZ BOZUKLUKLARI 262
VÜCUDUN FİZYOLOJİK TAMPON SİSTEMLERİ 263
Bikarbonat/Karbonik Asit Tampon Sistemi 263
Hemoglobin Tampon Sistemi 263
Plazma Proteinleri 264
Fosfat 264
Üriner Tampon Sistemleri 264
Asit Üretimi: 265
Kronik Böbrek Yetmezliğinin Asit-Baz Dengesi Üzerine Etkileri: 265
Kompansatuar Mekanizmalar 266
Renal Kompanzasyon: 266
RESPİRATUAR ASİDOZ 268
Tedavi: 268
RESPİRATUAR ALKALOZ 268
Tedavi 269

METABOLİK ALKALOZ 269
Tedavi: 269
METABOLİK ASİDOZ 269
Yüksek Anyon Açıklı Metabolik Asidoz 270
Normal Anyon Açıklı Metabolik Asidoz 271
KAYNAKLAR 271

BÖLÜM 15 YOĞUN BAKIMDA SOLUNUM SIKINTISI OLAN HASTALARDA EKOKARDİYOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRME 273
1. Solunum Sıkıntısı Olan Hastalarda Değerlendirilmesi Gereken Temel Ekokardiyografik Parametreler 273
1.1. Sağ Ventrikül Ve Sistolik Pulmoner Basıncının Değerlendirilmesi 273
1.2. Sol Atriyal Basınç 274
1.3. Sağ Atriyum Değerlendirilmesi 274
1.4. Sağ Ventrikül Değerlendirilmesi 275
1.5. Sağ Ventriküler Sistolik Fonksiyonun Uzunlamasına Ölçüleri (Tapse Ve S') 275
1.6. Sağ Ventrikül 2D Fraksiyonel Alan Değişimi 276
1.7. Pulmoner Arter Görüntüleme 276
1.8. Pulmoner Venler 277
1.9. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 277
1.10. Kalp Kapak Hastalıklarının Değerlendirilmesi 278
2. YOĞUN BAKIM HASTALARINDA SOLUNUM SIKINTISINA NEDEN OLAN DURUMLARDA EKOKARDİYOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRME 278
2.1. Akut Pulmoner Ödem 278
2.2. Kardiyak Tamponad 279
2.3 Aort Diseksiyonu 280
KAYNAKLAR 281

BÖLÜM 16 SOLUNUM KAS EĞİTİMİ 283
1. Solunum Fonksiyonu 283
2. Solunum Kas Zayıflıklarının Belirtileri 284
3. Solunum Kas Kuvveti ve Enduransının Değerlendirilmesi 285
4. Solunum Kas Eğitimi 288
4.1. İnspiratuar eşik ve inspirataur direnç yükleme eğitimleri 289
4.2. İzokapnikhiperpne/ normokapnik eğitimi 290
4.3. Solunum Kas Eğitimi Prensipleri 291
4.4. Solunum kas eğitiminin etkileri 291
KAYNAKLAR 296

BÖLÜM 17 EGZERSİZDE SOLUNUM SİSTEMİ 303
1. GİRİŞ 303
2. PULMONER VENTİLASYON 303
3. SOLUNUMUN DÜZENLENMESİ 305
4. EGZERSİZE VENTİLASYON CEVABI 305
5. FARKLI İKLİM KOŞULLARINDA EGZERSİZ 306
6. AĞIR YÜK TAŞIMANIN AKCİĞER VENTİLASYONUNA ETKİSİ 307
7. SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA EGZERSİZ 308
8. SONUÇ 309
KAYNAKLAR 309

BÖLÜM 18 SOLUNUMSAL HASTALIKLARIN YÖNETİMİNDE FİZİKSEL AKTİVİTE, EGZERSİZ VE SPOR 311
1. GİRİŞ 311
1.1. Fiziksel Aktivite, Egzersiz ve Spor 312
1.2. Fiziksel Aktivite ve Sağlık 312
1.3. Solunumsal Hastalıklarda Fiziksel Aktivite ve Egzersiz 312
1.3.1. Solunumsal Hastalıkların Yönetiminde Egzersizin Yeri ve Egzersiz Reçetesi Oluşturma 313
1.3.2. Solunumsal Hastalıkların Yönetiminde Yararlanılabilecek Egzersiz Seçenekleri 314
1.3.3. Solunumsal Hastalıklarda Egzersiz Testleri 315
1.4. Sık Görülen Solunumsal Hastalıkların Yönetiminde Egzersiz Stratejileri 316
1.4.1. KOAH ve Egzersiz 316
1.4.2. Astım ve Egzersiz 317
1.4.3. Akciğer Kanseri ve Egzersiz 318
1.5. Solunumsal Hastalığı Olan Bireylerde Spora Katılım 319
2. SONUÇ 320
KAYNAKLAR 320

BÖLÜM 19 PULMONARY FUNCTION TESTS 323
1. Introduction 323
2. Indications of Spirometry 324
3. Contraindications of Spirometry 324
4. How are Pulmonary Function Tests Performed? 325
5. Basic Parameters Used in Spirometry 325
5.1. Forced Expiratory Volume (FEV1) 325
5.2. Forced Vital Capacity (FVC) 325
5.3. Average Forced Expiratory Flow (FEF25%-75%) 326
5.4. Peak Expiratory Flow Rate (PEF) 326

6. Lung Volumes & Capacities 327
7. Measurements Of Pulmonary Diffusing Capacity (DLCO) 328
REFERENCES 329

BÖLÜM 20 THE ROLE OF OZONE THERAPY IN COVID-19 AND VIRAL INFECTIONS 331
Ozone infussion 332
Effect mechanism: 334
Situatıons to be considered: 335
But not recommended in the following cases: 335
REFERENCES 337

YAZARLAR

Behiye Deniz Kosovalı, Uzman Doktor, Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği E-mail: kosovalideniz@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-9385-6542

Berker Okay, Uzman Doktor, SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği E-mail: drberkerokay@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-1506-9110

Cem Koray Çataroğlu, Uzman Doktor, TOBB ETÜ Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon E-mail: koraycataroglu@hotmail.com ORCID ID: 0000-0003-1729-1628

Cennet Yıldız, Uzman Doktor, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü. E-mail: cennet_yildiz@live.com ORCID ID: 0000-0003-2456-3206

Cihan Şahin, Uzman Doktor, TOBB ETÜ Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, E-mail: cihansahindr@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-8719-0403

Elif Polat, Doktor Öğretim Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, E-mail: elifpol@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6808-5467

Esra Yarar, Uzman Doktor, Necip Fazıl City Hospital, Pulmonary Diseases Clinic E-mail: yararesra81@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-9593-4441

Fatih Sağ, Uzman Doktor, Kütahya Tavşanlı Doç. Dr. Mustafa Kalemli Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon, E-mail: sagfatih@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5251-4618

Fatma Kızılay, Doktor Öğretim Üyesi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, E-mail: fatmakizilay@hotmail.com.tr ORCID No: 0000-0001-7216-7959

Hayriye Alp, Uzman Doktor, Necmettin Erbakan University, Anesthesiology and Reanimation E-mail: hayriyebalp@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-7262-2234

Hüsne Bayrak Şahin, Uzman Doktor, TOBB ETÜ Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, E-mail: husnebayrak@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-9091-7175

İrem Hüzmeli, Doktor Öğretim Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, E-mail: fztirem@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3400-6016

İpek Çakılkaya, Uzman Doktor, Akşehir Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, E-mail: ipaksoy12@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8360-236X

Mehmet Öz, Doktor Öğretim Üyesi, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji, E-mail: ozmhmt@gmail.com ORCID ID:0000-0003-4167-2623

Melek Süzer Aslan, Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, E-mail: meleksuzer@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-6469-1213

Nihan Katayıfçı, Doktor Öğretim Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, E-mail: eroglunihan@ hotmail.com, ORCID ID:0000-0002-1218-3831

Sarper Sapcı, Uzman Doktor, Akşehir Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, E-mail: dr.sarpersapci@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6786-8371

Sedat Gülten, Doktor Öğretim Üyesi, Kastamonu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, E-mail: sedat_gulten@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5134-1620

Sibel Akyol, Profosör Doktor, İÜC. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, e-mail: sibel.akyol@iuc.edu.tr ORCİD ID: 0000-0002-7720-8833

Onur Küçük, Uzman Doktor, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, E-mail: dr.okucuk@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5534-757

Tuğçe Ünalan-Altıntop,Uzman Doktor,Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, , e-mail: t.unalan91@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5318-2942

Zeki Çetinkaya, Uzman Doktor, Kastamonu Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji, E-mail: zeki2387@gmail.com, ORCID ID:0000-0003-0434-3433

BÖLÜM 1

SOLUNUM SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ

Elif POLAT

Solunum sistemi akciğerler ve akciğerlere havanın ulaşmasını sağlayan hava yollarından oluşmaktadır. Akciğeri oluşturan hava yolları, dallanmalar yaparak çapları giderek küçülen kanallara ayrılarak alveollere ulaşır (1). Solunum sistemi sayesinde tüm vücut dokularına oksijen taşınırken, karbondioksitin de dokulardan uzaklaştırılması sağlanır (2). Bu fonksiyonun gerçekleşebilmesi için havanın solunum sisteminde gaz değişiminin meydana geleceği bölgeye iletilmesi gerekir. Akciğerlere iletilen hava kan yolu ile hücrelere ulaştırılır, toksik bir ürün olan karbondioksit ise kan yoluyla akciğerlere ulaştırılır ve vücuttan atılması sağlanır. Solunan hava, gaz değişimine uygun hale gelebilmesi için nemlendirilir, ısıtılır ve temizlenir. Solunum sistemi anatomik olarak üst ve alt solunum sistemine ayrılır. Fonksiyonel olarak ise iletici bölüm ve respiratuar bölüm olmak üzere iki bölümde incelenir (3).

İletici bölüm; nazal kavite, nazofarenks, larenks, trakea, bronşlar (Gr. bronchos), bronşiyoller ve terminal bronşiyollerden oluşur.

Respiratuar bölüm ise sistemin ana işlevi olan gaz değişiminin gerçekleştiği respiratuar bronşiyoller, alveoler kanallar ve alveollerden oluşur.

İletici bölüm hem ekstrapulmoner hem de intrapulmoner yapılardan oluşurken, respiratuar bölüm sadece intrapulmoner yapılardan oluşur (2).

1. Nazal Kavite

Nazal kavite bir septum ile ortadan ikiye ayrılarak sağ ve sol burun boşluklarını oluşturur. Burun boşluğunun dışında vestibül, içinde burun çukurları olmak üzere iki kısımdan oluşur. Vestibül burun boşluğunun anterior nares (nostriller, burun delikleri) ile dış ortama açılan anterior parçasıdır. Posteriorda koanalar aracılığı ile nazofarenkse ve lateralde paranazal sinüsler ve nazolakrimal kanala açılır. Burun ön tarafta kıkırdak, arka tarafta ise hem kıkırdak hemde kemik yapılarla desteklenmiştir. Nazal kavite vestibül, respiratuar bölge ve olfaktor bölge olarak üç bölüme ayrılır (4).

1.1. Nazal Vestibül

Nazal kavitenin dış ortama açılan en geniş kısmıdır. Nostrillerin hemen içinde bulunur dış yüzü saran deri içe kıvrılır ve vestibülü sarar. Vestibül keratinli çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Büyük partiküllerin hava akımı ile diğer bölgelere taşınmasını engelleyen çok sayıda vibrissa (burun kılı) ve alttaki bağ dokusuna yerleşmiş sebase bezlerin salgıları bulunur. Posterior alanda vestibülün sonlandığı noktada çok katlı yassı epitel incelerek solunum epiteline dönüşür (3).

1.2. Nazal Kavitenin Respiratuar Bölgesi

Respiratuar bölge nazal kavitenin hacimsel olarak büyük kısmını oluşturmaktadır. Medial duvar düzgün yüzeyli iken, lateral duvarlardaki konkalar raf benzeri üç kemik çıkıntısından oluşan katlantılı bir görünümdedir. Konkaların oluşturduğu türbülanslar sayesinde solunan hava ısıtılarak nemlendirilir. Respiratuar bölgenin yüzeyi solunum epiteli (respiratuar epitel) olarak bilinen yalancı çok katlı silyumlu prizmatik epitel ile döşelidir. Epiteli beş farklı hücre oluşturur. Bunlar; silyumlu hücreler, goblet hücreleri, fırçamsı hücreler, küçük granüllü hücreler (Kulchitsky hücreleri) ve bazal hücreler (1, 3).

Epitelin hemen altında bulunan lamina propriya komşu kemiğin ya da kıkırdağın periostuna ya da perikondriyumuna sıkı bir şekilde bağlıdır. Lamina propriya zengin kan damarlarına sahiptir. Kan damarları yüzeye paralel uzanan kapiller ağ ve hemen altında yer alan arteriovenöz anastomozlar içeren geniş vasküler pleksuslara sahiptir. Damarların bu şekilde düzenlenişi ile solunan havanın ısıtılması sağlanır. Lamina propriya seröz yarım aylara sahip müköz bezlere sahiptir. Bu bezlerin salgıları mukoza yüzeyinin kurumasını engeller (3, 5).

1.3. Nazal Kavitenin Olfaktor Bölgesi

Olfaktor bölge nazal kavitelerin tepe kısmında komşu lateral ve medial burun duvarlarında yerleşim gösterir. Bu bölge; koku reseptörlerinin de yer aldığı olfaktor mukoza denilen özelleşmiş bir mukoza ile örtülüdür. Mukoza içerdiği pigment nedeniyle sarı kahve rengi görünümdedir. Mukozayı oluşturan epitel özelleşmiş yapıda yalancı çok katlı epiteldir. Epitel üç farklı hücreden oluşur. Bunlar olfaktor hücreler, destekleyici hücreler (sustentaküler hücreler) ve bazal hücrelerdir. Olfaktor epitel; solunum epitelinden hareketsiz silyaların varlığı ve goblet hücrelerinin olmaması ile ayırt edilir. Lamina propriyada ise bowman bezleri (olfaktor bezler), miyelinsiz sinirler ve çok sayıda ven bulunur (4, 6).

Olfaktor hücreler: Bipolar nöronlardır. Bazalden başlayarak apikale kadar uzanırlar. Epitelin apikal bölgesinde yumru benzeri olfaktor vezikül (dentritik uzantı) adı verilen uzantılar bulunur. Her vezikülden modifiye silyumlar (10-23 adet) çıkarak epitel yüzeyine paralel olacak şekilde ışınsal tarzda uzanırlar. Bu silyalar koku reseptörü olarak görev yapar. Olfaktor hücrelerin bazalinde bulunan miyelinsiz aksonlar ise üzerine yerleştiği bazal membranı delerek bağ dokuda uzanırlar ve sinir lifi demetlerini oluştururlar, etmoid kemiğin içinden geçerek beynin olfaktor bulbusuna girerler. Olfaktor hücre aksonları olfaktor siniri (I. Kraniyal sinir) oluşturur (3, 7).

Destek hücreler: Olfaktor hücrelere hem mekanik ve hem de metabolik destek sağlarlar. Odorant bağlayıcı proteinleri (İng. Odorant-binding protein-OBP) sentezleme ve salgılamada görevlidir (3).

Bazal hücreler: Bazal lamina üzerine yerleşmiş apikale kadar uzanamayan hücrelerdir. Epiteli oluşturan tüm hücre tiplerine dönüşebilen rejeneratif özellikteki hücrelerdir (4).

Lamina propriyada yer alan Bowman bezleri mukozaya özgü dallı tübüloalveolar seröz bezlerdir. Ürettikleri protein içerikli seröz salgıları, kanallar aracılığı ile epitel yüzeyine boşaltırlar (4). Bu sıvı koku moleküllerinin çözünebilmesini sağlar. Çözünen moleküller epitel yüzeyinde bulunan OBP' ye bağlanır ve bu moleküller olfaktor reseptörlerine iletilir. Yeni kokuların algılanabilmesi için bowman bezlerinin salgıları epitel yüzeyine taşınır ve yüzeyin sürekli temizlenmesini ve nemli tutulmasını sağlar (3).

1.4. Paranazal Sinüsler

Sinüsler; sfenoid, etmoid, maksillar ve frontal kemiklerin hava dolu boşluklu alanlarıdır. Bulundukları kemiklere göre isimlendirilirler. Sinüsler ince bir solunum epiteli ile çevrilidir (4). Respiratuar mukozaya açılan ufak delikler ile nazal kaviteyle bağlantı sağlanır. Bu boşlukta üretilen mukus, silli epitel hücrelerinin hareketi ile burun boşluğuna boşaltılır. Lamina propriya az sayıda bez içerir ve hemen altındaki periosteum ile devam eder (1).

2. Farinks

Nazofarinks, nazal kavitelerin arka kısmında kalan yutağın ilk bölümünü oluşturur ve daha sonra ağız boşluğu hizasında orofarinkse dönüşür (2). Nazofarinks solunum epiteli ile orofarinks ise çok katlı yassı keratinize olmayan epitel ile döşenmiştir. Lamina propriyada seröz ve müköz bezler dışında Waldeyer halkası olarak bilinen lenfoid doku da bulunur. Burada farengeal tonsil bulunur. Östaki tüpleri nazofariksin her iki lateral duvarına açılır (4).

3. Larinks

Orofarinks ve trakea arasında bulunan kısa düzensiz bir hava geçididir (2). Duvar yapısı farklı kıkırdaklar nedeniyle girintili bir görünümdedir (3). Larinks duvarını oluşturan tiroid, krikoid ve alt aritenoid kıkırdaklar hiyalin kıkırdak yapısındaki büyük kıkırdaklardır. Epiglottis, kuneiform, kornikulat ve üst aritenoidin uçları ise elastik kıkırdak yapısındaki küçük kıkırdaklardır (1). Larinks epiteli yalancı çok katlı kinosilyalı prizmatik epiteldir. Larinksin lamina propriyası ise çok sayıda serömükoz bez içerir (3).

Larinkste bulunan kıkırdaklar hava yolunun açık kalmasını sağlamakla birlikte yutma sırasında yiyeceklerin soluk borusuna kaçmasını da önler. Ayrıca bu kıkırdaklar fonasyondan sorumludur (1,3).

Epiglottis, gırtlağın kenarından yutağa doğru uzanır, dile ve gırtlağa bakan iki yüzü vardır. Dile bakan yüz ve gırtlağa bakan tarafın tepe kısmı çok katlı yassı epitelle döşelidir. Laringeal yüzde epiglotun tabanına doğru epitel kinosilyalı yalancı çok katlı prizmatik epitelle döşelidir. Epitel altındaki bağ dokuda ise seröz ve müköz bezler bulunur (1).

Vokal katlantılar: Vokal kordlar olarak da bilinen bu katlantılar larinks lümeninin her iki yanında yerleşim gösterirler. Lümendeki larinks açıklığı rima glottis olarak isimlendirilir. Her vokal katlantı içerisinde iskelet kası özelliğinde vokalis kası ve destekleyici ligament bulunur. Ekstrinsik laringeal kaslar larinksin kıkırdaklarına tutunur ve yutma sırasında (deglutisyon) larinksi hareket ettirirler. Hava akciğerlerden dışarı verilirken rima glottisten geçer ve vokal katlantılarda titreşim oluşturur. Titreşim sonucu farklı perdelerde sesler oluşur. Fonasyon sürecinde oluşan ses hem solunum sistemin üst kısımlarındaki yapılarda hem de oral kavitedeki yapılarda değişime uğrar ve bu şekilde bireysel konuşma seslerinin oluşması sağlanır (3).

Ventriküler katlantılar: Vokal katlantıların hemen üzerinde uzun bir girinti şeklinde olan ventrikül bulunur. Ventriküler katlantılar; ventrikülün üstünde yerleşim gösteren diğer adıyla yalancı vokal kord olarak da bilinen bir çift mukozal katlantılardır. Vokal kordlarda bulunan intrensek kaslara sahip olmadığı için ses oluşumunda etkili değildir. Sadece ventrikül ile birlikte rezonansın sağlanmasına katkıda bulunur (1,3).

4. Trakea

Trakea solunum sisteminin esnek ve en geniş hava iletim yoludur. 2,5 cm çapında yaklaşık 10 cm uzunluğundadır (3). Duvarı solunan havanın uygun hale

getirilmesi için özelleşmiştir. Trakea larinksten başlayarak toraksın ortasına geldiğinde iki dala ayrılarak ana bronşları oluşturur. Duvar yapısındaki 16-20 adet C şekilli hiyalin kıkırdak halkalar ekspirasyon sırasında trakea lümenin kollabe olmasını engeller (1). Trakeanın özofagusla komşu posteriyor sınırında C şekilli kıkırdakların uçları arasında fibroelastik doku ve düz kas köprü oluşturur. Trakea duvarı mukoza, submukoza, kıkırdak tabakası ve adventisya olmak üzere dört histolojik tabakadan oluşur (3).

Mukoza: Epitel ve lamina propriyadan oluşur. Trakeanın lümeni yalancı çok katlı kinosilyumlu prizmatik epiteldir. Epitel goblet hücreleri, kinosilyumlu prizmatik hücreler, fırçamsı hücreler, küçük granüllü hücreler ve bazal hücrelerden oluşmaktadır (8). Kinosilyumlu prizmatik hücreler özellikle solunan hava içerisindeki partiküllerin, süpürme hareketleriyle farinkse doğru itilmesini sağlarlar (3). Solunum epitelindeki goblet (müköz) hücreleri silyumlu hücrelerin arasında bulunur ve epitelin tüm kalınlığı boyunca uzanırlar. Sitoplazmalarında müsinojen granülleri bulunur. Goblet hücrelerinin salgıladıkları mukus sayesinde trakea yüzeyi hem kayganlaşır hem de yabancı partiküller yakalanması sağlanır. Kronik irritasyon sonrası goblet hücrelerinin sayıları artar (3). Fırçamsı hücreler, küt mikrovilluslara sahip prizmatik hücrelerdir. Bazal yüzeyde afferent sinir sonlanmaları ile sinaps yaparlar. Reseptör hücre olarak bilinirler. Küçük granüllü hücreler bağırsak ile ilişkili enteroendokrin hücrelerin solunum sistemindeki temsilcileri olarak bilinirler. Trakeada tek tek dağılmış olarak bulunur. Hemotoksilen eozin boyamada bazal hücreler ile benzerliklerinden dolayı tanınmaları zordur. Ancak gümüşleme gibi tekniklerle ayırt edilebilirler. Küçük granüllü hücrelerin iki tipi bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi salgı maddesi olarak katekolemin A üretirken, diğer hücre serotonin, kalsitonin ve gastrin-serbestleştirici peptit (bombesin) gibi polipeptit yapıda hormonlar üretir. Ayrıca sinir lifleri ile sinaps yaptıkları düşünülmektedir (3,8). Bazal hücreler ise diğer hücrelerin üretilmesinden sorumlu kök hücreler olarak görev yaparlar. Epitel ve lamina propriya arasında bulunan bazal lamina belirgin şekilde kalındır (5). Yaklaşık olarak 25-40 mikrometre kalınlığındadır. Camsı açık renk boyanan bir tabakadır. Lamina propriya, fibroblast, mast hücresi, lenfosit, eozinofil, plazma hücresi ve zengin kan damar ağına sahip gevşek bağ dokusu özelliğindedir. Mukoza ve submukoza arasındaki sınır; kollajen fibrillerinin arasında yer alan çok sayıdaki elastik fibrilin oluşturduğu bir elastik membran tarafından belirlenir. Diffüz ve nodüler lenfoid doku trakea duvarında olduğu gibi solunum sisteminin diğer kısımlarında da yaygın olarak bulunur (3,5).

Submukoza: Gevşek bağ dokusu özelliğindeki submukoza, çok sayıda serömüköz bezlerin oluşturduğu mukus salgılayan submukozal bezlere sahiptir. Yaygın diffüz ve nodüler lenfoid doku submukoza boyunca uzanır (4).

Kıkırdak: C şeklindeki 16-20 adet hiyalin kıkırdak halkanın oluşturduğu tabakadır. Bu düzenlenişi sayesinde trakeaya esneklik sağlayarak aynı zamanda olarak açık kalması sağlanır. Kıkırdak yapının iki ucu trakealis kası ile birbirine bağlanır. Hiyalin kıkırdağın bir tarafındaki perikondriyum submukoza ile diğer tarafı ise adventisya ile kaynaşmış durumdadır (3,6).

Adventisya: Trakea kıkırdağını en dıştan saran içerisinde sinirler, kan damarları ve lenfatikler bulunan en dıştaki gevşek bağ dokusu tabakasıdır (3).

5. Bronş Ağacı

Bronş ağacı trakeanın iki primer bronşa ayrılması ile meydana gelir. Bu bronşlar ekstrapulmoner bronşlar olarak bilinir. Bu iki bronş fiziksel farklılıklarından dolayı sağ ve sol primer bronş olarak da isimlendirilir. Sağ primer bronş akciğere girmeden iki sekonder bronşa ayrılırken, sol primer bronş akciğere girdikten sonra alt ve üst iki sekonder bronşa ayrılır. Bronşlar akciğere girmesiyle birlikte intrapulmoner bronş adını alır. Sağ bronş, sol bronşa göre hem daha geniş hem de kısadır (3,5). Sağ alt sekonder bronş tekrar bölünerek orta lobu oluşturacak olan üçüncü sekonder bronşu meydana getirir. Böylece sağ akciğer üç lobar dala (lobar bronşioller), sol akciğer ise iki lobar dala bölünmüş olur. Her dal bir lobu destekler. Daha sonra sağda bulunan üç sekonder bronş bölünerek 10 adet tersiyer bronşa (segmental bronş), sol iki sekonder bronşta bölünerek 8 adet tersiyer bronşa dallanır (1, 8). Dallanmalar sonrası broşların çapı da küçülmeye başlar. Bronşların çapları 1 mm'nin altına indiğinde oluşan bu yapılara bronşiyol ismi verilmektedir. Bronşiyollerinde dallanması ile birlikte çapın 0,5 mm altına inmesiyle terminal bronşiyoller ve dallanmaların devam etmesiyle son alarak respiratuar bronşiyoller oluşur. Respiratuar bronşyioller, alveolar kanallara (ductus alveolaris) açılır. Alveol kanalları genişleyerek alveollerden oluşan alveol keselerine (saccus alveolaris) bağlanır (3,8).

Segmental bronş ve akciğer parankimi bir araya gelerek bronkopulmoner segmenti oluşturur. Her segment kendi kan damarları ve bağ dokusu septumlarına sahiptir. Cerrahi müdahale gerektiren durumlarda segmentlerin ayrılabilmesi söz konusudur (3).

5.1. Bronşlar

Primer bronşlar trakeaya kıyasla daha dar lümen çapına sahiptir. Histolojik özelliklerine bakıldığında ise başlangıçta benzerlik gösterir. Primer bronşların akciğere ilerlemeleriyle birlikte oluşan intrapulmoner bronş (sekonder bronş) duvarlarında bazı yapıların farklılık gösterdiği görülür. Kıkırdak halkaların farklılaşarak kıkırdak plaklara dönüştüğü görülür (4). Bu plaklar tüm bronş boyunca parçalı şekilde yayılım gösterir. Gözlenen bir diğer değişiklik ise dairesel düz kas tabakasının eklenmesidir. Azalan kıkırdak tabakası ile birlikte düz kas tabakasının daha belirgin olduğu görülür. Düz kas tabakasının çapı küçülen bronşlarda dairesel yapısını kaybederek kesintili bir yerleşim gösterir. Bronş duvarına trakeada bulunmayan muskularis tabakası olarak isimlendirilen düz kas tabakasının eklenmesi ile beş tabakaya ayrılır (3).

Mukoza: Yalancı çok katlı epitelden oluşmaktadır. Bronş çapının azalması ile orantılı olarak; epitel hücre yüksekliği, bazal membran kalınlığı ve lamina propriya miktarı azalır (8).

Muskularis: Büyük bronşlarda kesintisiz bir yapı sergilerken, dallanma sonrası küçülen bronşlar da bütünlüğünü koruyamaz. Küçük bronşlarda daha ince ve gevşek bir düzenlenme gösterir. Kas demetlerinin spiral yerleşimi ile kesintili yapısı oluşur. Hava yollarında uygun açıklığın sağlanmasından sorumludur (3).

Submukoza: Gevşek bağ dokusu özelliğindedir. Serömüköz bezler trakeaya kıyasla daha azdır. Geniş bronşlarda bezlerin yanı sıra yağ dokusu da gözlenir (3,4).

Kıkırdak tabakası: Yassı kesintili kıkırdak plaklardan oluşur. Plaklar, bronş çaplarının azalmasıyla birlikte küçülürler. Son kısımlarda sadece dallanma noktalarında kalırlar (5).

Adventisya: Yoğunluğu az olan sıkı bağ dokusu özelliğindedir (3).

5.2. Bronşiyoller

Bronşiyoller çapları 1 mm altında olan lopçuk içindeki hava yollarıdır. Duvarlarında kıkırdak plaklar ve subepitalyal bezler bulunmaz (3). Bronşiyolerin duvarlarında nispeten kalın bir düz kas tabakası bulunmaktadır (4). Epitel ise bronşiyollerin başlangıç kısımlarında goblet hücrelerine sahip yalancı çok katlı kinosilyumlu prizmatik epitel iken çapın daralması ile birlikte epitel tek katlı kinosilyumlu prizmatik epitel halini alır (8). Respiratuar bronşiyollere gelindiğinde ise tek katlı kübik epitel ile döşeli olduğu görülür (5,9). Goblet hücreleri geniş bronşiollerde bulunurken terminal bronşiyollere gelindiğinde

kaybolur. Ancak solunum yollarını tahriş eden ajanlara maruziyet sonrası yine terminal bronşiyollerde goblet hücrelerine rastlanabilir. Respiratuar bronşiyollerde ise kinosilyum görülmez. Bronşiyollere özgü diğer hücreler ise seyrek olarak fırçamsı hücreler ve küçük granüllü hücreler ile belirgin olarak bulunan Clara hücresidir (3). Clara hücreleri iletici bölümün son kısmını oluşturan terminal bronşiyollerde silli hücrelerin arasında dağılmış olarak bulunur. Sayıları bronşiyolun derinlerinde daha da artarken silli hücre sayısının azaldığı görülür. Clara hücreleri sayıca en fazla respiratuar bronşiyollerde görülür. Apikal bölgelerinde sil bulunmayan, tepe sitoplazmalarında salgı granülleri olan ve lümene doğru çıkıntısı olan Clara hücreleri, ekspirasyon sırasında hava yollarının kollabe olmasını engelleyen lipoprotein yapıda yüzey aktif bir ajan salgılar (1,3). Ayrıca salgıladıkları proteinler ile hem inflamasyona hem de oksidatif hasara karşı korur. Clara hücreleri ürettikleri CC16 (Clara cell secretory protein) ile solunum epitelinin korunmasını sağlar. Bronşiyollerdeki hasar durumunda serumdaki seviyesi azalır (4).

Epitelin altında bulunan lamina propriya elastik liflerden zengindir. Hemen altında sirküler düzenlenmiş düz kas tabakası ince lamina propriyayı çevreler. Kas tabakası adventisya ile çevrilidir. Respiratuar bronşiyollerin duvarları terminal bronşiyollerde bulunmayan kesintili bir yapıya sahiptir. Respiratuar bronşiyellerin lürneninden ince duvarlı keseler olan alveoller uzanmaktadır. Respiratuar bronşiyoller alveollere hem hava giriş-çıkışına hem de gaz değişimine olanak sağlar. Bu nedenle respiratuar bronşiyollar solunum sisteminde geçiş bölgesi oluştururlar (5).

5.3. Alveoler Kanallar (Ductuslar alveolaris)

Duvarlarını alveollerin oluşturduğu uzun kanallardır. Alveoller interalveolar septumlarla birbirlerinden ayrılır. Solunum sisteminin düz kas halkalarından oluşan en distal bölümüdür. Yumru görünümündeki düz kaslar komşu alveollerin boşluklarını çevreler (3).

5.4. Alveol Keseleri (Sakkus alveolaris)

Alveoler kanalların distal uçlarında bulunan ve çok sayıda alveolden meydana gelen keselerdir.

5.5. Alveoller

Alveoller solunum sisteminin uç bölümlerinde bulunan hava boşluklarıdır. Hava ile kan arasında gaz değişim bölgeleridir (3). Alveoller respiratuar bronşiyellerde,

alveoler kanal ve keselerde yerleşim gösteren yaklaşık 200 µm çapında olan kese benzeri yapılardır (2). Yetişkin bir akciğerinde yaklaşık 150-250 milyon arasında alveol bulunmaktadır. Bu alveollerin toplam iç yüzey alanı 75 m^2 ' dir ve yaklaşık olarak tenis sahası büyüklüğündedir. Her alveolün çevresi kanın alveole ulaşabilmesi için kapiller ağ ile çevrilidir. İki komşu alveol arasında bol kan damarlarının olduğu ince bağ dokuya interalveolar septum ya da septal duvar denmektedir (3, 10). İnteralveoler septumlar arasında kohn porları denen alveoler delikler bulunur. Bu delikler farklı bronşiyollerin komşu alveollerini birbirine bağlayarak alveoller arası basıncın eşitlenmesi sağlar ve oluşabilecek herhangi bir tıkanıklık durumunda hava dolaşımını mümkün kılar (2, 4). Ayrıca interalveoler septumların bağ dokusunda elastik lifler, retiküler lifler ve kollajen lifler bulunur. Makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar ve diğer lökositler de bu septumda bulunabilir (1, 4).

Alveoler yüzey, sürekli olarak solunan havayla birlikte partiküllere, patojenlere ve toksinlere maruz kalır. Alveol epiteli, bu etmenlere karşı özelleşmiş birkaç hücre ve bu hücrelerin ürünlerinden oluşmaktadır. Alveoler yüzey tip I alveoler hücreler (tip I pnömositler), tip II alveoler hücreler (tip II pnömositler) ve az sayıda fırçamsı hücreden oluşmaktadır (3).

Tip I pnömositler: Tüm alveolleri döşeyen hücrelerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadırlar. Oldukça ince, yassı ve aynı zamanda geniş yüzeyli olan hücrelerdir ve alveol yüzeyinin %95'ini kaplarlar. Bu hücreler tıkayıcı bağlantı kompleksleri ile birbirlerine tutunurlar (2, 3). Organeller çekirdek çevresinde kümelenerek kan-hava engelinin kalınlığını azaltır. Tip I alveoler hücreler bölünme yeteneğine sahip değildirler (1, 3)

Tip II pnömositler: Septal hücreler olarak da bilinen salgı yapan kübik hücrelerdir. Genellikle septal bileşkelerde yerleşim gösterirler ve bulundukları alveoler boşluğa doğru çıkıntı yaparlar (6). Alveolleri döşeyen hücrelerin yarısından fazlasını oluştururlar (%60), ancak şekillerinden dolayı alveollerdeki hava yüzeyinin sadece %5'ini kaplarlar. Apikal sitoplazmaları transmisyon elektron mikroskopu (TEM) ile görülebilen granüller olan lamellar cisimcikler ile doludur (3). Bu hücreler pulmoner sürfaktan denen fosfolipid, nötral lipid ve proteinden oluşan bir madde sentezler ve ekzositozla alveol lümenine salgılar (3, 6). Sürfaktan lümene salındığında tip I alveol hücrelerini kaplayarak alveol yüzey gerilimini azaltır. Ayrıca tip I alveoler hücreler için progenitör olarak davranır. Akciğer hasarı sonrası prolifere olarak her iki hücrenin yenilenmesini sağlarlar (6).

Fırçamsı Hücreler: Az sayıdadır ve solunan havanın kalitesi için reseptör olarak bulundukları düşünülür (3).

Tip II alveol hücreleri tarafından salgılanan sürfaktan yüzey gerilimini azaltarak akciğerlerin gaz alışverişinde ve mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmasında önemli olduğu bilinmektedir (11). Ayrıca havayolunda sıvı dengesini ve hava yollarının temizlenmesinde de düzenleyici olarak görev alırlar (12). Sürfaktan %80 lipitler, %12 protein, %8 nötral yağlardan oluşur. Lipitlerin ise %85' lik kısmı fosfolipitlerden oluşur (13). Fosfolipitler, endoplazmik retikulumda sentezlenip golgi cisimciklerine taşınır ve veziküler yapıdaki lameller cisimciklerde depolanırlar (14, 15).

Yüzey geriliminin azaltılmasında en önemli ajanlardan birisi dipalmitoylfosfatidilkolin (DPPC) olarak bilinen fosfolipittir. Prenatal dönemde gestasyonun 35. haftasından sonra sürfaktan sentezi gerçekleşir ve daha sonra kortizol, insülin, prolaktin ve tiroksin gibi hormonlarla düzenlenir. Alveolar bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesini sağlayan çeşitli sürfaktan proteinleri görev alır (3). Bu proteinler solunum sisteminin hem yapısal hem de fonksiyonel olarak yapılandırılmasında oldukça önemlidir (16).

Sürfaktan protein A (SP-A): Sürfaktan proteinleri içinde en fazla bulunan türdür. Sürfaktanın ortamdaki kontrolünü sağlar. Salgı ve sentezinden sorumludur. Ayrıca bakteri, virüs ve mantarlara karşı uygun bağışıklık yanıtlarının oluşumundan sorumludur (3).

Sürfaktan protein B (SP-B): Lamellar cisimciğin sürfaktana dönüşmesinde rol oynayan önemli bir sürfaktan düzenleyici proteindir. Sürfaktanın epitel yüzeyine yayılması ve atılmasında görevlidir (3).

Sürfaktan protein C (SP-C): Sürfaktanın alveoler epitel yüzeyinde ince bir tabaka olarak yayılmasını sağlar. Sürfaktan proteinleri kütlesinin yalnızca %1 ' ini oluşturmaktadır. SP-B ile birlikte DPPC ' nin oryantasyonuna yardım eder (3).

Sürfaktan protein D (SP-D): Çeşitli mikroorganizmalara ve lenfositlere bağlanarak konakçı savunmasında görevli proteindir. SP-A ile birlikte, solunum yolunda bulunan çeşitli antijenlere karşı alerjik yanıt oluşturur (3).

5.5.1. Alveoler Makrofajlar (Toz hücreleri)

Alveolar makrofajlar hem septumun bağ dokusunda hem de alveoler boşlukta görev alırlar. Alveoler boşluklarda bulunan partiküllerin ortadan kaldırılması için yüzeyi süpürürler bu nedenle bu hücrelere toz hücreleri de denir. Monositlerden köken alan hücreler mononüklear fagositotik sisteme aittirler. Bu hücrelerde bulunan fagositoz artıkları da alveol lümeninden tip I hücrelerin pinositozu ile geçmektedir. Fagositik makrofajlar gırtlağa gönderilerek yutulurlar (1,3).

5.5.2. Kan-Hava Bariyeri

Kan-hava bariyerinin bulunduğu bölgeler alveoler septumlardır. Kan-hava bariyeri, alveol ve kapiller arasında gaz değişiminin gerçekleşebilmesi için geçilmesi gereken hücre ve hücre yapılarını ifade eder. Kan-hava bariyeri kapiller endotel hücresi ve onun bazal laminası, ince bir sürfaktan tabakası tip I alveoler hücresi ve onun bazal laminasından oluşmaktadır. Genellikle bu iki bazal lamina kaynaşmıştır. İki bazal lamina arasında bağ dokusu hücreleri ve liflerinin bulunması kan-hava bariyerini kalınlaştırır. Bu nedenle bariyer ince (0,2 μm) ve kalın (0,5 μm) bölüm olarak ayrılır. Gaz değişimi çoğunlukla ince alanda gerçekleşir. Alveoller içindeki hava ile alınan oksijen, kılcal kan damarları içindeki kana bu tabakaları geçerek ulaşır, CO_2 geçişi ise ters yönde gerçekleşir (1, 3, 4)

6. Kan Desteği

Akciğerlerde hem pulmoner hem de bronşiyal dolaşım görülür. Pulmoner dolaşım, kalbin sağ ventrikülünden çıkan pulmoner arterden köken alarak alveolar septumun kapillerlerini besler. Pulmoner arter dalları, akciğerlerde bronş ağacına eşlik ederek ilerler ve alveolar kapillerlere kan taşır. Bu kan oksijenlenerek pulmoner venöz kapillerlerce toplanır. Venöz kapillerler venülleri oluşturmak üzere birleşirler. Pulmoner venleri oluşturur ve kanı kalbin sol atriumuna ulaştırırlar. Akciğerler organizmadaki en iyi gelişmiş kılcal kan damar ağına sahiptir (1, 3, 17)

Bronşiyal dolaşım, aortadan dallanan bronşiyal arterler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Alveoller hariç akciğer dokusunun tamamı bronşiyal dolaşım ile beslenir. Yalnızca interalveoler septumu değil, bronş ve bronşiol duvarındaki bağ dokularının da kanlanmasından sorumludur. Bronşiyal arterin en ince dalları pulmoner kapillerlerle ağızlaşır. Bronşiyol ve pulmoner dolaşımın iletici ve gaz değişiminin gerçekleştiği bağlantı seviyesinde anastomoz yaparlar. Bronşiyal venler ise sadece akciğerlerin hilus bölgesinin bağ dokusunu drene ederler. Bronşiyal arterlerle akciğerlere ulaşan kan büyük oranda pulmoner venlerle akciğerleri terk eder. (1, 3, 4)

7. Lenfatik Damarlar

Akciğerlerin çift lenfatik drenaj sistemi bulunur. Bunlardan ilkindeki lenfatik damarlar akciğer parankimini drene eder ve hilusa doğru hava yollarını takip eder. İkinci grup lenf damarları ise akciğerin yüzeyini drene ederler (2, 3)

8. Sinirler

Akciğerlerin sinir ağı otonomik sistemin hem sempatik hem de parasempatik bileşenlerinden oluşur. Hava yollarının çaplarının düzenlenmesini sağlarlar. Sinirlerin birçoğu geniş hava yollarının etrafında bulunan bağ dokusu içinde bulunur (1, 2, 17)

9. Plevra

Plevra akciğerlerin dış yüzeyini ve göğüs boşluğunun iç yüzeyini saran seröz bir zardır. Pariyetal ve viseral olmak üzere iki tabakadan oluşur. Viseral plevra akciğer dokusuna sararken, pariyetel plevra göğüs boşluğunu döşer. Hem viseral hem de pariyetal tabakalar tek katlı yassı epitel hücreleri olan mezotelden oluşur. Mezotelin altında ince bir bağ dokusu ve bağ dokusu içerisinde elastik ve kollajen lifler bulunur. İki tabaka arasında mezotel hücreleri tarafından üretilen seröz sıvı bulunur. Bu sıvı, solunum hareketleri sırasında zarların sürtünme hareketlerini engellemek için kayganlaştırıcı bir ortam oluşturur (1, 2)

KAYNAKLAR

1. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. Çeviri Editörleri:Aytekin Y, Solakoglu S. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2009:340-359.
2. Anthony L. Mescher. Junqueira's Temel Histoloji. Çeviri Editörü: Solakoglu S. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2015:343-363.
3. Ross MH, Pawlina W. Histology a Text and Atlas. Sixth Edition, Lippincott Williams& Wilkins Wolters Kluwer. Philadelphia: 2011:664-687.
4. Gartner LP., Hiatt JL. BRS Hücre Biyolojisi ve Histolojisi. Çeviri Editörü: Hürdağ C. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul. 2016:257-269
5. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter Temel Histoloji. Çeviri Editörleri. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P. Güneş Tıp Kitapevi, İstanbul:2009:334-352.
6. Eroschenko VP. diFiore'nin Histoloji Atlası. Çeviri Editörü: Demir R. Onikinci Baskı Ankara:Palme Yayıncılık, 2013:389-413.
7. Kierzenbaum al, Tres LL. Histology and Cell Biology, an İntroduction to Pathology. Fourth Edition. Saunders, New York.2015:409-436.
8. Mukaddes Eşrefoğlu. Özel Histoloji. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul,2016:177-204
9. Shankar N. Inderbir Singh's Textbook of Human Histology. Editor: Pushpalatha K., Deepa Bhat, Pushpa NB. Ninth edition. Jaypee Brothers Medical Publishers. İndia-London. 2020:370-390

10. Zhang SX. An Atlas of Histology. Springer Science+Business Media. New York.1999:163-185
11. Walters DV. Lung lining liquid - the hidden depths. The 5th Nils W. Svenningsen memorial lecture. Biol Neonate 2002; 81(1):2-5.
12. Hohlfeld J, Fabel H, Hamm H, The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease. Eur Respir J 1997;10(2):482- 91.
13. Fanaroff AA, Martin RJ, The respiratory distress syndrome. In: Fanaroff AA, Martin RJ, (eds). Diseases of the fetus and infant. 9th edition. St Louis: Missouri, Mosby year book, 2011: 1075-92.
14. Jobe AH, Lung development and maturation. In: Neonatal –Perinatal Medicine. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St. Louis,2002;973-991.
15. Kotecha S, Lung growth: implications for the newborn infant. Arch dis Child fetal neonatal Ed 2000;82:69-74.
16. Pérez-Gil J, and Keough KM. Interfacial properties of surfactant proteins. Biochim Biophys Acta. 1998;1408: 203–217.
17. Murray JF, The structure and function of the lung. Int J Tuberc Lung Dıs 2010;14(4):391–396

BÖLÜM 2

SOLUNUM SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

Cennet YILDIZ

1. Giriş

Solunum sistemi fizyolojisi respiratuvar gazların inspirasyon ve expirasyon esnasındaki davranışlarını inceler. Oksijenlenmiş kan hücresel respirasyon için hücrelere iletilmek, CO_2 ise venöz kan ile akciğerler taşınmak ve alveoler ventilasyon ile dışarı atılmak zorundadır.

2. Solunum Mekanizması

2.1. Tidal volüm

Tidal volüm bir respirasyon siklusunda alınan veya verilen havanın miktarıdır. Tidal volümün büyüklüğü solunumun derinliği ile alakalıdır. İstirahat halinde 70 kg bir erkeğin tidal volümü 500 ml kadardır ve beyin sapındaki respiratuvar kontrol nöronları tarafından ayarlanır. Daha büyük bir tidal volüm inspiratuvar kasların daha fazla kasılmasına bağlıdır. Bu durum istemli olarak veya kemoreseptör stimulasyonunun artışı ile birlikte oluşabilir. Normal şartlarda inspirasyon diyafram ve eksternal interkostal kasların kasılmasına bağlı olan aktif bir olaydır. Ekspirasyon ise kontrol pacemaker nöron aksiyon potansiyellerinin sona ermesi ile başlar. Genişlemiş olan akciğer ve göğüs kafesi pasif olarak eski haline döner. Bu nedenle tidal volüm inspirasyon ya da ekspirasyon fazına göre değişen aktif veya pasif bir olay olarak düşünülebilir (1).

2.2. İntraplevral basınç

İntraplevral basınç, plevral boşluktaki negatif basınçtır ve istirahat halinde atmosfer basıncından düşüktür. Ayakta duran bir insanda akciğerin bazal ve apikal bölgelerindeki intraplevral basınç farklıdır. Akciğerin bazal kısımları apikal bölgelere göre daha az negatif basınca sahiptir. Normal solunumda intraplevral basınç hep negatıftir. Inspirasyonda intraplevral basınç daha da

negatif hale gelir ve alveoler hava basıncı ile intraplevral basınç arasındaki fark artar ve alveoller genişler bu durum havanın akciğerlere girmesini sağlar.

2.3. Anatomik Ölü Boşluk

Anatomik ölü boşluk gaz değişiminin olmadığı, havanın iletildiği respiratuvar bölümü kapsar. Normal şartlarda inspire edilen tidal volümün yaklaşık üçte ikisi alveoler değişim bölgesine ulaşır. Ekspirasyon ile verilen hava alveoler hava ve anatomik ölü boşluk havasının karışımıdır. Antomik ölü boşluk vücut ağırlığı ile orantılıdır (2).

2.4. Alveoler Ventilasyon

Alveoler ventilasyon inspirasyon ile alınan havanın alveolar bölgede değişimini ifade eder. Alveolar ventilasyon tidal volümün yaklaşık olarak üçte biri kadardır (3).

Alveolar Ventilasyon (mL/dk) = (Tidal Volüm-Anatomik Ölü Boşluk (mL/nefes) x Respiratuvar Hız (nefes/dk)

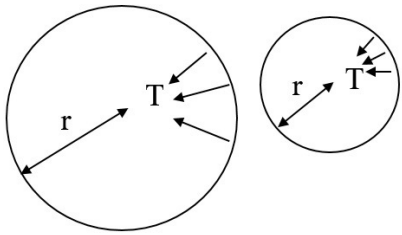
2.5. Havayolu Direnci

Havayolu direnci hava akımına gösterilen dirençtir ve bu direnci belirleyen en önemli faktör hava yollarının yarıçapıdır. Hava yolu direncinde değişiklikler kıkırdak dokusuna sahip olmayan hava yollarında oluşur. Parasempatik uyarılar brokokonstriksyona, sempatik uyarılar ise bronkodilatasyona neden olur. Sempatik bronkodilatasyon adrenal katekolamin salgısı ve dolaşımdaki adrenalin hormonunun bronşiyal kaslardakı beta reseptörleri ile interaksiyonu ile oluşur.

Kan akımındaki artış türbülan akıma ve direnç artışına neden olur. Bu durum hava akımı hızının artışında da aynıdır. Anormal bir şekilde artmış hava yolu direnci ile karakterize kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalar yavaş ve derin bir biçimde nefes alarak hava yolu direncini arttırmamaya çalışırlar. Laboratuvar şartlarında hava yolu direnci zorlu vital kapasite (ZVK) ile değerlendirilir. Hastalara maksimal inspirasyon sonrası hızlı bir biçimde ekspirasyon yapması söylenir. Bir saniye içindeki ZVK (ZVK_1) değerlendirilr. Normal havayolu direnci varlığında ZVK_1'in en az %70 olması gerekmektedir. Bu sınırın altındaki değerler havayolunda obstruksiyon olduğunu düşüdürür (4).

2.5.1. Alveol yüzey gerilimi

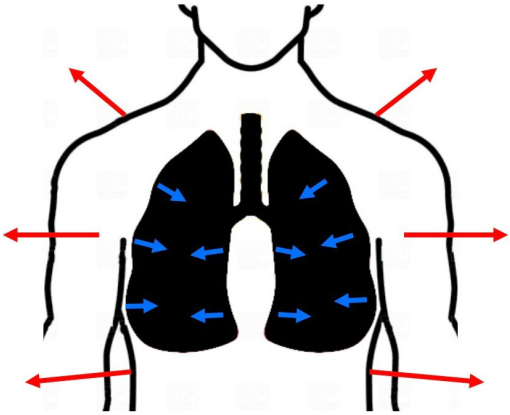
Alveol yüzey gerilimi respiratuvar ünitede hava-sıvı temasına bağlı olarak oluşan ve alvolü kollabe etmeye zorlayan gerilimdir. Yüzey gerilimindeki potansiyel problem normal bir ekspirasyon sonunda birbiri ile bağlantılı olan farklı boyutlardaki alveollerin bulunmasıdır. Laplace kanununa göre belirli bir boyuttaki alvolun açık kalması yüzey gerilimi/alveol yarıçapına bağlıdır. Bu durumda teorik olarak büyük alveol ile bağlantılı olan daha küçük bir alveolde daha yüksek basınç mevcuttur (Şekil 1). Büyük alveolle bağlantılı olan daha küçük alveol hava küçükten büyüğe doğru hareket ettikçe kollabe olma eğilimine girer. Bu potansiyel alveolar dengesizlik durumu yüzey gerilimini azaltan pulmoner surfaktan ile çözümlenmiştir. Küçük alveollerde surfaktan konsantrasyonu ve surfaktan etkisi daha fazladır, bu durum alveollerin kollabe olmasını engeller (5).



Şekil 1: Alveol basıncı = $\frac{2\ (\text{Yüzey gerilimi})}{\text{alveol çap1}}$.

2.6. Akciğer Elastik Recoil Gücü

Akciğerin elastik yapısı ve alveolar yüzey gerilimine bağlı olarak doğal pozisyonuna dönme eğilimidir. Akciğerin bu kapanma eğilimi, intraplvevral basıncın atmosfer basıncı altında olması nedeni ile engellenir. Plevral boşluğa hava girdiğinde intraplevral basınç atmosfer basıncı düzeyine gelir ve etiklenen akciğer kollabe olur. Normal bir ekspirasyon sonundaki akciğer volümü fonksiyonel residual kapasite olarak (FRK) adlandırılır. Bu noktada akciğerin içe doğru olan recoil gücü, göğüs duvarının dışa doğru olan recoil gücü ile dengelenir (Şekil-2).



Şekil-2: Akciğerlerin kapanma eğilimini önleyen iki karşı güç vardır: akciğerin doğal posizyonuna dönme eğilimi ve göğüs duvarının dışa doğru olan recoil gücü.

2.7. Akciğer Kompliyansı

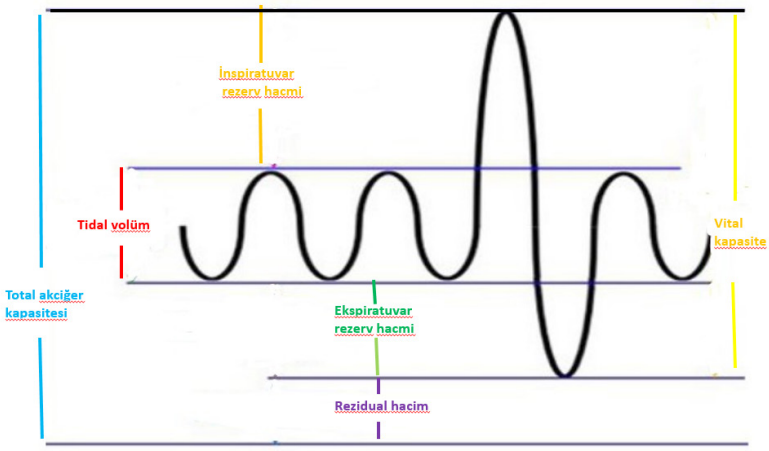
Akciğer kompliyansı, belirli bir akciğer volümü ve basıncında akcğerin genişleyebilme özelliğidir. Alveolleri genişleten basınc transpulmoner basınçtır. Alveolar basınç 0 oluğunda, transpulmoner basınç intraplevral basınçtır (6).

2.7.1. Solunum İşi

Normal bir solunumda recoil gücüne ve havayolu ve doku dirençlerine karşı akciğerleri genişletmek için kullanılan enerjidir.

2.8. Ekspiratuvar Hacimler

İstirahat durumunda ekspirasyon pasif bir olaydır, buna karşın pasif bir ekspirasyon sonrası daha fazla havanın çıkarılmaya çalışması ise enerji gerektiren bir olaydır. Aktif olarak çıkarılan bu ekstra hacime ekspiratuvar rezerv hacmi adı verilir. Akciğer içinde kalan hacime ise rezidual hacim adı verilir. Derin ve maksimum bir inspirasyon sonrası total akciğer kapasitesine ulaşılır. Bunun sonrasında pasif olarak nefes verir ise akciğer/göğüs kafesi birlikte hareket eder. Total akciğer kapasitesinden residual hacime zorlu bir ekspirasyon yapılır ise buna zorlu vital kapasite adı verilir. Bu spirometre testi havayolu direncini değerlendirmek için kullanılır (7). Şekil-3'de akciğer hacimleri şematik olarak verilmiştir.



Şekil-3: Akciğer hacimleri.

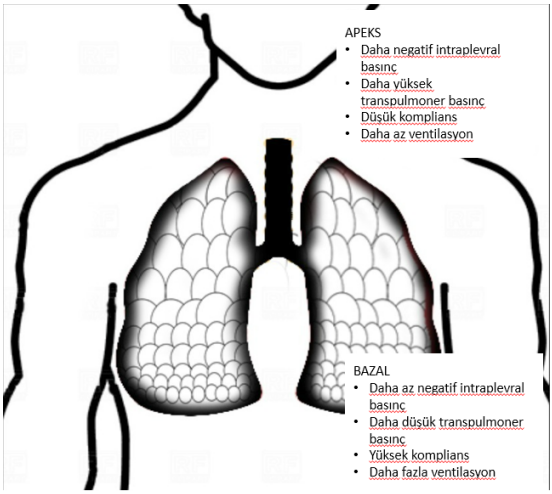
3. Alveoler-Kapiller Değişim

Bir gaz karışımında bir gaz basıncının toplam basınç içindeki yeri parsiyel basınç olarak adlandırılılr. Atmosferde nitrojen, oksijen ve karbondioksit basınçları dikkate alıncak düzeydedir. Atmosferik hava basıncının 760 mmHg olduğu düşünülür ise, osijenin parsiyel basıncı 0.21x760=160 mmHg olarak bulunur. Bir solusyonda eriyik halde bulunan ve spesifik bir gaz ile temas halnde olan gazın parsiyel basıncı ise sıvının karşılaştığı gazın parsiyel basıncı ile belirlenir. Bu nedenle denge halinde pulmoner kapiller kandaki PO_2, alveolar gazdaki PO_2 basıncına (103 mmHg) eşittir (8).

Respiratuvar gazlar parsiyel basınç farklarına göre diffuzyon gösterirler. Oksijenin parsiyel basıncı arteriyal kanda 100 mmHg iken venöz kanda 40 mmHg kadar düşer. CO_2 parsiyel basıncı ise arteriyal ve venöz kanda sırası ile 40 mmHg ve 46 mmHg'dır. Oksijen ve CO_2 parsiyal basınçları karotid ve aortik cisimciklerinde yer alan kemoreseptörler tarafından kontrol edilir.

Akciğerin oksijenasyonu oksijenin parsiyel basıncı, diffüzyon için mevcut olan yüzey alanı ve membran kalınlığına bağlıdır. Normal bireylerde diffüzyon membranının kalınlığı en az değişen parametredir. Egzersiz ile birlikte hem alveolar hem de kapiller yüzey alanı artar. Mikst venöz kandaki oksijen basıncı azalır.

Yerçekimi, kişi ayakta iken intraplevral basıncı ciddi olarak etkiler ve akciğerlerin bazal kısmından apeksine doğru dengesiz bir ventilasyon oluşmasına neden olur (Şekil-4).

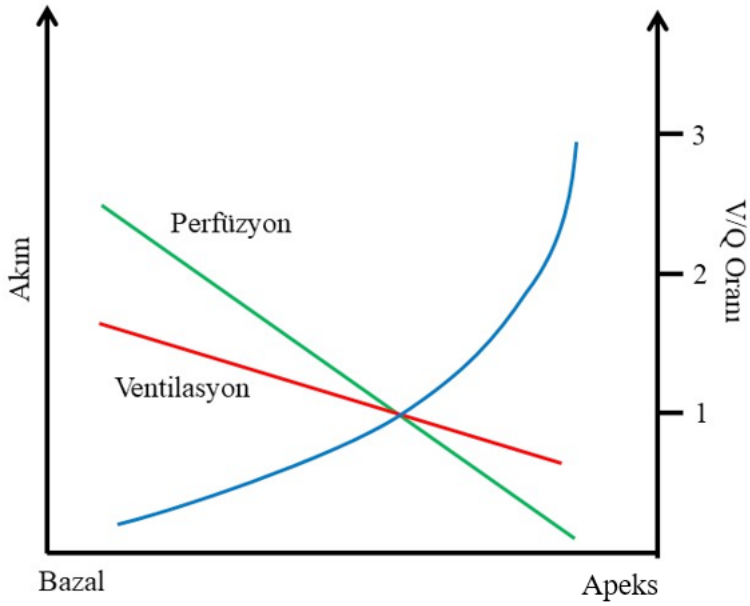


Şekil-4: Ayakta duran bir kişide intraplevral basıncın yerçekiminden etkilenmesi nedeni ile akciğerin bazal kısımları apikal bölgelere göre daha az negatif basınca sahiptir.

İstirahat halinde yatan bir kişinin pulmoner ventilasyonu tüm akcğerler boyunca eşittir. Bu tidal hacmin tüm akciğer bölgelerine eşit olarak dağıldığı anlamına gelir. Ancak ayakta iken yerçekimi tidal hacmin farklı akciğer bölgelerinde farklı dağılmasına neden olur. Yerçekimi etkisi ile birlikte bazal intraplevral basınç apikal bölgeye göre daha az negatiftir. Bu nedenle, normal bir ekspirasyon sonrası akciğer bazalindeki alveollerin kompliyansı ve genişleyebilme kapasitesi apikal bölgedeki alveollere göre daha fazladır. Apikal bölgede bulunan alveoller bazaldakilere göre daha büyüktür. Bu durumda bazal alveoller, apikal alveollere göre daha iyi ventile olurlar.

Ventile olan her bir alveolun yeterli kapiller kan akımına sahip olması gerekir. 70 kg bir erkekte toplam kan akımı dakikada 8 litredir. 500 ml tidal hacim ve dakikada 10 solunum için gerekli olan toplam pulmoner ventilasyon dakikada 5 litredir. Anatomik ölü boşluk dikkate alındığında alveoler ventilasyon dakikada 4 litre olarak hesaplanır. Bu durumda tüm akciğerin ventilasyon perfüzyon oaranı 4/5=0.8 olarak bulunur. Yerçekimi etkisi nedeni ile ayakta ve yatar pozisyonda ventilasyon ve pulmoner kan akımı farklıdır. Hem ventilasyon hem de pulmoner perfüzyon akciğer bazalinden apekse doğru azalır. Bu etki pulmoner kan akımı üzerine daha çok etkilir. Sonuç olarak normal ventilasyon/perfüzyon oranı akciğer bazallerinden apekse doğru gidildikçe artma eğilimindedir. Ventilasyon/

perfüzyon oranındaki bu eşitsiz dağılım, nihai arteriyal oksijen ve CO_2 parsiyel basınçlar üzerinde önemli bir değişiklik yapmaz. Buradaki nihai kelimesi farklı ventilasyon/perfüzyon oranlarındaki farklı oksijen ve CO_2 değerlerinin karışımını ifade etmektedir (Şekil-5).



Şekil-5: Yer çekimi etkisi ile perfüzyon ve ventilasyon akciğer bazalinde apikale göre daha fazladır. Ancak bazal segmentlerde ventilasyon

3.1. Hipoksik Pulmoner Vazokonstriksiyon

Sistemik dolaşımdaki arteriyollerin düz kas hücreleri lokal hipoksiye yeterli kan akımını sağlamak amacı ile vazodilatasyon ile reaksiyon gösterirler. Akciğerlerde ise durum tam tersinedir. Hipoksi durumunda pulmoner damarlar vazokonstrikte olurlar. Bu reaksiyonun amacı alveolar-kapiller arayüzde ventilasyon ve perfüzyonu eşitlemektir. Akciğerlerin herhangi bir bölümünde hipoventilasyon olduğunda alveolar PO_2 düşer. Bu bölgedeki pulmoner damarlar vazokonstriksiyon yaparlar. Artmış vaskuler direnç kan akımını daha iyi ventile olan alveollere yönlendirir. Ventilasyonu düşük olan alveoller azalmış perfüzyon ile eşleşmiş olur. Tüm akciğerde genel bir vazokonstriksiyon durumunda pulmoner arteriyel basınç artar. Hipoksi durumunda voltaj kapılı kalsiyum kanallarının depolarize olup açılır ve vazokonstriksiyon oluşur. Hipoksi, aynı zamanda potasyumun hücre dışına akışını azaltarak pulmoner

damarları depolarize eder. Ventilasyon/perfüzyon dengesinde CO_2'nin rolü havayollarındaki düz kas hücrelerini etkilemesi ile olur. Akciğer üst zonlarda fazla ventile olan alveollerde PCO_2 düşüktür ve bu lokal hipokapni bronkokonstriksiyona neden olur. Havayolarındaki artmış rezistans fazla havanın daha iyi perfüze olan alveollere yönlendirilmesini sağlar (9).

Egzersiz durumunda akciğerlerde oksijenasyon hızı artar. Kardiyak debi artar, normal oksijenasyon perfüzyon ile sınırlı olduğu için alveol-kapiller membranda oksijen transfer hızı artar. Pulmoner kan akımındaki bu artış pulmoner arteriyal basınçta artış ile birlikte değildir. Pulmoner kan akımı arttığında pulmoner vasküler direnç mekanik olarak düşer ve pulmoner arteriyal basınçta artış meydana gelmez.

3.2. Pulmoner Vasküler Direnç

Pulmoner vasküler direnç pulmoner kan akım hemodinamisinin en önemli parçalarından biridir. Pulmoner kan akımı pulmoner arteriyal basınç ile sol atriyal basınç arasındaki farkın pulmoner vasküler dirence bölümü ile elde edilir. Pulmoner kan akımı sağ ventrikülün kalp debisi olarak da adlandırılabilir. Sağ ventriküldeki düşük basınç, total periferik dirence göre çok daha düşük olan pulmoner vasküler direnç olması nedeni ile sol ventrikül ile aynı miktarda kardiyak debiye sahip olmasını sağlar. Total periferik direnç sempatik vazokonstriktör sinirler ile regule edilirken pulmoner damarlarda otonom sinirlerin rolü küçüktür. Ancak pulmoner arter basıncındaki artma pulmoner vasküler direnci mekanik distansiyon yolu ile azaltır. Bunun yanı sıra alveolar damarlar, alveolar hava basıncı ile direk olarak sıkıştırılır; ekstra alveolar damarlar ise solunum siklusu esnasında intrathorasik basınçta meydana gelen değişikliklerden etkilenir. Pulmoner vasküler direncin en düşük olduğu zaman normal ekspirasyonun sonudur (10).

$$\text{Pulmoner Kan Akımı} = \frac{\text{pulmoner arter basınc1} - \text{Sağ atriyum basınc1}}{\text{Pulmoner vasküler direnç}}.$$

3. Pulmoner Geçiş Zamanı

Kanın alveolden geçiş zamanıdır ve bir saniyeden daha kısa bir süredir. Bu süre zarfında mikst venöz 40 mmHg olan PO_2 103 mmHg'ya yükselirken, PCO_2 ise 46 mmHg'dan 40 mmHg'ya düşer.

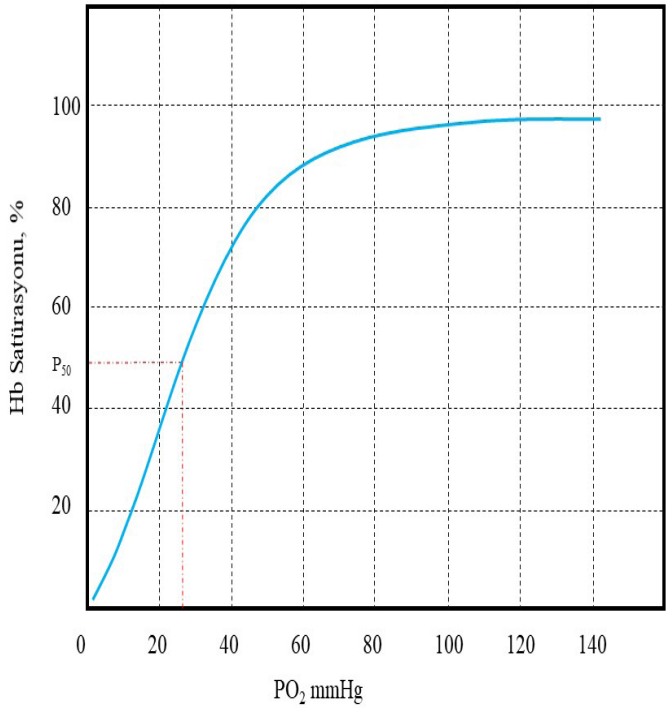
4. Oksijen Taşınması

100 ml arteriyel kanda O_2 miktarı 20 ml'dir. Venöz kanda ise bu miktar 15 ml'dir. 70 kg ağırlığında bir erişkinde kardiyak debinin 5L/dk olduğu düşünüldüğünde dokulara taşınan toplam O_2 miktarı 1000 ml olarak hesaplanabilir. Kanda oksijen taşıyan yegane molekül hemoglobindir, hemoglobin oksijene reversibl olarak bağlanır ve hemoglobin bağlı olan oksijen parsiyel basınca sahip değildir. Hemoglobinin saturasyonu PO_2'ye bağlıdır. Dokularda oksijen kapillerlerden hücreler diffüze olur ve bu PO_2'yi düşürür. Bunun arkasından hemoglobine bağlı olan oksijen serbestleşerek interstisyel sıvıya ve hücreye geçer. Aynı şekilde O_2 açısından fakir venöz kan pulmoner alveole geldiğinde alveolde yüksek basınçta olan O_2, kapillere doğru diffüze olur. Kandaki oksijen yükseldikçe hemoglobin ile birleşir.

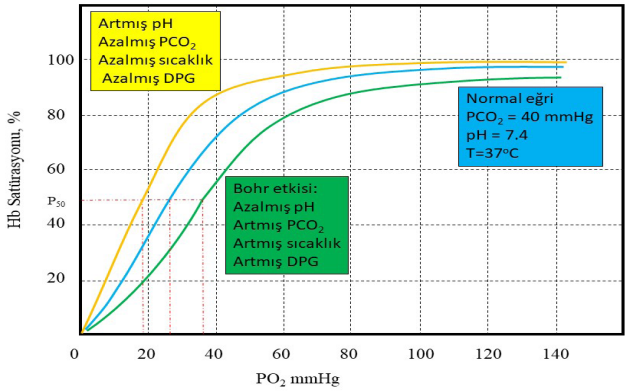
Akciğerdeki oksijenasyon miktarının doku oksijen tüketimi ile eş olması gereklidir. İstirahat halinde dokuların oksijen tüketimi dakikada 250 ml'dir. Bu doku tüketimi arteriyel kandaki 97 mmHg oksijen basıncının venöz kanda 40 mmHg düşmesine yol açar. Doku metabolizması arttıkça hücresel O_2 tüketimi artar ve venöz kandaki PO_2 40 mmHg'nın altına düşer. Bunun sonucunda oksijenin diffüzyon kapasitesi artar.

Fiziksel aktivite esnasında akciğerlerin oksijenasyonunun artışı primer olarak hiperventilasyon kaynaklı değildir esas olarak sağ kalp debisinin yani pulmoner kan akımının artışına bağlıdır.

Hemoglobinin %50 satürasyonu için gerekli olan minimum parsiyel oksijen basıncı P_{50} olarak ifade edilir. P_{50} değeri ne kadar düşük ise hemoglobinin O_2 afinitesi o kdar yüksektir. Şekil-6 oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisini göstermektedir. Oksjen-hemoglobin eğrisi sağa kaydığında hemoglobin-oksijen satürasyonu daha yüksek parsiyel oksijen basıncında gerçekleşir. Bu hemoglobin-oksijen affinitesinin azalması anlamına gelir. Oksijenin dokulardaki diffüzyonu konsantrasyon farkına ve hücrelerin metabolik durumuna bağlıdır. Aktif dokularda ortam asidiktir ve metabolik ısı mevcuttur. pH, PCO_2 ve ısı değişiklikleri oksijenin hemoglobinden ayrılmasını kolaylaştırır. PCO_2 ve pH etkisi ile hemoglobin-oksijen eğrisinin sağa kaymasına Bohr etkisi denir. Şekil-7 oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisinin etkilendiği faktörleri göstermekedir (11).



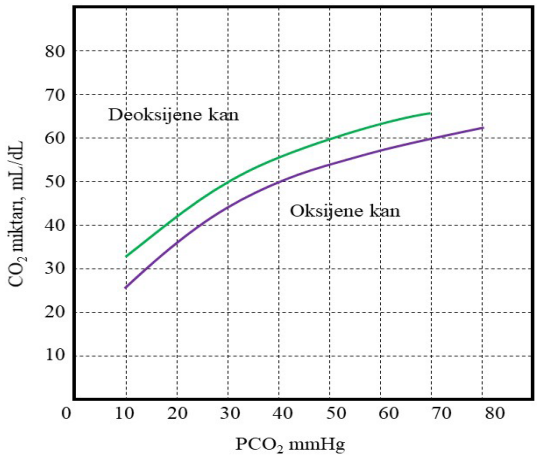
Şekil-6: Oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisi. Düşük P_{50} değeri+ yüksek hemoglobin-oksijen afinitesini göstermektedir.



Şekil-7: Oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisi çeşitli faktörler nedeni ile sağa kayabilir. Bu durumlarda görülen yüksek P_{50} değerleri düşük hemoglobin-oksijen afinitesini işaret eder. (DPG: 2,3-Difostogliserat)

5. Karbondioksit Taşınması

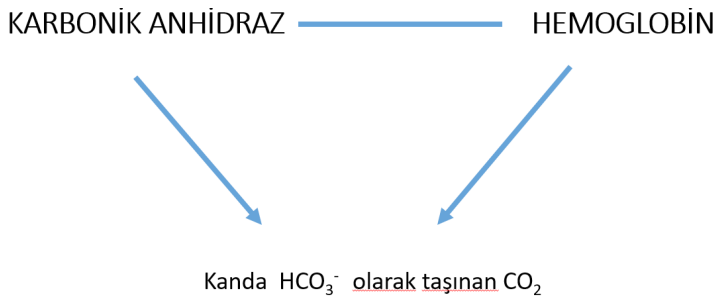
Oksijenin aksine CO_2'nin kanda spesifik bir taşıyıcısı yoktur. CO_2 plazmada çözünmüş halde, proteine bağlı ve bikarbonat anyonu şeklinde bulunur. Çözünük CO_2 ile protein bağlı ve bikarbonat halindeki CO_2 arasında reversibl bir denge mevcuttur. CO_2'in bağlandığı majör proteinler plazma proteinleri ve hemoglobindir. Hemoglobinin CO_2'e bağlanması ile karbaminohemoglobin oluşur. CO_2'in primer taşınma modu plazma bikarbonatı şeklindedir. Eritrositlerde bulunan karbonik anhidraz enzimi dokudaki CO_2'in bikarbonat ve protonlara dönüşmesini sağlar. Bikarbonat daha sonra hücre membranında bulunan bikarbonat-klor değiştiricisi ile plazmaya transfer edilir. Hemoglobin ortaya çıkan protonları tamponlayarak bikarbonat oluşumuna yardımcı olur. Arteriyel kanda oksihemoglobin CO_2 ve protonlar için azalmış afiniteye sahiptir, bu nedenle arteriyel kan venöz kana göre daha az CO_2 taşıma kapasitesine sahiptir. Şekil-8 deoksijene kanın artmış CO_2 taşıma kapasitesini göstermektedir. Şekil-9 ise CO_2'den bikarbonat iyonun oluşmasını şematize etmektedir.



Şekil-8: Deoksijene kanın CO_2 taşıma kapasitesi yüksektir.

Normal, optimum alveolar ventilasyonun amaçlarından biri de aveolar PCO_2'i sabit tutmaktır. Alveolar PCO_2, mikst venöz kana göre sadece 6 mmHg daha düşük CO_2 seviyesine sahiptir. Alveolar-kapiller membran üzerindeki parsiyel PCO_2 basınç farkı, CO_2'in pasif difüzyonu için hayati öneme sahiptir.

Fiziksel egzersiz esnasında oluşan CO_2 arteriyollerin gevşemesine ve vazodilatasyona neden olur. Ek olarak metabolik CO_2 oksihemoglobinden oksijenin serbestleşmesini kolaylaştırır.



Şekil-9: Kanın CO_2 taşıma kapasitesi karbonik anhidraz enzimi ve hemoglobin konsantrasyonuna bağlıdır. CO_2 oluştuktan karbonik asit tarafından oluşturulan protonlar hemoglobin tarafından tamponlanır ve bikarbonat iyonun oluşmasını kolaylaştırır.

6. Solunumun Kontrolü

6.1. Periferik Kemoreseptörler

Beyin sapında bulunan santral medullar kemoreseptörler arteriyel PCO_2 seviyesine tepki gösterirler. Solunum kontrol nöronları aynı zamanda karotid/aortik cisimciklerinden de afferent sinyal alırlar. Karotid kemoreseptörlerin denervasyonu PO_2 ve pH değişikliklerine karşı ventilasyon regulasyonunun bozulmasına neden olurken, arteriyel PCO_2'ye karşı olan cevap %35 oranında azalır (12).

Duyusal kemoreseptörler karotid bifurkasyonun her iki yanında yer alırlar. Her karotid/aortik cisimcik iki tip hücre içerir. Tip 1 hücrler duyusal liflerden oluşur. Bu hücreler esas olarak dopamin içerirler. Hipoksi durumunda afferent liflerin uyarılması dopamin salınımına neden olur. Hipoksi, O_2 duyarlı potasyum kanallarını etkileyerek potasyum çıkışını engeller ve hücrelerin uyarılmasını sağlar.

Her karotid cisimciği 2 mg ağırlığındadır ve yüksek miktarda kan akımı alır. Metabolik ihtiyaçları çözünür oksijen ya da PO_2 ile karşılanır. Anemik hipoksi PO_2 seviyesini değiştirmediği için kemoreseptörler uyarılmaz, buna karşın yavaş akıma bağlı olarak ortaya çıkan hipoksi durumunda kemoreseptörlerin aktivasyonu gerçekleşir.

6.2. Santral Kemoreseptörler

Beyin sapında bulunan medullar kemoreseptörler arteriyel parsiyel CO_2 basıncına bağlı olarak değişen beyin omurilik sıvısında ve interstisyel sıvıdaki

hidrojen iyon konsantrasyonuna tepki verirler. Laktik ya da ketoasit gibi organik asitlere bağlı olarak gelişen pH değişiklikleri bu asitler kan beyin bariyerini geçemedikleri için santral kemoreseptörleri etkilemez. Santral kemoreseptörler hipoksiye tepki vermezler. Periferik ve santral kemoresptörlerin arteriyel PCO_2 seviyelerine cevap vermesi, CO_2'in alveolar ventilasyonun primer regulatörü olduğunu gösterir. Oksijene göre CO_2'in konsantrasyonları daha dar sınırlardadır. Bu nedenle PCO_2 seviyelerindeki küçük artış ve azalmalar solunumu önemli oranda etkiler.

Akciğerlerde bulunan duyusal reseptörler soluk alma paternini etkileyebilir. Vagus siniri trakeanın her iki tarafında paralel olarak uzanır. Akciğerde bulunan üç tip pulmoner reseptörden afferent uyarılar taşınır:

1- Yavaş adapte olan gerilim reseptörler
2- Hızlı adapte olan reseptörler
3- C lif reseptörleri (J reseptörler)

Gerilim ve hızlı adapte olan reseptörler sırası ile çapı geniş ve küçük olan miyelinli lifler tarafınadan innerve edilirler. C tip lifler ise yavaş ileten miyelinli olmayan liflerdir.

Akciğer gerilim refleksinin klasik örneği Hering-Breuer refleksidir ve inspirasyonun sonlandırılmasına ve tidal volümün sınırlandırılmasını sağlar. Ancak ritmik solunum bu vagal gerilim refleksine gerek duymaz. Hızlı adapte olan reseptörler mekanoreseptörlerdir, bu reseptörler amonyum ve sigara dumanı gibi irritasyon yaratan durumlardan da uyarıldığı için irritan reseptörler olarak da adlandırılırlar. Yenidoğanda ilk solunumun başlatılmasında görev alırlar. C liflerinin J reseptörleri pulmoner kapillerlere ve bronşiyal duvarlara yakındırlar. Bu reseptörler histamin, bradikinin ve prostaglandinler tarafından uyarılırlar.

KAYNAKLAR

1. Jardins TD. Cardiopulmonary Anatomy & Physiology. Essentials of Respiratory Care. 7th edition. Cengage 20 Channel Center Street Boston MA 02210 USA 75-143
2. Cheng HM, Jusof F. Defining Physiology: Principles, Themes, Concepts Cardiovascular, Respiratory and Renal Physiology. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018 63-124.
3. Levitzky MG. Pulmonary Physiology 8th edition. Mc Graw Hill Education. 2013, USA. Chapter 3.

4. Campbell M, Sapra .A. Physiology, Airflow Resistance. STATPEARLS.
5. West JB, Luks AM. West's Respiratory Physiology. The Essentials. 10th Edition. Wolters Kluwer. USA.
6. Lung Compliance. https://www.physio-pedia.com/Lung_Compliance. Son erişim tarihi: 09.07.2022
7. Lutfi MF. The physiological basis and clinical significance of lung volume measurements. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2017:12
8. Wagner PD. The Physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. European Respiratory Journal 2015 45: 227-243; DOI: 10.1183/09031936.00039214
9. Dunham-snary KJ, Wu D, Sykes EA, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. Chest. 2017 Jan;151(1):181-192. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.001. Epub 2016 Sep 16.
10. Widrich J, Shetty M. Physiology, Pulmonary Vascular Resistance. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.2021 Aug 19.
11. Collins JA, Rudenski A, Gibson J, et al. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin–oxygen dissociation curve. Breathe 2015 11: 194-201; DOI: 10.1183/20734735.001415
12. Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA. Central respiratory chemoreception. J Comp Neurol. 2010 Oct 1; 518(19): 3883–3906. doi: 10.1002/cne.22435

BÖLÜM 3

SOLUNUM SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

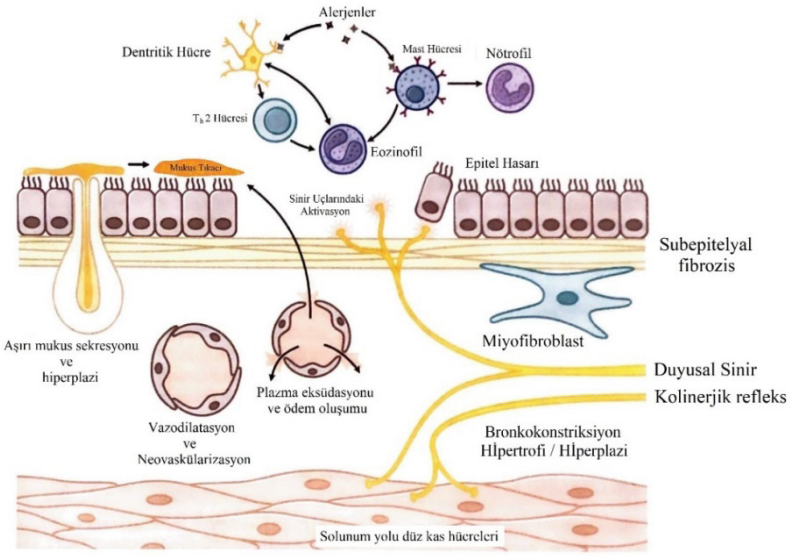
Sarper SAPCI, İpek ÇAKILKAYA

Solunum sistemi fizyolojisi ve farmakoterapisine ait olan bu bölümde; obstrüktif solunum yolu hastalıklarına ait medikal tedaviler, solunum yollarına ait düz kaslar üzerinde etkileri olan bronkodilatatörler, solunum sistemindeki inflamatuvar mekanizmaları baskılayan antiinflamatuvar ilaçlar, solunum merkezini uyarıcıları, mukolitikler, antitussifler ve pulmoner hipertansiyonun tedavisinde yer alan müstahzarlar anlatılacaktır (1).

1. Astmanın Fizyopatolojisi

Astma, solunum yoluna ait hava yollarının kronik inflamatuvar olaylar ile oluşan bir sonucudur. Bu inflamasyon, solunum yollarına ait dolaşımda bulunan mast hücrelerinin aktivasyonu, eozinofil infiltrasyonu ve T – Helper 2 hücreleri aracılığı ile oluşur. Astma fizyopatolojisinin merkezinde bulunan mast hücrelerinin, çevresel etkenler ile aktivasyonu ve sayıca artışı ile solunum yollarında histamin, lökotrien D_4 ve prostaglandin D_2 (PGD_2) gibi mediyatörlerin düzeylerinin yükselmesiyle bronkokonstriktör etki meydana gelir. Bronkokonstriksiyona ek olarak, inflamasyona bağlı oluşan mikrovasküler alana doğru plazma eksudasyonu da bu duruma eşlik eder. Astmanın semptomlarının ana nedeni bronş düz kaslarında oluşan kasılma sonucu oluşur. Bu nedenle astma tedavisinde bronkodilatatörlerin kullanımının, semptomların gerilemesinde önemli bir rolü vardır. Astmanın patofizyolojisinde bronş hiperreaktivasyonunun önemli bir rolü vardır. Astma her ne kadar çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmış olsa da sonradan latent hale geldiğinden dolayı inflamasyonun ana nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle astmanın küratif tedavisi bulunmamaktadır. Ek olarak astmanın patofizyolojisinde B lenfositler aracılığı ile IgE oluşumunu sağlayan ve T – Helper 2 hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyen, antijen sunan dentritik hücrelerinin de rolü olduğu

düşünülmektedir. Sonuç olarak kronik inflamasyona bağlı oluşan fibrozis ile solunum yoluna ait subepitalyel bölgede kolajen birikimi olması histopatolojik olarak astmanın en karakteristik özelliğidir ve bu durum solunum yollarında yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır (1-4). Şekil 1'de bu değişikliklere ait bulgular gösterilmektedir (5).



Şekil 1: Astmanın hücresel mekanizmaları

Açıklamalar: Çeşitli İnflamatuvar hücresel yapılar solunum yollarında birikir ve etkinleşir. Sonrasında inflamatuvar mediyatör salnımı meydana gelir. Bu mediyatörler yapısal hücrelerden de salınabilir. Bu durum da bronkokonstriksiyon, plazma eksüdasyonu ve ödem, vazodilatasyon, aşırı mukus sekresyonu ve duyusal sinir uçlarının aktivasyonuna neden olur. Kronik inflamasyon oluşumu ile de subepitelyal fibrozis, solunum yolu düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, neovaskülasrizasyon ve mukus sekresyonunda görevli hücrelerin hiperplazisi gibi durumlar meydana gelir.

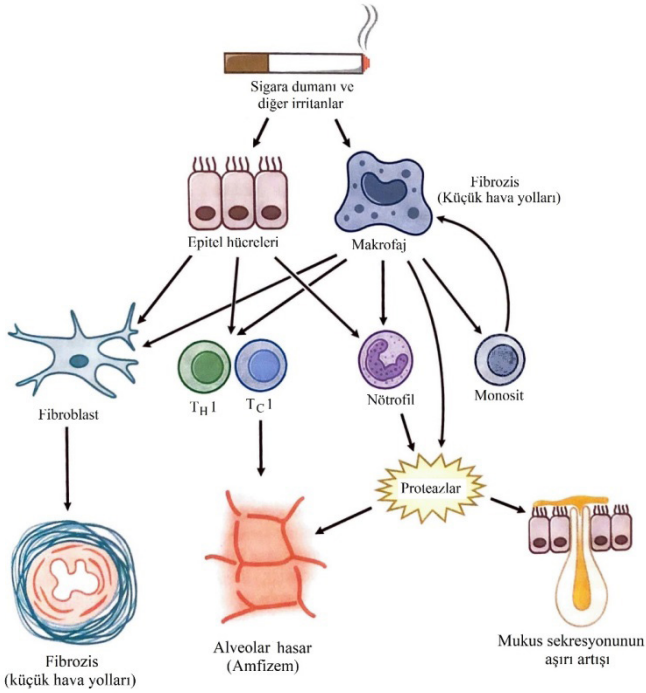
Kısaltmalar: T_h2: T Helper – 2 hücresi

2. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığının Fizyopatolojisi

Kronik obstriktif akciğer hastalığının (KOAH) fizyopatolojisindeki inflamatuvar süreç astmadan daha farklı şekilde gerçekleşmektedir. İnflamasyon özellikle

küçük hava yolları üzerinde etkili olurken; inflamasyonda görev alan hücreler çoğunlukla makrofaj, nötrofil ve sitotoksik T lenfositleri ($CD8^+$) olarak belirlenmiştir. İnflamatuvar süreç küçük hava yolları üzerinde oluştuğundan süreç progresif olarak devam eder. Böylelikle akciğer parankiminde kalıcı fibrozis, alveoler yapının bozulmasına bağlı amfizem meydana gelir. Sonuç olarak ekspiratuvar fonksiyon kaybına bağlı olarak dispne ve efor kapasitesinin azalmasına neden olur.

Bronkodilatatörlerin kullanımı ile solunum yoluna ait hava tuzaklanmasının önüne geçilmesi KOAH tedavisinin ana modalitesini oluşturur. KOAH'taki patofizyoloji astmaya göre progresiftir ve inflamatuvar süreç astmaya göre kortikosteroidler ile geri döndürülemez. Bu nedenle solunum yollarında oluşan fibrozise bağlı hastalığın kliniği astmaya göre daha şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır (1, 3, 6, 7). Şekil 2'de KOAH'a bağlı oluşmuş hücresel mekanizmalar gösterilmektedir (5).



Şekil 2: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığındaki Hücresel Mekanizmalar

Açıklamalar: Sigara dumanı ve diğer irritanlar akciğer epitelini ve makrofajları aktive ederek monosit, T lenfositler ve nötrofil gibi inflamatuvar hücreleri

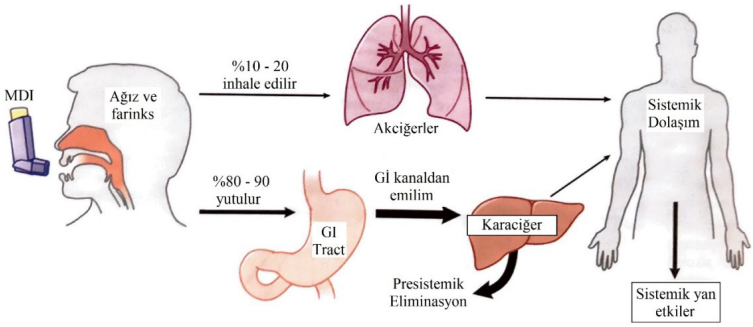
bölgeye çekerek mediyatör salınımına neden olur. Salınan bu fibrojenik faktörler küçük hava yollarında fibrozise neden olmaktadır. Proteazların salınımı ile de diffüz alveolar hasarlanma sonucu ise mukus sekresyonu artışı, kronik bronşit oluşumu, amfizem ve KOAH kliniği ortaya çıkar.

Kısaltmalar: TH1: T Helper – 1 hücresi, TC1: Sitotoksik T lenfositleri

3. Pulmoner Sisteme Yönelik Medikal Tedavi Metotları

3.1. İnhaler İlaç Uygulama

Hava yollarına yönelik tedavi metotları arasında doğrudan etkisi bulunan birçok ilaç için en çok tercih edilen metot inhalasyon yolunun kullanılmasıdır. Bu sayede sistemik doz düzeyinden çok daha az miktarda ilaç kullanılarak, yan etkiler açısından daha az risk taşıyan bu uygulama metodu en çok tercih edilen uygulama haline gelmiştir. Bu durum özellikle kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarında sistemik yan etkiler açısından avantaj sağlar. Ek olarak ilaç verilişi ve etki başlangıcı açısından uygulama olarak en hızlı metotlardan biri olan inhalasyon yolu oral kullanıma göre daha avantajlı bir uygulama olarak ön plana çıkar (8). İnhalasyon ile kullanılan ilaçların dağılım şekli, Şekil 3'teki gibidir (5).



Şekil 3: İnhale Edilen İlaçların Dağılımı

Açıklamalar: İnhalasyon tekniği ile kullanılan ilaçlar akciğerlere doğrudan erişir ancak; bir kısmı solunum yollarında kalmaktadır. Akciğerler ile orofarinks arasındaki dağılım genellikle parçacık büyüklüğüne ve ilaç uygulama yöntemine bağlıdır. Bu nedenle ilacın çoğu yutulacak ve gastrointestinal sistem üzerinden presistemik eliminasyona uğradıktan sonra sistemik dolaşıma geçecektir. Ek

olarak ilacın bir kısmı da akciğerler tarafından sistemik dolaşıma aktarılır. Bu nedenle büyük hacimli ilaç uygulamalarında ara hazne kullanımı, çöken ilaç miktarını düşürerek sistemik dolaşıma aktarılan ilaç miktarını azaltmış olur ve sistemik yan etkilerin sınırlandırılmasında önemli rol oynar.

Kısaltmalar: MDI: A metered – dose inhaler (Ölçülü – doz inhaler)

3.1.1. Partikül Boyutu

Partikül boyutu seçimindeki en önemli etken solunum yolunda ilacın hangi bölgede toplanacağının belirlenmesidir. Bir ilacın solunum yolunda iyi bir biyoyararlanıma sahip olabilmesi için boyutunun 2-5 µm olması önerilir. Bu boyuttan büyük parçacıklar solunum yollarında daha üst bölgelerde kalırken; daha küçük parçacıklar ise ekspiryum ile geri atılabilir. Şiddetli astma ataklarında ve/veya kliniği ilerlemiş KOAH hastalarında küçük hava yollarına erişim için özelleşmiş inhaler gazlar ile yaklaşık olarak 1 µm boyutundaki parçacıklar da geliştirilmiştir (9).

3.1.2. Farmakokinetik

Ölçülü – doz inhalerler ile uygulanan ilacın yaklaşık %10 – 20'lik bölümü alt hava yollarına iletilir. Hedef bölgeye ulaşan etken madde hava yolu lümeni tarafından emilir ve bulunduğu bölgede hücresel düzeyde doğrudan etkisini gösterir. Ek olarak, inhaler yol ile kullanılan ilaç bulunduğu bronşun dolaşım sistemi üzerinden diğer komşu bronşiyal yapılara da etki eder. Yüksek molekül ağırlığına sahip ilaçlar, bronşiyal sistemde daha uzun süre kalarak etkisini daha uzun süre gösterebilirken; daha düşük molekül ağırlığına sahip ilaçlar, pulmoner sistemde daha geniş alveolar yüzey alanına dağılım gösterebileceğinden emilimini arttırabilir; dolayısıyla büyük molekül ağırlıklı ilaçlara göre daha fazla sistemik yan etkiye neden olabilir (5).

3.1.3.İlaç Uygulama Cihazları

Ölçülü – Doz İnhalerler: İlaç önceden itici gaz ile doldurulmuş metal bir aplikatör yardımıyla itilerek uygulanır. İtici gaz olarak hidrofloroalkan (HFA) kullanılır. En kullanışlı, portabl ilaç uygulama metotlarındandır. Tek bir kutu ile ortalama 400 doza kadar uygulama yapılabilen formları mevcuttur.

Ara Hazneler: Bu uygulamada, ilacın inhalasyon anındaki hızı azaltılarak itici gazın ortamdan uzaklaşması kolaylaştırılarak, parçacık boyutu küçültülerek, orofarengeal bölgede kalan rezidü ilaç miktarı azaltılır ve bu sayede hava yoluna

ulaşan partikül sayısı arttırılmış olur. Bu uygulama ile inhaler kortikosteroidlerin (ICS) orofarinkste birikimi önlenerek olası sistemik yan etkilerden korunma sağlanır. Bu sayede ilacın kullanımının zor olduğu çocuk ve yaşlı hastalarda avantaj sağlanır.

- **Kuru Toz İnhalerler:** Bu uygulamada, inhalasyon sırasında oluşan türbülan akımla dağılan ince toz şeklinde uygulanan ilaçlar tercih edilir. Bu uygulama, 7 yaşının altındaki hastalarda kullanım zorluğundan dolayı pek tercih edilmez. Peptit yapıya sahip insülin vb. gibi ilaçların solunum yolu ile kullanılmasında en sık tercih edilen yöntemdir (5, 10, 11).
- **Nebülizatör:** Bu uygulama metoduna sahip olan 2 tip nebülizatör bulunur. Jet nebülizatörler, hava ve/veya oksijen akımı ile çalışırken; ultrasonik nebülizatörler ise hava kullanımına gerek duymaksızın piezoelektrik kristal yardımıyla çalışır. Bu sistem ile tidal volümdeki hava akışı kullanıldığından daha kısa sürede çok daha yüksek dozlarda ilaç iletimi mümkün hale gelir. Bu nedenle daha çok akut astma ve şiddetli KOAH ataklarının tedavisinde kullanılır. İnhaler ilaç uygulamasının daha zor olduğu küçük çocuklarda avantajlı bir uygulama metodudur.
- **Oral Yol ile İlaç Uygulama:** İnhaler metot ile kıyaslandığında biyoyararlanım açısından aynı etkinin alınabilmesi için inhalasyon dozundan ortalama 20 kat daha fazla ilaç kullanımı gerektirir. Bu nedenle sistemik yan etkilerin daha sık görüldüğü bir uygulama biçimidir. Bu nedenle inhaler yolun kullanılamayacağı hasta tiplerinde kullanılması önerilir. Teofilin ve bazı kortikosteroidlerin, bazı akciğer parankimal hastalıklarındaki kullanımında oral uygulama metodu gerekebilir.
- **Parenteral Yol ile İlaç Uygulama:** İntravenöz yol, gastrointestinal yol ile oral biyoyarlanımın düşük olacağı ve/veya oral alımın sağlanamadığı ağır kliniğe sahip hastalarda tercih edilmelidir. Kullanılan ilaçların sistemik etkilerinin yüksek olacağından dolayı yan etki görülme riski daha sıktır (5).

4. Bronkodilatatörler

Bronkodilatatörler bronş düz kasları üzerinde gevşetici etki göstererek astma kliniğinde hava yolu darlığına bağlı oluşan semptomların hızlı bir şekilde giderilmesini sağlarlar ve bronşların tekrar daralmasını belirli bir süre boyunca önleyerek bronş açıklığının korunmasına yardımcı olurlar. Günlük pratikte bronkodilatatörler 3 ana gruba ayrılmıştır.

- β_2 Adrenerjik Agonistler (Sempatomimetikler)
- Teofilin (Metilksantinler)
- Antikolinerjik İlaçlar (Muskarinik reseptör antagonistleri)

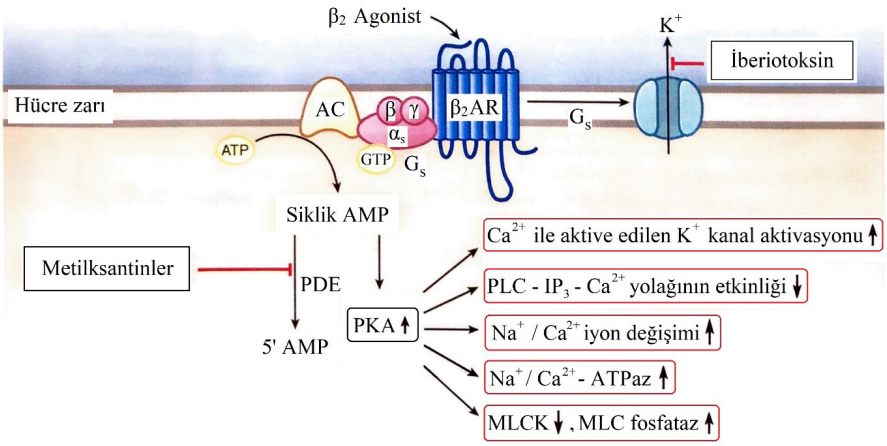
Kromalin sodyum, bronkokonstriksiyonu önler ancak; bronş kasları üzerinde doğrudan dilatatör etkisi bulunmamaktadır. Lökotrien reseptör antagonistlerinin ise çok az miktarda bronkodilatatör etkisi bulunmaktadır ancak esas etkisi bronkokonstriksiyonu önlemektir. ICS'ler ise bronkokonstriksiyonu kademeli olarak düzeltseler de bronş düz kasları üzerinde doğrudan etkileri bulunmadığından bronkodilatatör grupta kabul edilmemektedirler (5).

4.1. B2 Adrenerjik Agonistler

İnhaler β_2 adrenerjik agonistler, en az yan etkiye sahiptir ve doğru uygulamada en potent etkiye sahip bronkodilatatör tedavi seçeneğidir (12, 13).

4.1.1. Etki Mekanizması

Bronş düz kasındaki β_2 reseptörlerinin uyarılması sonucu G_s – adilat siklaz – cAMP – PKA sinyal yolağının aktivasyonu ile başlayan fosforilasyon mekanizmasıyla bronkodilatasyon meydana gelir. Sonuç olarak bronkokonstriksiyona neden olan Ca^{+2} ile uyarılmış bronş düz kası üzerindeki konstriktif etki inhibe edilmiş olur. Şekil 4'te bahsedilen mekanizma açıklanmaktadır (5).



Şekil 4: β2 agonistlerin solunum sistemi üzerindeki bronkodilatatör oluşturan moleküler etkileri

Açıklamalar: [Ca^{+2}]'dek- artmış olmasıyla MLCK aktive edilir ve kasılma oluşur. Bu sayede miyozin hafif zincirlerinin fosforilasyonu arttırılmış olur ve aktin ve miyozin bantlarının kontraktil açıdan etkileşimi artmış olur. β_2 reseptörlerinin uyarılmasıyla cAMP – PKA yolu aktifleşir ve Ca^{+2} düzeyi azalarak MLCK aktivasyonu azaltılır ve hafif zincir defosforilasyonunun da gerçekleşmesi ile kontraktil süreç geriye döner. Ek olarak PKA, bazı substratları fosforile ederek Ca^{+2} ile uyarılan K^+ kanallarının açılmasını sağlar ve hiperpolarizasyon kolaylaşır ve bu sayede PI hidrolizi azaltılır, Na^+ / Ca^{2+} iyon değişimi arttırılır, Na^+ / Ca^{2+} - ATPaz aktivitesi arttırılır. Sonuç olarak MLCK aktivitesi azalır ve MLC fosfataz aktivitesi arttırılmış olur. β_2 reseptörleri G_s üzerinden K_{Ca}'ya da kenetli halde bulunabilir.

Kısaltmalar: MLCK: Miyozin hafif zincir kinaz, cAMP: siklik adenozin monofosfat, PKA: Protein kinaz A, PI: fosfoinozitid, ATPaz: Adenozin trifosfataz, MLC: Myosine light chain (miyozin hafif zincir), PDE: Fosfodiesteraz

β_2 agonist ilaçların bronş düz kası üzerinde doğrudan etkisinin yanı sıra antiinflamatuvar etkileri de bulunmaktadır. Bu durum dolaylı yoldan da β_2 agonistlerin bronkodilatatör etkiye sahip olmasını sağlar. Bu etki mekanizması aşağıda açıklanan 4 şekilde gerçekleşmektedir:

- Akciğer parankiminde bulunan mast hücrelerinin mediyatör salınımının baskılanması
- Mikrovasküler alana stazın önlenmesiyle bronş ödeminin önlenmesi
- Bronş epitelindeki mukosiliyer aktivitenin artmasının sağlanması
- Solunum sistemindeki kolinerjik sinirlerin presinaptik β_2 reseptör yolağında asetilkolin salınımının önlenmesi

Yukarıda açıklanan mekanizmalara rağmen, β_2 agonistlerin, astmaya bağlı kronik inflamasyonda etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Bu durum β_2 agonistlerin etkisine hızla tolerans gelişmesine bağlanmaktadır. Bu nedenle astmaya bağlı kronik inflamasyonda, kortikosteroid tedavisinin rolü daha ön plana çıkmaktadır (5, 14).

4.1.2. Medikal Açıdan Klinik Kullanım

4.1.2.1. Kısa Etkili β2 Agonistler

İnhaler kısa etkili β_2 agonistler, astma tedavisinde en çok kullanılan ve en potent etkiye sahip bronkodilatatör ajanlardır. Astma ataklarına neden olan ağır egzersiz, soğuk hava maruziyeti ve irritanlara karşı korunmaya yönelik de

kullanımları bulunmaktadır. Oral uygulamaya nazaran, sistemik yan etkilerinin çok az oluşu nedeniyle astma tedavisinde üstünlüğü bulunmaktadır. Etkilerine hızlı tolerans geliştiğinden yalnızca lüzum halinde kullanılmalıdırlar. Düzenli kullanımı önerilmez, aksi takdirde antiinflamatuvar etki için daha yüksek dozlarda kortikosteroid kullanımına ihtiyaç duyulur.

Yavaş salınımlı β_2 agonistler, nokturnal astmada etkilidirler ancak; bu ajanların yan etki gösterme riski daha yüksektir. Günlük rutinde kullanılan tüm kısa etkili β_2 agonistler inhaler ve oral formda bulunmaktadır. Ortalama etki süreleri de 3 – 4 saat arasında olup yan etki profilleri birbirine benzemektedir. Klinikte en çok kullanılan β_2 agonistler, salbutamol, terbutalin, levalbuterol, metaproterenol, fenoterol, tulobuterol, pirbuterol ve rimiteroldur (5).

Metaproterenol: Metaproterenol, yapısal olarak terbutalin ve fenoterol'a benzer ve fenil halkasının 3. ve 5. pozisyonlarında hidroksil grubu içeren rezorsinol grubuna dahildir. Bu nedenle metaproterenol COMT ile metilasyona dirençlidir. İtrahı genellikle glukuronik asit konjugatları ile olmaktadır. Metaproterenol, β_2 selektif ilaç grubunda olmasına rağmen terbutalin ve alburterole göre reseptör spesifitesi daha düşüktür. Bu nedenle kardiyak yan etki potansiyeli daha yüksektir. Etkileri inhalasyondan sonra 1 – 2 dk içerisinde başlar ve birkaç saat sürer. Oral yol ile uygulandığında ise etkisi daha geç başlar ancak; etki süresi 3 – 4 saat sürer. Yan etkileri kısa, orta ve uzun etkili sempatomimetiklere benzemektedir.

Albuterol: Albuterol, farmakolojik özellik bakımından ve klinik kullanım açısından terbutaline benzeyen selektif β_2 agonisttir. Bronkospazm tedavisinde, inhaler ve oral kullanım metotları mevcuttur. İnhaler metotla uygulandığında 15 dk içerisinde bronkodilatasyon sağlar ve etki süresi 3 – 4 saat sürer. Kardiyak yan etkileri isoproterenole göre oldukça azdır. Oral kullanımda preterm eylem tehdidinde kullanılabilir. Çok nadir de olsa bazı hastalarda santral sinir sistemi ve solunum sistemi üzerinde yan etkiler gözlendiği bildirilmiştir.

Levalbuterol: Albuterolün R – enantiyomeridir. Astma ve KOAH tedavisinde kullanılır. β_2 selektif olan bu ilacın etkileri klasik β_2 agonistlere benzemektedir. Farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan albuterole benzer.

Pirbuterol: β_2 selektif bir agonisttir. İnhaler olarak kullanılır ve etki süresi ortalama 4 – 6 saat arasındadır.

Terbutalin: Terbutalin β_2 selektif bir bronkodilatatördür. Yapısında bir tane rezorsinol halkası içerir. Bu nednele COMT tarafından metilasyona uğramaz. Oral, subkutanöz ve inhaler olarak kullanılabilir. Etkisi inhaler ve subkutanöz uygulamadan sonra hemen başlar. Etki süresi ortalama 3 – 6 saattir. Oral uygulamada etki başlangıcı 1 – 2 saati bulabilir. KOAH ve astma

tedavisinde uzun süreli tedavide tercih edilebilir. Ek olarak status astmatikusun acil tedavisinde IV olarak uygulanabilen formu da mevcuttur.

İsoetharin: β_2 selektif özelliği diğer preparatlara göre daha düşüktür. MOA tarafından metabolize edilmeye karşı dirençli olmasına karşın COMT tarafından metabolize edilebilir. Akut astma ve KOAH alevlenmelerinde inhaler olarak kullanılabilir.

Bitolterol: Üzerindeki katekol parçasının hidroksil gruplarının esterifikasyon ile korunduğu bu ilaç β_2 agonist sınıfında yer alır. Akciğer ve diğer dokulardaki esterazlar sayesinde aktif formuna dönüştürülen bir ön ilaçtır. Etkin metabolitleri kolterol ve terbütilnoradrenalindir. Etki süresi inhalasyon dan sonra ortalama 3 – 6 saat sürer. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) artık kullanılmamaktadır.

Fenoterol: Selektif β_2 agonisttir. Etkisi inhaler kullanım sonrası çok hızlı başlar ve ortalama 4 – 6 saat sürer. Kesin olmayan verilere göre kullanım sonrası astmaya bağlı ölüm oranlarında artış bulunması dolayısıyla piyasadan toplatılmıştır (5, 15, 16).

Prokaterol: Selektif β_2 agonist sınıfındadır. İnhaler uygulama sonrası etkisi çok hızlı başlar ve ortalama 5 saat sürer. ABD'de kullanılmamaktadır (5).

4.1.2.2. Uzun Etkili İnhale β2 Agonistler (LABA: Long – acting inhaled β2 agonists)

Bu ilaçlar 12 saat ve üzerinde etki süresine sahip olup, kısa etkili β_2 agonistlere göre düzenli kullanımda daha etkili astma kontrolü sağlarlar. Günde 2 kez kullanımları etkili bir astma kontrolü sağlamak için genellikle yeterli gelir. Klinikte en çok kullanılan uzun etkili inhale β_2 agonistler, salmeterol, formoterol, arformoterol'dür. KOAH tedavisinde dahi ruhsat almış olan indakaterol ise ultra uzun etkili inhale β_2 agonist olup en uzun etkili ilaçtır (12, 17-19).

Salmeterol: Salmeterol oldukça uzun etki süresine sahip olan selektif bir β_2 agonist ilaçtır. Etki süresi ortalama olarak 12 saatin üzerindedir. Albuterole kıyasla reseptör seçiciliği en az 50 kat daha yüksektir. KOAH hastalarında semptomatik iyileşme, akciğer fonksiyonlarının düzelmesi ve hayat kalitesinin iyileşmesini sağlar. İnhale ipratropium veya oral teofilin ile birlikte kombine edildiğinde aditif etkiler gösterir. Salmeterol karaciğerde CYP3A4 tarafından metabolize edilerek α – hidroksi – salmeterole dönüştürülür. İnhaler şeklinin etkisi yavaş başladığından akut bronkospazm ataklarında tek başına kullanımı tavsiye edilmez. Genellikle iyi tolere edilir. Günde 2 uygulamadan fazla kullanılmaması önerilir. Günde 2 uygulamaya rağmen ani alevlenmeler oluşuyorsa tedaviye daha kısa etkili bir β_2 agonist eklenmesi önerilir (17, 18).

Formeterol: Uzun etkili bir β_2 selektif reseptör agonistidir. Bronkodilatasyon etkisi inhaler kullanımdan sonra birkaç dk içerisinde başlar ve ortalama 12 saat sürer. Lipofilik özelliği oldukça yüksektir ve β_2 reseptörlerine oldukça yüksek afiniteye sahiptir. Diğer β_2 agonistlere göre üstünlüğü etki süresinin uzun olmasıdır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administiration-FDA) tarafından, astmada izlenen bronkospazmın tedavisinde, egzersize bağlı oluşan bronkospazmın proflaksisinde ve KOAH tedavisinde ruhsatlanmıştır. Kısa etkili β_2 agonistler, kortikoteroidler ve teofilin ile kombine edilebilir (20, 21).

Arformeterol: Arformeterol, formoterol'ün (R,R) enantiyomeridir. Etki potensi formeterol'ün 2 katı olup uzun etkili selektif β_2 agonist sınıfındandır. Amfizem, KOAH'ın uzun dönem tedavisi ve kronik bronşitte kullanılır. Sistemik dolaşıma akciğerler üzerinden geçer ve kandaki konsantrasyon düzeyi 15 – 60 dk içerisinde pik yapar. Plazma proteinlerine bağlanma oranı ortalama %52 – 65 aralığındadır. Karaciğerde CYP2D6 ve CYP2C19 ile metabolize edilir. Genel olarak CYP enzimleri üzerinde hiçbir etkisi yoktur (18, 22-24).

İndakaterol: İndakaterol ultra uzun etkili β adrenerjik agonist sınıfında olup etki süresi en uzun β_2 agonist ilaçtır. KOAH tedavisine yönelik onay almıştır. Yüksek intriksik etkiye sahiptir. Etki başlangıcı hızlı ve güçlü olup iyi tolerasyona sahiptir. Astma tedavisinde kullanılmaz (13, 23).

Karmeterol: Ultra uzun etkili β_2 agonistlerdendir. ABD'de halen üzerindeki çalışmalar devam etmektedir(13, 23).

Ritodrine: Ritodrine, uterusu gevşetmek için geliştirilmiş olan bir β_2 selektif agonisttir. Farmakolojik açıdan diğer uzun etkili β_2 agonistlere benzemektedir. Farmakokinetik açıdan karmaşık bir molekül olan ritodrinenin gebeler üzerindeki etkisi henüz tam anlaşılamamıştır. Tokolitik olarak IV yol ile kullanılabilir. Buna rağmen perinatal mortalite üzerine klinik açıdan önemli bir katkısı bulunmayabilir ve maternal morbidite artışına neden olabilir. ABD'de mevcut değildir.

LABA'lar KOAH'ta tek başına veya ICS ve antikolinerjikler ile kombine olarak kullanılabilir. LABA kullanımı hem ekspiryum güçlüğünü önler hem de yeni atak gelişimini önleyerek semptomların gerilemesinde önemli rol oynar ve efor kapasitesini arttırmaya yardımcı olur. LABA'lar kronik inflamasyon üzerinde belirgin etkiye sahip olmadıkları için astma tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır. Bu nedenle ICS'ler ile birlikte kullanılmaları önerilir. Bu sayede ICS'lerin astma tedavisindeki dozu azaltılmış olur. Böylece daha düşük dozlarda ilaç kullanımı ve daha az yan etki riski ile daha etkili bir astma kontrolü sağlanmış olur. Ek olarak salmeterol ve formeterolün etkisine tolerans geliştiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ancak; klinik kullanımda bu durumun önemi halen tartışmalıdır (5).

4.2. Kombine İnhalerler

LABA ve kortikosteroid içeren kombine inhalerler astma ve KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kombinasyon olarak; flutikazon & salmeterol, budesonid & formeterol örnek verilebilir. Bu kombinasyon ile sinerjistik etki elde edilirken, ilaç kullanımı da kolaylaştırılmış olur. Kombine inhalerler, KOAH tedavisinde, tek başına kullanılan LABA veya ICS tedavisine göre daha etkili bulunmuştur (25).

Kombine inhalerlerin yan etkileri doz bağımlıdır. Bu etkiler genellikle sistemik dolaşıma geçen ilacın β reseptörlerine etkisi üzerinden oluşur. İnhaler kullanımda bu etki pek beklenmez ancak; oral veya IV kullanımda yan etki oluşumu yüksek doz ilaç uygulamasında yaygın olarak izlenir. Kısa etkili inhale β_2 agonist gereksiniminin haftada 3 uygulamadan fazla olması durumunda yan etkilerin azalması açısından tedavide ICS'ler kombine edilmesi önerilir. LABA kullanımında ise ICS ile kombinasyon seçilen tüm preparatlar için önerilir. LABA'ların aşırı kullanımına karşı tolerans geliştiğine yönelik endişeler bulunsa da KOAH hastalarında bu etki daha az klinik önem arz ettiğinden, aşırı kullanıma bağlı tolerans endişesi daha azdır (25, 26).

β_2 agonistlerin yan etkileri genel olarak aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- İskelet kaslarında tremor gelişmesi (β_2 reseptör aracılı doğrudan etki)
- Taşikardi / Taşiaritmi (Atriyumdaki β_2 reseptörlerine doğrudan etki, β_2 reseptör aracılı vazodilatasyona bağlı refleks taşikardi)
- Hipopotasemi (β_2 reseptör aracılı K^+ iyonunun çizgili kas hücrelerine transportunun artması)
- Huzursuzluk, ajitasyon
- Hipoksi (Pulmoner kan akımında hipoksiye bağlı oluşan vazokonstriksiyonun düzelmesine bağlı ventilasyon perfüzyon bozukluğu gelişmesi)
- Metabolik açıdan serbest yağ asidi, glukoz, laktat, pirüvat ve insülin düzeylerinin artması

4.3. Metilksantinler

Metilksantin grubunda yer alan teofilin ekonomik açıdan ucuz bir tedavi ajanı olduğundan gelişmekte olan ülkelerde halen kullanılmaktadır. Teofilinin yan etkilerinin sık oluşu ve bronkodilatatör ve antiinflamatuvar etkilerinin diğer tedavi metotlarına göre görece olarak daha az oluşu kullanımını azaltmıştır. Şiddetli astma ve KOAH ataklarında yararı olduğu bilinen teofilin günümüzde halen kullanılmaktadır (27).

4.3.1. Etki Mekanizması

Teofiline ait etki mekanizması halen net olarak bilinmemektedir. Etki mekanizmalarına yönelik görüşler aşağıda listelenmiştir (28-36):

- Teofilin, fosfodiesteraz (PDE) inhibitörüdür. Bronkodilatatör etkiden, PDE inhibisyonuna bağlı cAMP ve cGMP artışının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bronş düz kasların üzerinde oluşan bu etkinin de PDE3 – 4 – 5'e bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Terapötik dozlarda uygulanan teofilin, adenozin reseptörleri üzerinde antagonistik etki gösterir. Bu da solunum yollarında bulunan histamin ve lökotrien salımını üzerinde antagonizma oluşturarak bronkokonstriksiyon üzerinde inhibisyon oluşmasını sağlar.
- A_1 reseptörleri üzerinde antagonistik etkisi bulunan teofilin, kardiyak aritmilere ve nöbet oluşumuna neden olabilir.
- Teofilin, antiinflamatuvar etki gücü yüksek olan IL-10'un salınımını arttırır. Bu etkisinin PDE inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Pro – inflamatuvar transkripsiyon faktörü olan NF–κB'nin, teofilin etkisiyle hücre çekirdeğine doğru yer değiştirmesi önlenerek inflamatuvar genlerin ekspresyonu önlenir. Bu mekanizmanın PDE inhibisyonu ile oluştuğu düşünülmektedir.
- Granülosit hücrelerinden olan eozinofil ve nötrofillerin apopitozisini uyaran teofilinin bu etkisinin adenozin A_{2a} reseptörlerini antagonize etmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Ek olarak, T lenfositlerinde oluşan apopitozisin de PDE inhibisyonu aracılığıyla oluştuğu düşünülmektedir.
- Histon deasetilaz – 2'nin teofilin ile aktivasyonunun arttırılmasıyla kortikosteroidlerin inflamasyonu baskılayıcı etkileri arttırılmış olur. Bu mekanizmanın temelinde de oksidatif strese bağlı aktifleştirilen PI3 – Kinaz – δ'nın inhibisyonu olduğu düşünülmektedir.

4.3.2. Bronkodilatasyon Dışındaki Etkiler

Teofilin'in astma tedavisinde inflamasyonu baskılayıcı etkisinin olduğuna yönelik veriler giderek artmaktadır. Teofilin, geç oluşan alerjik yanıttan sorumlu olan eozinofil ve $CD4^+$ infiltrasyonunun azalmasını sağlar. Aynı zamanda teofilin, solunum yolundaki sekresyonların içerisinde bulunan nötrofil sayısını, kemotaksisini ve IL – 8 derişimini de azaltır. KOAH'ı bulunan hastalarda teofilin tedavisinin bırakılması hastalık seyrinde kötü yönde gidişata neden olur. Dolayısıyla KOAH'lı hastalarda teofilin kullanıldığında kortikosteroidlere

olan dirençte azalma izlenmesi beklenir ve hastalığın klinik seyrinde iyi yönde gelişme beklenir (31, 37-40).

4.3.3. Farmakokinetik ve Metabolizma

Teofilin'in terapötik doz ayarlaması ortalama olarak 5-15mg/L olarak kabul edilir. Bu doz aralığında kullanılan teofilin bronkodilatasyon etkisine ek olarak antiinflamatuvar etki de gösterir. Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma noktasında teofilinin klerensindeki farklılıklar hastadan hastaya göre değiştiğinden kullanılması gereken dozlar da farklılık göstermektedir. Bunun nedeni teofilinin presistemik eliminasyonunun kişiden kişiye göre değişmesinden dolayı gerçekleşir. Teofilin, karaciğerde CYP1A2 tarafından metabolize edilmektedir. Teofilinin vücuttaki metabolizması ve eliminasyonu çeşitli faktörlerden etkilenir. Bu nedenle doz ayarlaması dikkatle yapılmalıdır. Teofilin, dolaşımda kararlı durum konsantrasyonuna eriştiğinde son doz uygulamasından 4 saat sonra kandaki düzeyi ölçülmelidir (41). Teofilinin klerensini etkileyen durumlar aşağıdaki gibi özetlenmiştir (5);

- Klerensi arttıran durumlar
  - İlaç etkileşimleri (Barbitüratlar, rifampisin, etanol)
  - Sigara kullanımı
  - Alevde, kömürde, ızgarada pişirilen yemekleri tüketmek
  - Genç yaş
  - Protein ağırlıklı beslenme, karbonhidratın az tüketimi
- Klerensi azaltan durumlar
  - İlaç etkileşimleri (Siprofloksasin, eritromisin, allopurinol, simetidin)
  - Karaciğer hastalıkları
  - Konjestif kalp yetmezliği
  - Pnömoni
  - Viral enfkesiyonlar
  - Aşı
  - Karbonhidrat ağırlıklı beslenme
  - İleri yaş

4.3.4. Teofilin Uygulama Metotları

Ağır astma ataklarının akut tedavisinde IV yol ile aminofilin kullanılabilir. Önerilen tedavi dozu 30 dk içerisinde 6 mg/kg'dır; idame aşamasında ise 0,5 mg/kg/saat şeklinde kullanılması önerilir. Hastanın mevcut tedavisinde teofilin zaten mevcutsa veya klerensi azaltan komorbid durumu bulunuyorsa, kullanılacak teofilin dozu yarı yarıya azaltılmalıdır ve ilaç kan düzeyi yakın takip edilmelidir. Hızlı etkili hızlı salınımlı oral teofilin preparatlarının kan düzeyleri çok değişken olabildiğinden tedavide önerilmezler. Uzun etkili yavaş salınımlı aminofilin ve teofilinin ise kararlı durum konsantrasyonuna erişim süresi ortalama 12 – 24 saat aralığındadır. Sürekli kullanımda günde 2 kez 8mg/kg uygulanması önerilir (5).

4.3.5. Klinik Kullanımı

Akut astması bulunan hastalarda IV aminofilin, β_2 agonistlerin inhaler kullanımından daha az etkilidir. Bu nedenle β_2 agonistlere yanıt vermeyen veya β_2 agonistlere intoleransı bulunan hastalarda tercih edilmelidir. Astması kontrol altına alınamayan hastaların tedavisine teofilin eklenmesiyle kullanılan ICS dozunun arttırılmasına gerek kalmadan daha iyi kontrol sağlanabilir. Benzer durum KOAH tedavisinde de geçerlidir. Tedaviye teofilin eklenmesiyle tedavi maliyetleri de belirgin olarak düşürülebilir (41-47).

4.3.6. Yan Etkiler

Teofilin'in kan düzeyi 15 mg/L'nin üzerine ulaştığında istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, bulantı ve kusma, karın ağrısı ve huzursuzluktur. Midede asit salınımını arttırarak mide ağrısına neden olabilir. Diüretik etkisi de bulunmaktadır. Okul dönemindeki bireylerde davranış bozukluğu ve öğrenme güçlüğüne neden olabilir. Daha yüksek dozlarda aritmi ve epileptik nöbetlere neden olabilir. Bu nedenle teofilinin kan konsantrasyonunu 5 – 15 mg/L'de tutmak yan etkileri büyük ölçüde önler (5).

4.4. Muskarinik Kolinerjik Antagonistler

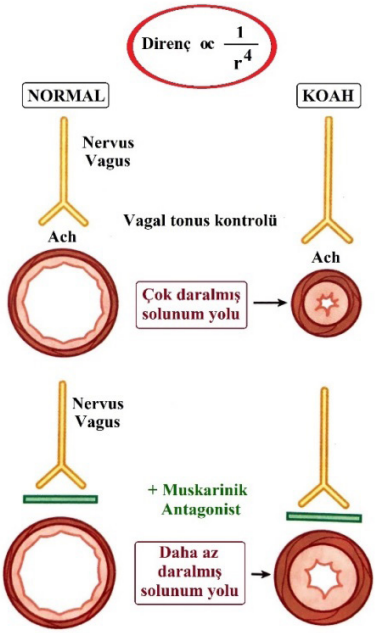
4.4.1. Etki Mekanizmaları

Bu müstahzarlar, bronş düz kası üzerinde bulunan ve asetilkolin (Ach) ile uyarılan $M_3 – G_q – PLC – IP_3 – Ca^{+2}$ sinyal yolağı üzerinde yarışmalı olarak antagonizma ile bronkokonstriksiyonu baskılar. Bu sayede parasempatik sistemin bronş

üzerindeki etkileri kontrol altına alınmış olur. Ach, solunum sistemi üzerinde aynı zamanda trakeobronşiyal sekresyonları ve karotis ve aort üzerinde bulunan kemoreseptörlerin fonksiyonlarının düzenlenmesi üzerinde de etkilidir. Ek olarak astma ve KOAH fizyopatolojisinde yer alan $G\alpha_q$ ve rho gibi inflamatuvar mediyatörler de muskarinik reseptörleri uyararak bronş inflamasyonuna neden olabildiğinden, bu reseptörlerin antagonize edilmesi bronkokonstriksiyonun önlenmesinde önemli bir basamak olmaktadır (48, 49).

4.4.2. Klinik Kullanım

Astma tedavisinde kullanılan antikolinerjik ilaçlar, bronkodilatasyon açısından β_2 agonistlere göre daha zayıf etkiye sahiptir ve astma profilaksisinde daha az koruma oranına sahiptir. Bu nedenle bu ilaçlar günümüzde genellikle LABA ile kontrol altına alınmakta zorlanılan astma hastalarında tercih edilir. KOAH tedavisinde ise antikolinerjik ilaçlar hastanın klinik durumuna göre β_2 agonistlerden daha da etkili olabilir. Bu durum, KOAH fizyopatolojisinde vagal tonusa yönelik oluşturulmuş inhibitör mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Bu mekanizmanın örneği Şekil 5'te gösterildiği gibidir (5).



Şekil 5: Antikolinerjik ilaçların hava yolu üzerindeki vagal düzenlemeye olan etkisi

Açıklamalar: Antikolinerjik ajanlar hava yolu üzerindeki vagal kontrolü inhibe ederek bronkodilatasyon oluştururlar. Bu etki sağlıklı bireylerin havayolu sistemi üzerinde zayıfken; KOAH'ı bulunan hastalarda belirgindir. Bu durumun nedeni, hava yolu direncinin hava yolu yarıçapıyla olan ilişkisinin üssel olarak 4. kuvvetiyle ilişkili olmasındandır.

Kısaltmalar: Ach: Asetilkolin, KOAH: Kronik obstriktif akciğer hastalığı

4.4.3. Tedavi Seçenekleri

İpratropium bromür inhaler metotlar ile uygulanabilen bir preparattır. Bronkodilatatuvar etkisi ortalama 30 – 60 dk içerisinde pik yapar ve ortalama 6 – 8 saat sürer. Yavaş başlangıçlı etkisinden dolayı genellikle günde 3 – 4 uygulama ile proflaksi tedavisinde tercih edilir. Oksitropium bromür ise kuvaterner preparat olup daha uzun etkiye sahiptir ve daha yüksek dozlarda kullanılabilir.

Kombinasyon şeklinde kullanılabilen bu ilaçlar β_2 agonistler ile etkili bir tedavi seçeneği olmaktadır. İptatropium ve albuterol kombinasyonu KOAH tedavisinde en çok uygulanan kombinasyonlardan biridir. Bu sayede β_2 agonist ilaç dozu azaltılarak yan etkilere karşı korunma sağlanmış olur. Tiotropium ise günde 1 kez kullanım ile inhaler olarak uygulanabilen uzun etkili bir ilaçtır. Tüm muskarinik reseptörler üzerinde etkisi olan bu ilacın M_1 ve M_3 reseptörleri üzerindeki etkisi çok uzundur. Bu nedenle bu reseptörler üzerindeki etkinliği daha seçici kabul edilir. Ek olarak tiotropiumun uzun süreli tedavideki etkinliğinde kullanıma bağlı doz artımına gerek duyulmaz ve etki potensi açısından ipratropiumdan daha üstündür. Tiotropium, hastalığın seyrine yönelik ilerleyişini durdurmasa da ortalama 4 yıllık bir sürede akciğer fonksiyonlarını düzeltir ve alevlenmelere bağlı oluşan mortalite oranlarını düşürür. Sonuç olarak KOAH tedavisinde tiotropium etkili bir preparattır (50, 51). KOAH tedavisinde ruhsat almış diğer uzun etkili antikolinerjik ajanlardan biri de aklidinium bromürdür ve idame tedavisinde kullanılır.

4.4.4. Yan Etkiler

İpratropium ve tiotropium kullanımında sistemik dolaşıma geçme oranı çok az olduğundan yan etki görülmesi pek beklenmez. İpratropium, acı bir tada sahip olduğundan tedaviye uyum güçlüğü istenmeyen etki olarak sınıflanabilir. Nebülizatör ile kullanılan ipratropium ise yaşlı hastalarda glokoma neden

olabilir. Bu nedenle uygulama esnasında oküler bulaşı önlemek adına yüz maskesinden ziyade ağızlık tercih edilmelidir. Tiotropium kullanan hastaların yaklaşık %15'lik kesiminde ağız kuruluğu gelişebilir ancak; bu etki geçicidir ve tedavi süresince kaybolması beklenir. Son olarak, bu ilaç grubunda, nadiren de olsa ileri yaştaki hastalarda idrar yapmada güçlüğe neden olabilir (5).

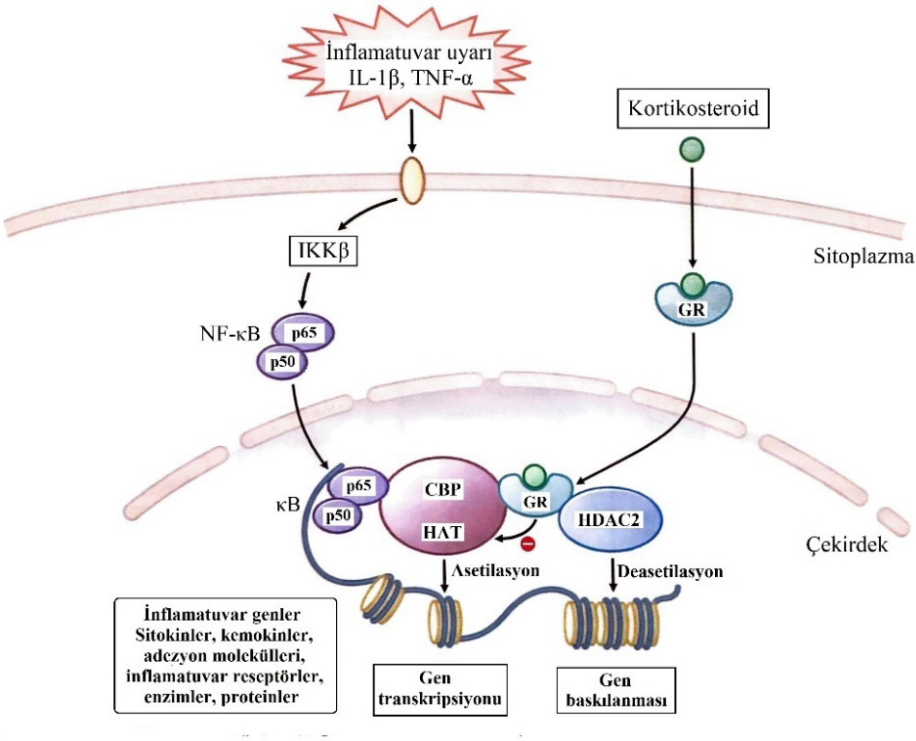
4.5. Kortikosteroidler

ICS'lerin kronik astma tedavisindeki keşfi devrimsel nitelikte olmuştur. Astmanın fizyopatolojisinde kronik inflamasyon bulunduğundan en benign karakterdeki kliniğe sahip olan hastalar haricindeki tüm hastalarda ICS'ler ilk basamak tedavi olarak uygulanır. KOAH'ta ise bu durum geçerli değildir ve yalnızca klinik durumu ağır olan ve sık alevlenme geçiren hasta grubunda kullanımı önerilir. Oral kortikosteroidler de intersitisyel akciğer hastalıkları, sarkoidoz ve pulmoner eozinofilik sendrom gibi hastalıkların tedavi modalitesinde merkezi rol oynamaya devam etmektedir (52).

4.5.1. Etki Mekanizmaları

Bu preparatların etki mekanizmasındaki temel nokta, solunum yolu epitelindeki hücrelerin inflamatuvar genlerinin ekspresyonunu baskılamasıdır. Bu etkiyi histon asetilasyonunu etkinleştiren mekanizmayı inhibe ederek, inflamatuvar mediyatörlerin baskılanmasını sağlayarak yapar. Bu inhibisyon HDAC2'nin inflamatuvar genlere yönlendirilmesi sayesinde gerçekleşir. Steroid ilaçların bronş düz kası üzerine doğrudan etkileri yoktur. Astma üzerindeki etkilerini bronş epitelindeki kronik inflamasyonu baskılayarak ve bronş hiperaktivasyonunu önleyerek gerçekleştirir. Bu etki mekanizması Şekil 6 ve 7'de detaylı olarak gösterilmektedir (5). Steroidler, inflamasyondan sorumlu birçok mediyatör ve hücre üzerinde inhibisyon sağlayarak hava yolu üzerinde inflamasyona yönelik kontrol sağlar. Bunu hem inflamatuvar hücrelerin solunum sistemi üzerinde toplanmasını önleyerek hem de astmada patofizyolojiden sorumlu T-lenfositler, mast hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan IL-1,3,4,5,9 ve 13, TNF–α ve GM–CSF gibi sitokinlerin oluşumunu baskılayarak gerçekleştirir. Tek doz ICS uygulamasının erken dönem alerjen reaksiyonlar üzerine etkisi yoktur ancak geç dönem alerjen reaksiyonlar ve solunum yolu hiperaktivasyonu üzerinde etkisi bulunmaktadır. Erken dönemde tedaviye yanıtın olmamasının nedeni mast hücrelerinin etkileri üzerinde inhibe edici etkisinin olmadığını yansıtırken; geç dönemde etkisinin bulunması ise makrofaj ve eozinofilik hücrelerinin üzerinde

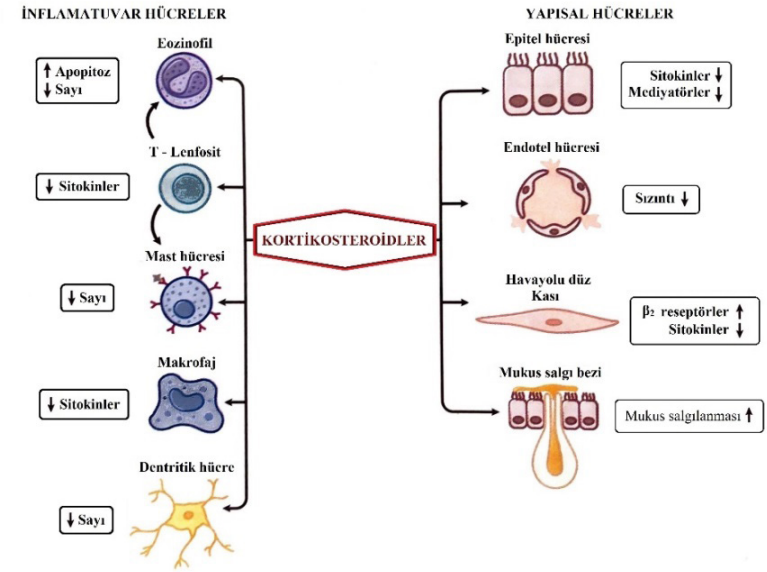
etkisinin bulunması ile bronş duvarı ödeminin azalmasının izlenmesiyle açıklanabilir. Sonuç olarak kortikosteroidler, solunum yolunda gerçekleşen inflamasyonu baskılarlar ancak; hastalığı kalıcı olarak tedavi etmezler. Buna bağlı olarak steroid tedavisi bırakıldığında, birkaç ay içerisinde hastalıkta nüks gerçekleşmesi beklenir (53, 54).



Şekil 6: Astma tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin etki mekanizmaları

Açıklamalar: İnflamatuvar uyarılar ile NF-κB yolağı aktive olarak HAT aktivitesi uyarılır. Bu durum da çekirdek içerisinde bulunan histonların asetilasyonuna neden olarak inflamatuvar proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunda artışa neden olmaktadır. Kortikosteroidler, sitozolik GR üzerinden HAT etklinliğini iki şekilde antagonize etmektedir. Bu mekanizmalardan en önemlisi HDAC2 üzerinden inflamatuvar genlerin baskılanmasıdır.

Kısaltmalar: HAT: Histon asetil transferaz, GR: Glukokortikoid reseptörü, HDAC2: Histon deasetilaz 2, CBP ve CREB: Bağlayıcı proteinler



Şekil 7: Kortikosteroidlerin hava yollarındaki inflamatuvar ve yapısal hücrelere olan etkileri

4.5.2. β2 Agonistler ile Kortikosteroidlerin Sinerjistik Etkileri

Kortikosteroidler, β_2 agonistlerin solunum yolu düz kas hücreleri üzerindeki etkinliklerini arttırır ve hava yollarında β reseptörleri üzerindeki duyarsızlaşmayı da azaltır. Bu etkiyi solunum epitelindeki β_2 reseptörlerinin gen ekspresyonunu arttırarak ve β_2 reseptörlerinin down regülasyonunu önleyerek gerçekleştirmektedir. Ek olarak β_2 agonistler, kortikosteroid reseptörlerinin DNA ile olan ilişkisini de arttırmaktadır. Bu durum, ICS ve inhale LABA tedavisinin birbirlerinin etkileri üzerinde yararlı sonuçlarının olduğunu göstermektedir (25, 55).

4.5.3. Farmakokinetik

ICS'ler solunum yolu mukozasına lokal olarak etki eder ancak; alveol yüzeyinden emilerek sistemik dolaşıma da geçebilir. Ek olarak, ICS'lerin inhale kullanımında oral mukozaya çöken kısmının yutulması bağırsaklardan emilimine neden olur. Emilen bu kısım, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak metabolize edilebilir. Bu durum Şekil 3'te gösterilmiştir. Bu sorununun önlenmesi için ilaç uygulamasında ara hazne kullanılması önerilir. Beklometazon ve siklesonid ön ilaçtır ve ester gruplarının akciğerlerdeki esterazlar tarafından

metabolize edilmesiyle aktif formuna dönüşerek etkin kortikosteroid formunu alır. Siklesonidin MDI ve nazal sprey olarak 2 farklı uygulama formu mevcuttur. Budesonid ve flutikazon ise beklometazona göre daha fazla presistemik eliminasyona uğrar. Bu nedenle yüksek doz inhale kullanımda dahi sistemik yan etki görülme ihtimali zayıftır (52).

4.5.4. Uygulama Seçenekleri ve Dozları

Astma Tedavisinde ICS Kullanımı: ICS'ler dirençli astması olan tüm hastalarda ilk tercih edilen ajanlardır. Haftada 2 kez β_2 agonist kullanım gereksinimi olan tüm hastaların tedavisine ICS eklenmelidir. Terapotik doz, çoğu zaman beklometazon ve eşdeğerlerinin 400 µg altındaki dozlarda kullanımıyla yeterli bulunmaktadır. Dirençli astması bulunan hastalarda ise 2000 µg'a kadar doz artırımı yapılabilir. Çoğu hastada günde 2 kez kullanım yeterli görülmektedir. Kontrol altına alınamayan hastalarda ise günde 4 uygulama, gerektiğinde tedaviye oral kortikosteriod eklemesi gerekebilir. 400 µg altındaki dozlarda kontrol sağlanan hastalarda mometazon, budesonid ve siklesonid preparatlarının günde tek uygulama olarak kullanılması genellikle yeterli bulunmaktadır. Günlük kullanım dozu 800 µg üzerinde ise ilaç uygulaması sırasında orofaringeal yan etkilerin azaltılmasına yönelik ara hazne kullanımı tavsiye edilir (52, 56, 57).

KOAH Tedavisinde ICS Kullanımı: KOAH tedavisinde steroidlere yanıt azdır. Bu hastalarda çoğunlukla astma da mevcuttur. ICS'lerin KOAH'ta antiinflamatuvar etkisi yok gibidir. Ek olarak oksidatif hasarlanma ile HDAC2 etkinliğinde bozulma oluşması ICS'lere olan yanıtta direnç oluşumuna neden olmaktadır. Solunum yolu inflamasyonuyla ilerleyen kistik fibrozis hastalarında da yüksek doz ICS'lere karşı direnç bulunmaktadır (58-60).

4.5.5. Sistemik Steroidler

Akciğer fonksiyonlarının %30'un altında olduğu astma hastalarında β_2 agonistlere anlamlı yanıt alınamadığı durumlarda IV steroid tedavisi endikasyonu oluşur. Etki başlangıcı 8 saat olan prednizolon ile karşılaştırıldığında etki süresi en hızlı (uygulama sonrası 5 – 6 saat) olan steroid hidrokortizondur. Hidrokortizon tedavisi 4 mg/kg başlangıç dozu ardından, 6 saatte 1 uygulama olmak üzere 3 mg/kg olarak idame dozuna geçilir. 40 – 60 mg oral prednizolon kullanımı, IV hidrokortizon tedavisine göre benzer etkiye sahiptir. En yaygın kullanılan oral steroidler prednizolon ve prednizon preparatlarıdır ve idame dozları yaklaşık olarak 10 – 15 mg/gün olarak belirlenmiştir. Oral steroid tedavisi genellikle

sabahları tek doz uygulanır. Bu sayede kandaki ilaç konsantrasyonu diurnal ritimle uygun hale getirilmiş olur ve adrenal fonksiyonlar daha az etkilenir (61).

Yan Etkiler: Kortikosteroid tedavisi hipofiz bezindeki ACTH ve kortizol salgılanması üzerine negatif feedback etkisi ile inhibisyon oluşmasına neden olur. Hipotalamus – hipofiz – adrenal korteks (HPA) aksının baskılanması, kullanılan ilaç dozuyla ilişkilidir ve genellikle prednizonun 7,5 – 10 mg/gün ve üzeri dozlarda kullanılması sonucuyla oluşmaktadır. Kısa süreli kullanımda oluşan baskılanma genellikle sorun teşkil etmez. Uzun süreli kullanımlarda ise tedavi bitimi ilaç dozu azaltılarak kesilmelidir. Ani sonlandırılan tedavilerde steroid kesilme sendromu oluşabilir. Bu durumun belirtileri ise ateş, halsizlik ve kas ağrıları olarak ortaya çıkar. ICS kullanımında HPA baskılanması çoğunlukla beklenmez ancak; beklometazon ve eşdeğerlerinde günlük kullanılan dozun 2000 µg ve üzerine çıktığı durumlarda görülebilir.

Uzun etkili oral kortikosteroidlerin yan etkileri arasında sıvı tutulması, hipertansiyon, kilo artışı, iştah artışı, osteoporoz, peptik ülser, kapiller frajilite artışı, diyabet, psikoz ve katarakt bulunur. Bu yan etkilerin görülme sıklığı yaşla birlikte artma eğilimi gösterir. Çok nadiren oluştuğu bildirilen yan etkilerden birisi de aspirin kullanan hasta grubunda anaflaksi gelişimidir.

ICS'ler kullanım esnasında orofarinkste çökerek lokal yan etkiler oluşturabilir. İzlenen en yaygın yan etki larinkste çöken ilacın vokal kordlardaki atrofiye bağlı olarak disfoni meydana getirmesidir. Bu durum hasta popülasyonunun %40'ına varan oranlarda görülebilir. Yaygın olarak izlenen bir diğer yan etki ise orofaringeal mukozada tahriş ve öksürüktür. Bu durum genellikle MDI kullanımında oluştuğundan bu etkinin önlenmesinde DPI şeklindeki preparatların kullanılması tavsiye edilir. ICS kullanan hastaların yaklaşık %5'inde orofaringeal kandidiyazis görülebilir ve yüksek doz flutikazon kullanılan KOAH hastalarında pnömoni görülmesi riskinin arttığını düşündüren çalışmalar giderek artmaktadır. ICS kullanımı ile izlenen sistemik yan etkiler özellikle çocuk hasta grubunda önemli bir sorun teşkil etmektedir ve 1500 – 2000 µg/gün ve daha üzeri dozlarda düşük oranlarda adrenal baskılanma oluşabilir. Sonuç olarak ICS kullanımında mümkün olan en düşük doz kullanımının yanı sıra ara hazne kullanımı da yan etkilerin azalması açısından özellikle tavsiye edilmektedir (52, 57).

Tedavi Seçenekleri: Beklometazon, flunisolid, triamsinolon, budesonid, flutikazon, siklesonid ve mometazon gibi ICS preparatları bulunmaktadır. Bu ilaçlar etki spektrumu açısında hemen hemen eşit düzeyde kabul edilmektedir

ancak; farmakokinetik açıdan aralarında farklılıklar bulunmaktadır. Çoğu ICS beklometazona göre daha düşük oral biyoyararlanıma sahiptir (62). Bu durumun ana nedeni karaciğerdeki presistemik eliminasyondur ve bu durum sistemik yan etkilerin azalmasını sağlar (63). Diğer tedavi seçeneklerine göre siklosenid ise akciğerdeki esterazlar ile etkinleşen bir ön ilaçtır. Bu nedenle siklosenidin oral biyoyarlanımı düşük, terapötik indeksi ise yüksektir.

4.5.6. Kromonlar

Kromalin sodyum (sodyum kromoglikat), bitkisel bir ilaç olan khellin türevidir. Moleküler yapısı benzer olan nedokromil sodyum ise sonradan geliştirilmiştir. Etkinliği ispatlanmış ICS'lerin yaygınlaşmasıyla günümüzde artık kullanılmamaktadır (5).

4.6. Mediyatör Antagonistleri

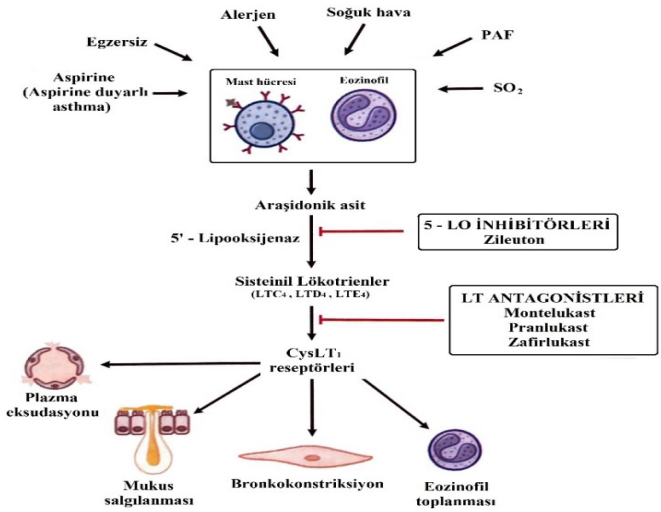
Lökotrien antagonistleri ve H_1 antihistaminikler solunum yolu hastalıklarında kullanılmıştır ancak; bu preparatların β_2 agonistlere ve steroid türevi ilaçlara göre üstünlüğü daha düşüktür (37).

4.6.1. Antihistaminikler

Astma patofizyolojisinde histaminin mast hücreleri aracılığı ile rol oynaması ve astma inflamasyonuna benzer özellikte etkilerinin olması dolayısıyla antihistaminiklerin astma tedavisinde etkili olacağı düşünülmektedir. Yapılan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen verilere göre H_1 reseptör antagonistlerinin astma tedavisinde yararı olduğunu düşündüren az sayıda kanıt elde edilmiştir (64). Setirizin ve azelastinin de dahil edildiği araştırmalarda faydalı sonuçlar elde edildiğine dair veriler mevcuttur ancak; bu etkinin H_1 reseptör antagonizmasıyla ilişkisinin olmadığı düşünülmektedir (5).

4.6.2. Lökotrien Antagonistleri

Astma patofizyolojisinde lökotrienlerin bronkokonstriksiyon, mukus salgılanması, plazma eksüdasyonu ve eozinofilik inflamasyon gibi etkilerinin olduğunu gösteren güçlü deliller bulunmaktadır. Elde edilen bu veriler ile 5' – lipooksijenaz enzim inhibitörlerinden olan zileuton, montelukast, zafirlukast ve pranlukast gibi LT_1 reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi sağlanmıştır. Lökotrien antagonistlerinin etkilerine dair mekanizmalar Şekil 8' de gösterilmiştir (65).



Şekil 8: Sisteinil lökotrienlerin solunum yolları üzerine etkileri ve bunların antilökotrienler tarafından inhibe edilmesi

Kısaltmalar: 5 – LO: 5' – Lipooksijenaz, LT: Lökotrien, PAF: Trombosit aktive edici faktör, $CysLT_{1:}$ Sisteinil lökotrien 1

Klinik Çalışmalar: Lökotrien antagonistleri hafif ve orta şiddette astması bulunan hastalarda akciğer fonksiyonları ve astma semptomlarında önemli bir iyileşme sağlarlar ve alevlenme dönemlerinde β_2 agonist gereksinimini azaltırlar. Lökotrien antagonistleri hafif şiddetli astmada ICS tedavisinden daha az etkilidirler ve bu nedenle tedavide ilk seçenek olarak yer almazlar (66). Bu nedenler ICS ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda tedaviye 2. seçenek olarak eklenmeleri tavsiye edilir (67). Buna rağmen tedaviye eklenecek olan LABA'ya göre etkileri daha zayıf olmaktadır. Lökotrien antagonistleri, egzersize bağlı oluşan astmada, LABA ile benzer bir etkinliğe sahiptir ancak; LABA'ya göre bronkokonstriksiyon etkisinin geri döndürülmesinde yalnızca tek bir mediyatör üzerinden etki sağlandığından, etki bakımından β_2 agonistlere göre yararlanım daha az olarak bulunmuştur. Lökotrien antagonistlerinin KOAH tedavisinde yeri bulunmamaktadır (7, 68, 69).

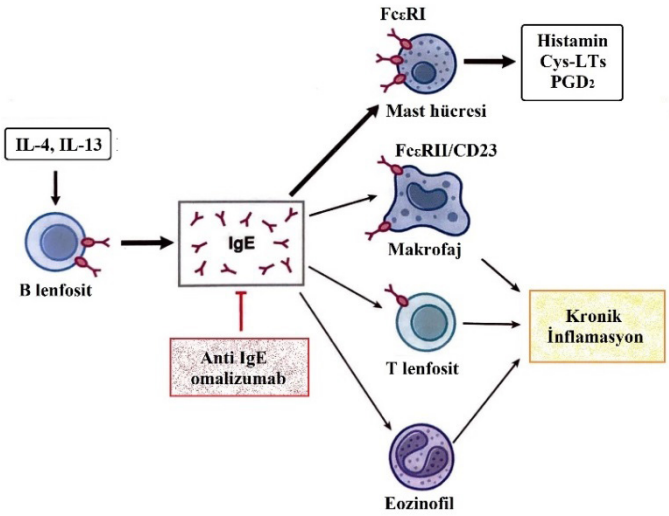
Yan Etkiler: Montelukast, zafirlukast ve zileuton, nadir olarak karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bu nedenle karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir. Literatürde nadir de olsa Churg – Strauss Sendromu izlenen vakalar da bulunmaktadır (70).

4.7. İmmunmodulatör Tedaviler

4.7.1. İmmunsupresif Tedavi

Bu tedavide kullanılan metotreksat, IVIG, siklosporin A, altın bileşikleri gibi preparatlar diğer tedavi metotları etkisiz olduğunda veya oral steroid gereksiniminin azaltılması gereken durumlarda tercih edilmelidir. Ancak bu tedavi şekli oral kullanılan kortikosteroidlere göre daha az etkilidir ve yan etki potansiyeli yüksektir (5).

IgE Reseptör Antagonistleri: Omalizumab, IgE antikorunun mast hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine ($Fc_{\varepsilon}RI$) bağlanmasını önleyen ve mast hücrelerinin alerjenler tarafından uyarılmasını önleyen bir monoklonal antikordur (71). Bu antagonizma ek olarak T ve B lenfositleri, eozinofiller ve makrofajlar üzerinde bulunan daha düşük afiniteye sahip IgE reseptörleri ($Fc_{\varepsilon}RII$, CD23) üzerinde de etkili bulunmuştur. Bu sayede kronik inflasmasyon engellenerek dolaşımda bulunan IgE miktarı da azaltılmış olur. Şekil 9'da IgE antagonistlerin etkisi anlatılmıştır (5).



Şekil 9: IgE'nin alerjik hastalıklardaki rolü IgE antagonizması

Açıklamalar: IgE'yi omalizumab ile bloke etmek akılcı bir tedavi yaklaşımıdır. IgE, mast hücrelerindeki FcεRI ve diğer inflamatuvar hücrelerdeki FcεRII reseptörlerini aktive edebilir. Omalizumab, bu etkileşimi bloke ederek etki göstermektedir.

Kısaltmalar: Cys-LT: Sisteinil lökotrien, IL: İnterlökin, PG: Prostaglandin, FcεRI: Yüksek afiniteli IgE reseptörü, FcεRII: Düşük afiniteli IgE reseptörü

Klinik Kullanım: Omalizumab, astmanın şiddetli olduğu hasta grubunda kullanılır. Uygulama 2 – 4 haftada 1 kez subkutanöz enjeksiyon kullanılarak yapılır ve uygulanan ilaç dozu dolaşımdaki IgE düzeyine göre ayarlanır. Omalizumab, oral ve inhale kortikosteroid ihtiyacını ve astma alevlenmelerini etkili bir oranda azaltır. Maliyeti yüksek bir tedavi olduğundan, genellikle oral kortikosteroidlere iyi yanıt alınamayan, şiddetli astması bulunan ve eşlik eden şiddetli alerjik riniti bulunan olgularda kullanılır (72). Bilinen en önemli yan etkisi ise anaflaksi durumunun gelişmesidir (73).

5. Mukus Düzenleyiciler

Kronik bronşit, kistik fibrozis, KOAH ve astma gibi hastalıklarda aşırı mukus sekresyonu görülür. Kronik bronşitteki mukus sekresyonunun artışı genellikle sigara dumanına bağlıdır ve nötrofil elastaz ile proteinaz – 3 gibi enzimlerin salımına neden olan nötrofil aktivasyonunu da kapsayabilmektedir. Ek olarak mast hücresi kökenli kinaz da mukus salınımı üzerine güçlü bir uyarıcıdır. Sistemik antikolinerjik preparatlar, mukosiliyer klerensi azaltsa da bu etki ipratropium ve tiotropium kullanımında gözlenmez. Bu durum, bu preparatların solunum yolundaki emiliminin zayıf olmasından kaynaklanmaktadır. β_2 agonistler mukus sekresyonunu ve mukosiliyer klerensi arttırmaktadır. İnflamasyon, mukus üretimini arttırdığından, antiinflamatuvar tedavinin mukus sekresyonunu azaltması beklenir. ICS kullanımı ise mukus sekresyonu üretiminin azalmasına yönelik oldukça etkili bir tedavi metodudur.

Submukozal bezler ve goblet hücrelerinin mukus salgılatıcı aktivitesinde, duyusal sinirler ile nöropeptitler önemli bir yere sahiptir. K^+ kanal açıcıları ve opioidler, mukus salgısını duyusal nöropeptit ekspresyonu aracılığı ile inhibe etmektedir. İrritanlara bağlı oluşan mukus hipersekresyonuna yönelik, periferik etkili opioidlerin tedavi seçenekleri arasında yer alabileceği düşünülmektedir (74).

6. Antitussifler

Öksürük tedavisindeki primer amaç altta yatan esas nedenin tespit edilmesi ve bu durumun tedavi edilmesidir (75). Öksürüğün en sık sebebi viral üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Postviral oluşan öksürük, çoğunlukla kendini sınırlar ve hasta genellikle tedavisine kendi başlar. Öksürük, solunum yolundaki bir savunma refleksi olduğundan, bakteriyal etiyolojiye sahip akciğer enfeksiyonlarında

öksürük refleksini baskılamak sakıncalı olabilir (76). Astmanın en yaygın semptomlarından birisi öksürüktür ve ICS tedavisine iyi yanıt alınır. Solunum yollarında inflamasyona neden olmayan ancak balgam eozinofilisine neden olup öksürük ile karakterize olan eozinofilik bronşit de ICS tedavisine iyi yanıt verir (77). Astma dışındaki sebeplere bağlı oluşan öksürük ise antikolinerjik tedaviye yanıt verebilir. Sinüzitte oluşan geniz akıntısına bağlı ortaya çıkan öksürükte ise antibiyotikler, nazal dekonjastanlar ve intranazal steroidler kullanılır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerine bağlı ortaya çıkan öksürük tedavisinde, doz azaltımı veya anjiyotensin reseptör blokörleri kullanımı önerilir. Gastroözofageal reflü de öksürüğün yaygın nedenlerinden biridir. Nadiren de olsa reflü esnasında akciğerlere aspirasyon gerçekleşmesi sebebiyle oluşmaktadır. Bu durumun tedavisinde ise genellikle H_2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri tercih edilir. Bazı hastalarda ise öksürüğün altta yatan nedenine dair bir etiyoloji saptanamaz. Bu duruma da idiyopatik öksürük denilmektedir ve solunum yollarındaki hiperesteziye bağlı olabileceği düşünülmektedir (78).

6.1. Opiyatlar

Bu ilaçlar, santral sinir sistemindeki medullada bulunan öksürük merkezindeki μ reseptörleri ve proksimal hava yollarında bulunan periferik öksürük reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. Kodein ile folkodin en çok kullanılan antittussiflerdendir ancak; postviral öksürük de olmak üzere klinik açıdan etkili olduklarına yönelik henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. En sık görülen yan etkileri kabızlık ve sedasyondur. Morfin ve metadon öksürük tedavisinde oldukça etkilidir ancak; yalnızca bronşiyal karsinoma ile ortaya çıkan inatçı öksürük ataklarının tedavisine kullanılması önerilir (76).

6.2. Dekstrometorfan

Santral etkili olan ve N – metil – D – Aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan dekstrometorfan, eş zamanlı olarak morfin reseptörleri üzerinde de antagonizma sağlar. Öksürük tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına karşın etkinliği zayıftır. Yüksek dozlarda halüsinojenik etkilere neden olabilir bu nedenle kötüye kullanım potansiyeline sahiptir (76).

6.3. Benzonatat

Bir lokal anestezik olan benzonatat, solunum yolları ve plevrada bulunan gerim reseptörleri üzerinde anestezik etki göstererek öksürüğün baskılanmasını sağlar.

Önerilen terapötik doz, günde 3 kez 100 mg şeklindedir. Günde 600 mg'a kadar doz artımı yapılabilir. En sık görülen yan etkileri arasında baş dönmesi ve yutma güçlüğü bulunmaktadır. Oral kullanımdan sonra oluşan epilepsi epizodları ve kardiyak arrest durumunun bildirilmiş olduğu vakalar da bulunmaktadır. Benzonatatın metabolize edilmesiyle oluşan paraaminobenzoik asitin, bazı hastalarda anaflaksi geliştirdiğine dair veriler de bulunmaktadır (79).

6.4. Diğer İlaçlar

Akciğer hastalıkları sonucu oluşan öksürüğün tedavisinde kullanılan etkisi olduğu bildirilen farklı ilaçlar da bulunmaktadır. Periferik yerleşimli ATP duyarlı K^+ kanallarını açarak etkisini gösteren moguistein, selektif $GABA_B$ agonisti olan baklofen ve metilksantin türevi olan teobromin bu ilaçlara örnek verilebilir (79).

7. Dispne Tedavisi Ve Solunum Kontrolü Amacıyla Kullanılan İlaçlar

7.1. Dispnede Kullanılan İlaçlar

Bronkodilatatörler, hava yolu obstrüksiyonu bulunan hastalarda semptomatik ve fonksiyonel açıdan rahatlama sağlar. Nefes darlığını ortadan kaldıran ilaçların aynı zamanda solunum üzerine de baskılayıcı etkileri bulunduğundan bu ilaçlar tedavi aşamasında dikkatli kullanılmalıdırlar. Bazı hastalarda dihidrokodein ve diazepama iyi yanıt alınmıştır ancak; solunum arresti açısından dikkatli olunmalıdır. Yavaş salınıma sahip morfin tabletleri de KOAH hastalarında faydalı bulunmuştur. Nebülize morfin göstermiş olduğu bu etkiyi akciğerdeki opioid reseptörleri üzerinden gerçekleştirir (80, 81).

7.2. Ventilasyon Uyarıcılar

Selektif solunum uyarıcıları, sedatif ajanların yüksek dozlarda kullanımı sonucu oluşan ventilasyon bozukluğunda, anestezik ajanların kullanımı sonrasında oluşan solunum durmasında ve idiyopatik hipoventilasyon durumunda kullanılırlar. Bu ajanlar KOAH'ta nadiren kullanılırlar. Bu durumun sebebi KOAH'tan dolayı respiratuvar sistem uyarı düzeyinin zaten en yüksek seviyede bulunmasıdır.

7.2.1. Doksapram

Doksapram, 0,5 mg/kg gibi düşük dozlarda kullanıldığında karotid kemoreseptörlerini uyarırken; yüksek dozlarda kullanıldığında ise santral sinir sistemindeki medullada bulunan solunum merkezini uyarmaktadır. IV olarak

kullanılan doksapramın etkisi geçici olduğundan sürekli infüzyon gereksinimi vardır. İnfüzyon dozu da 0,3 – 3 mg/kg/dk olarak belirlenmiştir. En sık görülen yan etkileri arasında bulantı, anksiyete, terleme ve halüsinasyonlar bulunur. Yüksek doz kullanımında ise pulmoner ve sistemik dolaşım basıncında yükselme oluşabilir. Eliminasyonunda karaciğer ve böbrek görev aldığından, organ yetmezliğine sahip olgularda dikkatli olunmalıdır. KOAH tedavisinde 2 saatten daha uzun süre kullanılmaz. Günümüzde ise KOAH tedavisinde doksapram yerine non – invaziv ventilasyon kullanılmaktadır (82).

7.2.2. Almitrin

Almitrin bismezilat, santral sinir sistemi üzerinde etki göstermeksizin, periferik kemoreseptörler üzerinde selektif uyarıcı etkisi bulunan piperazin türevi bir ilaçtır. Almitrin ancak hipoksemi varlığında solunumu uyarır. Uzun salınıma sahip preparatının nöropatik sorunlara neden olmasından dolayı kullanımı birçok ülkede kısıtlanmıştır(83).

7.2.3. Asetazolamid

Karbonik anhidraz enzimi üzerinde inhibitör etkisi bulunan bu preparat, metabolik asidoza neden olduğundan, dolaylı olarak solunumu uyarır. İlaca bağlı oluşan metabolik asidoz, respiratuvar asidoza göre daha olumsuz sonuçlara neden olabileceğinden yaygın olarak kullanılmamaktadır (84).

7.2.4. Nalokson

Opioidlere bağlı oluşan solunum baskılanmasında kullanılan nalokson, yarışmalı bir opioid antagonistidir (5).

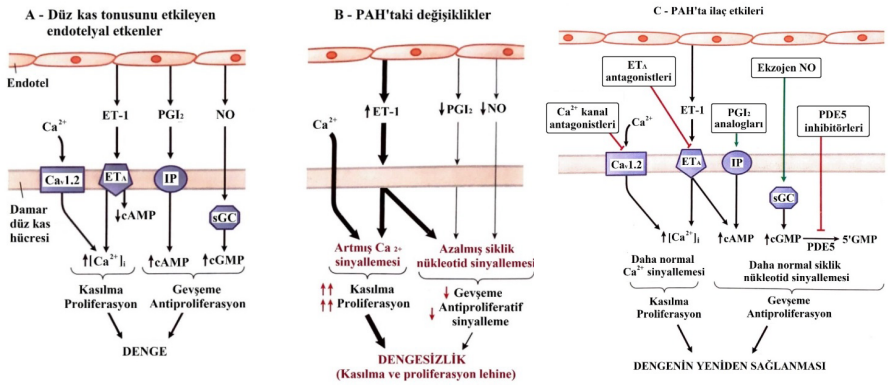
7.2.5. Flumazenil

Benzodiazepinlere bağlı oluşan solunum baskılanmasında kullanılan flumazenil, benzodiazepin reseptör antagonistidir (85).

8. Pulmoner Arteriyal Hipertansiyonun Farmakoterapisi

Pulmoner arteriyal hipertansiyonun (PAH) patofizyolojisinde, vasküler proliferasyon ile pulmoner dolaşımda bulunan küçük arterlerin remodeling oluşturması bulunmaktadır. Bu durum pulmoner arter direncinde progresif bir artışa neden olarak sağ kalp yetmezliğine bağlı ölüme neden olabilir (86). PAH'da pulmoner arterlerin endotel ve musküler tabakaları arasındaki etkileşimin

işlevi bozulur. Bu durum da vazodilatatör ve vazokonstriktör mekanizmalar arasında dengesizliğe neden olur. PAH tedavisinin kilit noktasında vazodilatatör ilaçlar yer almaktadır. Sistemik hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar pulmoner perfüzyonun da azalmasına neden olabilir (87). Bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin, PAH tedavisinde zayıf etkili olduğundan ancak küçük bir hasta popülasyonunda fayda beklenebilir (88). PAH patofizyolojisinde vazokonstriktör etkisi bulunan mediyatörlerden olan endotelin – 1 (ET-1), 5 – HT ve tromboksan A2 (TXA_2) düzeylerinde artış izlenirken; vazodilatasyon etkisi bulunan prostasiklin (PGI_2), vazoaktif intestinal polipeptit (VIP) ve nitrik oksit (NO) mediyatör düzeylerinde ise azalma izlenmiştir (89). Bu nedenle PAH tedavisinin temelinde damar daraltıcı mediyatörlerin antagonize edilmesiyle vazodilatasyon amaçlanır. Şekil 10'da PAH patofizyolojisi ve tedavisinde kullanılan ilaçların mekanizmaları anlatılmaktadır (5).



Şekil 10 A-B-C: PAH'ta endotel ile damar düz kası arasındaki etkileşimler

Açıklamalar: A – Normal fizyolojiye sahip bir pulmoner arterde gevşetici ve daraltıcı etkiler arasında bir denge bulunmaktadır. Bu durum, damar düz kas hücrelerindeki Ca+2 sinyalleme yolakları ve siklik nükleotid sinyalleme yolakları arasında bulunan yarışma olarak görülebilir. ET – 1, damar düz kas hücresindeki ETA reseptörüne bağlanır. Böylece Gq – PLC – IP3 yolağı aktive edilerek sitozolik Ca+2 düzeyi yükseltilir. ET – 1, Gi ile de kenetlebilir ve bu sayede cAMP üretimini de inhibe edebilir. Depolarizasyon durumunda olan vasküler düz kas hücrelerinde Ca+2, Cav 1.2 kanalını kullanarak hücre içerisine girebilir. Endotel hücreleri de gevşetici mediyatörler olan PGI2 ve NO üretebilir. NO, sGC'ı uyararak vasküler düz kas hücrelerinde cGMP birikimine neden olur. PGI2, IP reseptörüne bağlanır ve cAMP üretimini uyarır. Sonuç olarak siklik nükleotidlerin birikimi ile vazodilatasyon meydana gelir.

B – PAH'ta, ET – 1 üretimi artmış; PGI2 ve NO üretimleri ise azalmıştır. Bu durum damar endoteli ile damar düz kas hücreleri arasında bulunan dengenin vazokonstriksiyon ve proliferasyon lehine kaymasına neden olur.

C – PAH tedavisinde ETA reseptör antagonistleri, ET – 1'in konstriktör etkisini azaltır. Ek olarak KKB'ler kalsiyuma bağlı oluşan kasılmayı daha da azaltabilir. Vazodilatasyonu desteklemek için eksojen olarak PGI2 ve NO kullanılabilir. PDE5 inhibisyonu da cGMP'nin parçalanmasını önleyerek NO'nun vazodilatatör etkisini arttırabilir. Dolayısıyla bahsi geçen bu ilaçlar, kalsiyum sinyallenmesini baskılar ve siklik nükletoidlerin sinyallenmesini arttırır. Bu sayede kasılma / gevşeme ve proliferasyon / antiproliferasyon güçleri arasındaki dengeler yeniden kurulabilir.

Kısaltmalar: ET – 1: Endotelin – 1, ETA: Endotelin A, PLC: Fosfolipaz C, IP3: İnositol trifosfat, cAMP: Siklik adenozin monofosfat, Cav1.2: L – tipi kalsiyum kanalı, PGI2: Prostasiklin, NO: Nitrik oksit, sGC: Soluble guanylate cyclase (Çözünebilir guanilil siklaz), cGMP: Siklik guanozin trifosfat, IP: İnositol monofosfat, PDE5: Fosfodiesteraz tip 5, KKB: Kalsiyum kanal blokörü

PAH hastalarının çoğunda sistemik skleroz gibi bağ dokusunu ilgilendiren hastalıklar bulunur veya bu hastalarda KOAH ve istersitisyel akciğer hastalıkları gibi hastalıklara sekonder olarak PAH kliniği oluşur. Bu hastalıklarda, kronik hipoksi oluşması hipoksik pulmoner vazospazma yol açar. Sekonder nedenlere bağlı PAH'ta, ilk tedavi seçeneği destekleyici O_2 tedavisidir. Sağ kalp yetmezliği gelişen olgularda ise ilk tedavi seçeneği diüretikler olmalıdır. Antikoagülanlar da PAH tedavisinde kullanılabilir. Kronik tromboembolik hastalıklara sekonder oluşan PAH'ı bulunan hastalarda veya venöz tromboemboli yönünden yüksek risk taşıyan ve şiddetli PAH'ı bulunan hastalarda kullanılması önerilir (5).

8.1. Prostasiklin

PGI_2, pulmoner dolaşımda bulunan endotel hücreleri tarafından üretilir ve hücre içi cAMP düzeylerini arttırarak pulmoner damarlardaki düz kas hücrelerini doğrudan gevşetir. Bu nedenle PAH patofizyolojisinde görülen azalmış PGI_2 üretimi vazodilatasyon elde edilmesi açısından epoprostenol ve diğer prostasiklin türevi ilaçların kullanımına yol açmıştır. Fonksiyonel açıdan PGI_2, TXA_2'ye göre zıt etkiler oluşturur. IV yol ile kullanılan epoprostenol, pulmoner arter basıncını etkili biçimde düşürür ve egzersiz kapasitesinin artmasını sağlayarak sağkalımı uzatır (90). Yarı ömrü kısa olan epoprostenol, IV yol ile infüzyon olarak uygulanır. En sık görülen yan etkileri arasında baş ağrısı, çene ağrısı,

sıcak intoleransı ve diyare bulunmaktadır. Uygulama metodunun IV ve sürekli infüzyon şeklinde oluşu ve yüksek tedavi maliyetlerinin bulunması dolayısıyla treprostinil geliştirilmiştir. Treprostinil, sürekli olarak cilt altına infüzyon olarak verilebilir veya günde 4 kez 9 solukluk seanslar şeklinde inhalasyon yoluyla kullanılabilir. İloprost ise nebülizatör kullanılarak günde 6 – 9 kez uygulanan bir prostasiklin analoğudur. Vazodilatasyona bağlı görülen yan etkiler senkop da dahil olmak üzere ilioprost tedavisinde de oluşabilir. Prostasiklinler hava yolundaki duyusal sinirler üzerinde sensiviteyi yükselttiğinden öksürük gelişimine ve bronkokonstriksiyona neden olabilir (5).

8.2. Endotelin Reseptör Antagonistleri

Endotelin – 1 (ET – 1), PAH gelişiminde etkisi bulunan güçlü bir vazokonstriktördür ve PAH'ta düzeyleri yükselir. Etkisini ET_A reseptörleri üzerinden göstererek damar duvarında bulunan düz kas hücrelerini kasar ve proliferasyonlarına neden olur. ET_B reseptörleri ise endotel hücrelerinden PGI_2 ve NO deşarjına neden olur.

Bosentan, $ET_{A/}ET_B$ antagonistidir. PAH tedavisinde semptomların ve mortalitenin azalması konusunda etkili bir seçenektir. Başlangıç dozu, 4 hafta süreyle günde 2 kez olmak üzere 62,5 mg, idame dozu ise günde 2 kez uygulanmak üzere 125 mg'dır. İyi tolerasyona sahiptir ve yan etkileri arasında genellikle karaciğer fonksiyon bozuklukları, baş ağrısı, periferik ödem oluşumu, anemi ve nazal konjesyon oluşumu bulunmaktadır. Bu nedenlerle karaciğer enzim düzeyleri yakın takibe alınmalıdır. Bu ilaç sınıfına dair nadir görülen bir başka yan etki ise testiküler atrofi ve infertilitedir. Ek olarak bosentan, teratojenik kabul edilir. Ambrisentan ise selektif bir ET_A reseptör antagonistidir. Oral yol ile günde 1 kez olmak üzere 5 – 15 mg dozlarında kullanılması tavsiye edilir. Klinik açıdan etkisi ve yan etkileri bosentana oldukça benzerdir. Sitaksentan da selektif bir ET_A reseptör antagonistidir ancak yarattığı karaciğer fonksiyon bozukluğu mortal seviyelerde olduğundan piyasadan çekilmiştir (5).

8.3. PDE5 İnhibitörleri

NO, solubl guanilat siklazı aktive ederek cGMP düzeylerini yükseltir. cGMP de PDE5 ile 5'GMP'ye hidrolize edilir. cGMP'nin düz kas hücrelerinde yükselmesi düz kasların gevşemesini sağlar. PDE5 inhibisyonu ile bu etki düz kas gevşemesini belirginleştirir ve oluşan etkinin uzaması sağlanır. Bu durum sayesinde pulmoner yatakta vazodilatasyon oluşur. Sildenafil, PAH tedavisinde kullanılan bir PDE5 inhibitörüdür ve erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan

dozdan daha düşük dozlarda – günde 3 kez oral yol ile 20mg – uygulanması yeterlidir. PAH hastalarında kullanıldığında, pulmoner yataktaki direnç belirgin olarak düşer ve egzersiz kapasitesi iyileşir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, dispepsi, diskromatopsi ve sıcak intoleransıdır. Tadalafil ise sildenafile göre daha uzun etki süresine sahiptir ve bu sayede günde 1 kez uygulanması yeterlidir (5).

8.4. PDE4 İnhibitörleri

Bir PDE4 inhibitörü olan roflumilast ve etkin metaboliti olan roflumilast N – oksit, selektif olarak PDE4'ü inhibe eder. Antiinflamatuvar etkileri de bulunan bu ilaç, KOAH tedavisindeki alevlenmeleri azaltmak için de kullanılır. Roflumilast, CYP'ler ile metabolize edilir ve renal sistem aracılığı ile elimine edilir. En sık görülen yan etkiler arasında ishal, mide bulantısı, kilo kaybı ve baş ağrısı bulunur. Yan etkilere bağlı yeniden doz ayarlaması gerekebilir. Nadiren de olsa anksiyete bozuklukları, depresyon ve suisidal düşünceler gibi psikiyatrik yan etkiler izlenebilir (5).

KAYNAKLAR

1. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nature Reviews Immunology. 2008;8(3):183-92.
2. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. Pharmacological reviews. 1998;50(4):515-96.
3. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The Journal of clinical investigation. 2008;118(11):3546-56.
4. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the severe asthma research program. Journal of allergy and clinical immunology. 2007;119(1):14-21.
5. Brunton L, Chabner BA, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition: McGraw-Hill Education; 2011. p:1031 - 65 p.
6. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. European respiratory journal. 2009;33(5):1165-85.
7. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacological reviews. 2004;56(4):515-48.
8. Berger W. Aerosol devices and asthma therapy. Current drug delivery. 2009;6(1):38-49.

9. Sturton G, Persson C, Barnes PJ. Small airways: an important but neglected target in the treatment of obstructive airway diseases. Trends in pharmacological sciences. 2008;29(7):340-5.
10. Chan H-K. Dry powder aerosol delivery systems: current and future research directions. Journal of aerosol medicine. 2006;19(1):21-7.
11. Virchow J, Crompton G, Dal Negro R, Pedersen S, Magnan A, Seidenberg J, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. Respiratory medicine. 2008;102(1):10-9.
12. KIPS JC, PAUWELS RA. Long-acting inhaled β2-agonist therapy in asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;164(6):923-32.
13. Cazzola M, Matera M. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. British journal of pharmacology. 2008;155(3):291-9.
14. Holz GG, Kang G, Harbeck M, Roe MW, Chepurny OG. Cell physiology of cAMP sensor Epac. The Journal of physiology. 2006;577(1):5-15.
15. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. The Lancet. 1995;345(8941):41-4.
16. Suissa S, Ernst P. Optical illusions from visual data analysis: example of the New Zealand asthma mortality epidemic. Journal of clinical epidemiology. 1997;50(10):1079-88.
17. Redington AE. Step One for Asthma Treatment. Drugs. 2001;61(9):1231-8.
18. Fanta CH. Drug therapy: asthma. N Engl J Med. 2009;360(10):1002-14.
19. Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol in patients with severe asthma. Chest. 2002;121(5):1401-6.
20. Faulds D, Hollingshead LM, Goa KL. Formoterol. Drugs. 1991;42(1):115-37.
21. Goldsmith DR, Keating GM. Budesonide/formoterol. Drugs. 2004;64(14):1597-618.
22. Abdelghany O, Merl M-Y. Arformoterol: The first nebulized long-acting beta sub 2-adrenergic agonist. Formulary. 2007;42(2):99.
23. Matera MG, Cazzola M. Ultra-long-acting β2-adrenoceptor agonists. Drugs. 2007;67(4):503-15.
24. Lipworth BJ. Long-acting β2-adrenoceptor agonists: a smart choice for asthma? Trends in pharmacological sciences. 2007;28(6):257-62.
25. Barnes P. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β2-agonists and corticosteroids. European Respiratory Journal. 2002;19(1):182-91.

26. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. The Lancet. 2006;368(9537):744-53.
27. Dini FL, Cogo R. Doxofylline: a new generation xanthine bronchodilator devoid of major cardiovascular adverse effects. Current medical research and opinion. 2000;16(4):258-68.
28. Chung IY, Nam-Kung EK, Lee NM, Chang HS, Kim YH, Park CS. The downregulation of Bcl-2 expression is necessary for theophylline-induced apoptosis of eosinophil. Cellular immunology. 2000;203(2):95-102.
29. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. The Journal of experimental medicine. 2004;200(5):689-95.
30. Ichiyama T, Hasegawa S, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Theophylline inhibits NF-κB activation and IκBα degradation in human pulmonary epithelial cells. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2001;364(6):558-61.
31. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, Chung KF, Adcock IM, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002;99(13):8921-6.
32. Marwick JA, Caramori G, Stevenson CS, Casolari P, Jazrawi E, Barnes PJ, et al. Inhibition of PI3Kδ restores glucocorticoid function in smoking-induced airway inflammation in mice. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;179(7):542-8.
33. Ohta K, Yamashita N. Apoptosis of eosinophils and lymphocytes in allergic inflammation. Journal of allergy and clinical immunology. 1999;104(1):14-21.
34. Oliver B, Tomita K, Keller A, Caramori G, Adcock I, Chung K, et al. Low-dose theophylline does not exert its anti-inflammatory effects in mild asthma through upregulation of interleukin-10 in alveolar macrophages. Allergy. 2001;56(11):1087-90.
35. Wilson C. Adenosine receptors and asthma in humans. British journal of pharmacology. 2008;155(4):475-86.
36. Yasui K, Agematsu K, Shinozaki K, Hokibara S, Nagumo H, Nakazawa T, et al. Theophylline induces neutrophil apoptosis through adenosine A2A receptor antagonism. Journal of Leukocyte Biology. 2000;67(4):529-35.

37. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;167(6):813-8.
38. Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;165(10):1371-6.
39. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;151(6):1907-14.
40. Lim S, Tomita K, Carramori G, Jatakanon A, Oliver B, Keller A, et al. Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;164(2):273-6.
41. Zhang Z-Y, Kaminsky LS. Characterization of human cytochromes P450 involved in theophylline 8-hydroxylation. Biochemical pharmacology. 1995;50(2):205-11.
42. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of systematic reviews. 2003(2).
43. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. European Respiratory Journal. 2008;31(1):143-78.
44. Parameswaran K. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. The Cochrane Library. 2001.
45. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. New England Journal of Medicine. 1997;337(20):1405-11.
46. Rivington RN, Boulet L-P, Côté J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;151(2):325-32.
47. Seddon P, Bara A, Lasserson TJ, Ducharme FM. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006(1).
48. Chiba Y, Shinozaki K, Ueno A, Sakai H, Misawa M. Increased expression of Gαq protein in bronchial smooth muscle of mice with allergic bronchial asthma. Journal of Smooth Muscle Research. 2008;44(2):95-100.

49. Casarosa P, Kiechle T, Sieger P, Pieper M, Gantner F. The constitutive activity of the human muscarinic M3 receptor unmasks differences in the pharmacology of anticholinergics. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2010;333(1):201-9.
50. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax. 2006;61(10):854-62.
51. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine. 2008;359(15):1543-54.
52. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;157(3):S1-S53.
53. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: quintiles prize lecture 2005. British journal of pharmacology. 2006;148(3):245-54.
54. Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, Cosio B, Ito M, Barnes PJ, et al. Histone deacetylase 2–mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-κB suppression. The Journal of experimental medicine. 2006;203(1):7-13.
55. Giembycz MA, Kaur M, Leigh R, Newton R. A Holy Grail of asthma management: toward understanding how long-acting β2-adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. British journal of pharmacology. 2008;153(6):1090-104.
56. Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005(3).
57. PEDERSEN S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001;164(4):521-35.
58. Barnes PJ. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. Annual review of physiology. 2009;71:451-64.
59. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine. 2007;356(8):775-89.
60. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(7).

61. Manjra A, Price J, Lenney W, Hughes S, Barnacle H. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. Respiratory medicine. 2000;94(12):1206-14.
62. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. European Respiratory Journal. 2006;28(5):1042-50.
63. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008(2).
64. Van Ganse E, Kaufman L, Derde MP, Yernault JC, Delaunois L, Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. European Respiratory Journal. 1997;10(10):2216-24.
65. Peters-Golden M, Henderson Jr WR. Leukotrienes. New England Journal of Medicine. 2007;357(18):1841-54.
66. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. BMj. 2003;326(7390):621.
67. O'Sullivan Sn, Akveld M, Burke CM, Poulter LW. Effect of the addition of montelukast to inhaled fluticasone propionate on airway inflammation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;167(5):745-50.
68. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. The Lancet. 2001;357(9273):2007-11.
69. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden Jr E. Comparative effects of long-acting β2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. Journal of allergy and clinical immunology. 2000;106(3):500-6.
70. Nathani N, Little MA, Kunst H, Wilson D, Thickett DR. Churg–Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. Thorax. 2008;63(10):883-8.
71. Avila PC. Does anti-IgE therapy help in asthma? Efficacy and controversies. Annu Rev Med. 2007;58:185-203.
72. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane database of systematic reviews. 2006(2).

73. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FER, Wallace DV. American academy of allergy, asthma & immunology/American college of allergy, asthma and immunology joint task force report on omalizumab-associated anaphylaxis. Journal of allergy and clinical immunology. 2007;120(6):1373-7.
74. Rogers DF. Pharmacological regulation of the neuronal control of airway mucus secretion. Current Opinion in pharmacology. 2002;2(3):249-55.
75. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. The Lancet. 2008;371(9621):1375-84.
76. Dicpinigaitis PV. Currently available antitussives. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2009;22(2):148-51.
77. Birring SS, Berry M, Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic Bronchitis. American Journal of Respiratory Medicine. 2003;2(2):169-73.
78. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? Chest. 2005;127(5):1710-3.
79. Dicpinigaitis PV, Gayle YE, Solomon G, Gilbert RD. Inhibition of cough-reflex sensitivity by benzonatate and guaifenesin in acute viral cough. Respiratory medicine. 2009;103(6):902-6.
80. Newton PJ, Davidson PM, Macdonald P, Ollerton R, Krum H. Nebulized furosemide for the management of dyspnea: does the evidence support its use? Journal of pain and symptom management. 2008;36(4):424-41.
81. Currow DC, Abernethy AP. Pharmacological management of dyspnoea. Current opinion in supportive and palliative care. 2007;1(2):96-101.
82. Greenstone M, Lasserson TJ. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002(3).
83. Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 1994;105(5):1383-91.
84. Jones P, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001(1).
85. Gross JB, Blouin RT, Zandsberg S, Conard PF, Haussler J. Effect of flumazenil on ventilatory drive during sedation with midazolam and alfentanil. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 1996;85(4):713-20.

86. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Lloyd Jones P, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(1_Supplement_S):S20-S31.
87. Barnes PJ, Liu SF. Regulation of pulmonary vascular tone. Pharmacological reviews. 1995;47(1):87-131.
88. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. Journal of the American college of cardiology. 2009;53(17):1573-619.
89. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. New England Journal of Medicine. 2004;351(14):1425-36.
90. Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. European respiratory journal. 2008;31(4):891-901.

BÖLÜM 4

SOLUNUM SİSTEMİ MİKROBİYOLOJİSİ VE DOĞRU MİKROBİYOLOJİK ÖRNEK ALIMI

Tuğçe ÜNALAN ALTINTOP

İnsan solunum sistemi, hava yoluyla bulaşan mikroorganizma ve partiküllerin vücuda ana giriş yoludur. Mikrobiyal topluluklar insanoğlu ve ataları ile tarihin başından beri birlikte yaşamakta ve solunum sistemi dahil birçok bölgede yer almaktadır. Solunum sistemi her farklı bölgesi o bölgeye özgü mikrobiyal topluluklar içermekte ve bu topluluklar insan sağlığında önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda, yeni nesil dizileme teknolojilerinin mikrobiyoloji alanında çığır açması ile birlikte insan mikrobiyotasının sağlık açısından önemi daha iyi anlaşılmıştır. Araştırmalar daha çok bağırsak mikrobiyotası ile ilgilense de son yıllarda yapılan çalışmalar solunum sistemi mikrobiyotasının da insan sağlığında geniş bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur (1).

Solunum sistemi üst solunum yolu (ÜSY) ve alt solunum yolundan (ASY) oluşan kompleks bir organ sistemidir. ÜSY; ön nazal boşluklar, nazal pasaj, paranazal sinüsler, nazofarenks, orofarenks ve larenksin vokal kordlara kadar olan bölümünden oluşmaktadır. ASY ise; larenksin vokal kordların altındaki bölümü, trakea, küçük hava yolları (bronş ve bronşiyoller) ve alveolleri içerir. Solunum sisteminin öncelikli işlevi oksijen ve karbondioksit alışverişinin devamlılığıdır. Bu nedenle, erişkin bir insanın solunum yolları yüzey alanı yaklaşık 70 m^2'dir ve bu insan derisi yüzey alanının 40 katına denk gelmektedir (2). Tüm bu yüzey alanı nişe özgü bakteriyel topluluklar barındırır, bu mikroorganizmalar ağırlık olarak en fazla ÜSY'de bulunmaktadır. Bu bakteriyel toplulukların en önemli görevi solunum sistemi patojenlerinin mukozal yüzeyde tutunmasını ve ASY'ye yayılmasını engellemektir. Solunum sistemi bakteriyel patojenlerinin ÜSY'de kolonizasyonu, üst, alt ve dissemine solunum yolu enfeksiyonlarının ilk ve zorunlu adımıdır (3). Bu nedenle, solunum sistemi

enfeksiyonlarının oluşumunda bu ilk basamağın solunum sistemi mikrobiyotası tarafından "kolonizasyon inhibisyonu" adı verilen bir süreç ile engellenmesi, enfeksiyonların önlenmesinde oldukça önemli bir role sahiptir. Ayrıca, solunum sistemi mikrobiyotasında yer alan topluluklar; kolonize mikroorganizmaların aşırı üremesini, inflamasyon oluşturmasını ve lokal veya sistemik yayılımını da engelleyerek yarar sağlarlar (4). Ek olarak, mikrobiyotanın solunum sistemi bağışıklık sisteminin yapısal gelişimine de katkı sağladığı bilinmektedir (5). Son yıllarda çalışmalar, sağlıklı solunum sistemi mikrobiyotasının nasıl oluştuğuna, hangi ekolojik ve çevresel etmenlerin gelişimine katkıda bulunduğuna ve insan sağlığındaki rolüne odaklanmaktadır.

1. Solunum sistemi mikrobiyotası

1.1 Üst solunum yolu mikrobiyotası

ÜSY; farklı çevresel etmenlere maruz kalan, farklı epitel yapılarına sahip, ayrık anatomik yapılardan oluşur. Bu değişken mikro-nişler özelleşmiş bakteriyel, fungal ve viral topluluklarla kolonizedir.

Ön nazal boşluklar, dış çevreye en yakın olan anatomik bölge olup deri-benzeri keratinize skuamöz epitele ile çevrilidir. Ayrıca sebum üreten seröz ve sebasöz bezlere sahiptir. Bu bezler tarafından üretilen sebum, *Staphylococcus* spp., *Propionibacterium* spp. ve *Corynebacterium* spp. gibi lipofilik deri kolonizerleri tarafından kullanılır (6, 7). Bunlara ek olarak solunum sisteminde yaygın olarak bulunan bakterilerden *Moraxella* spp., *Dolosigranulum* spp. ve *Streptococcus* spp. de ön nazal boşluklarda yer alır. Nazofarenks, nazal kavitenin derin kısımlarında bulunur, katmanlı skuamöz epitelle kaplıdır, yer yer aralarda solunum epiteli hücreleri bulunur. Nazofarenkste bakteriyel kommüniteler, ön nazal boşluklara göre daha geniş çeşitliliğe sahiptir (8). Nazofarenks, ön nazal boşluklarla benzer olarak *Moraxella* spp., *Staphylococcus* spp. ve *Corynebacterium* spp. topluluklarını içerir. Ek olarak, nazofarenkste tipik olarak yer alan türler ise *Dolosigranulum* spp., *Haemophilus* spp. ve *Streptococcus* spp.'dir (9). ÜSY'nin orofarenks bölümü ise keratinize olmayan, katmanlı skuamöz epitelle döşelidir. Orofarenks ise, nazofarenkse kıyasla daha değişken bir mikrobiyotaya sahiptir. Orofarenkste gözlenen bakteriyel türler; streptokoklar, anaeroplar (*Veillonella* spp., *Prevotella* spp. ve *Leptotrichia* spp.), *Neisseria* spp., ve *Rothia* spp.'dir (10).

Bakteriyel patojenlerin yanısıra, moleküler yöntemler ÜSY'de viral mikrobiyotanın varlığını ortaya koymuştur. Çalışmalarda, sağlıklı asemptomatik

çocukların ÜSY'de insan rhinovirüs (HRV), bocavirüs, polyomavirüsler, adenoviüs ve koronavirüs türleri saptanmıştır (11). Metagenomik çalışmalar ise ÜSY'de çok farklı viral türlerin yer aldığını ortaya koymuştur. Örneğin, yeni keşfedilen Anelloviridae ailesi ÜSY'de en sık saptanan tür olarak karşımıza çıkmaktadır (12, 13). Fungal etkenlerden ise *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Candida* spp. ve *Alternaria* spp. sağlıklı solunum mikobiyotasında yer alan türlerdir (14, 15).

ÜSY'de akut otitis media ve kronik rinosinüzit enfeksiyonlarının solunum mikrobiyotasındaki bakteriyel çeşitliliğin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16, 17). ÜSY mikrobiyotasında yer alan kilit türler *Dolosigranulum* spp. ve *Corynebacterium* spp. özellikle *Streptococcus pneumoniae* patojeninin yayılımını önlemeleri açısından önemlidir (18, 19). Ek olarak mikrobiyotanın bir diğer türü olan *Staphylococcus epidermidis* bakterisinin salgıladıkları serin proteaz enzimleri ile *Staphylococcus aureus* bakterisinin oluşturduğu biyofilm yapısını yok ettiği gösterilmiştir (20). *Haemophilus influenzae* bakterisinin ise nötrofilleri ateşleyerek *Streptococcus pneumoniae* patojeninin öldürülmesini sağladığı bildirilmektedir (21).

Sağlıklı bir ÜSY mikrobiyotasına sahip olmak, patojen mikroorganizmaların burada çoğalıp ASY'ye yayılımını önleyerek insan sağlığına önemli bir katkı sunar.

1.2 Alt solunum yolu mikrobiyotası

ASY; gaz alışverişinin yapıldığı bağlantı yolları (trakea, bronş ve bronşioller) ve alveollerden oluşur. Bağlantı yolları adı verilen trakea, bronş ve bronşioller, ÜSY'ye benzer epitelle döşelidir, solunum ağacının uçlarına doğru ilerledikçe epitel hücreleri kübik şeklini alır. Alveoller ise kendine özgü işlevsel bir alveolar epitelle döşelidir. Bu özelleşmiş alveolar epitel, immün homeostazın devamlılığına katkı sağlar. Epitelyal disfonksiyon infalamatuar bozuklukların gelişiminde önemli bir role sahiptir. Alveolar epitel, mikroorganizma ve allerjenlere karşı ilk savunma mekanizmasıdır. Mukus salgılayan goblet hücreleri, nöroendokrin hücreler, bazal hücreler ve çok silli epitelden oluşur. ÜSY'nin aksine ASY, uzun yıllar boyunca steril kabul edilmiştir. Ancak, yakın zamanda metagenomik çalışmalar ASY'nin kendine özgü bir mikrobiyal kompozisyonunun olduğunu göstermektedir.

Sağlıklı insanlarda bakteriler ASY'na mukozal yayılım ya da mikro-aspirasyon yollarıyla ilerler. Moleküler yöntemler ASY'nın ÜSY'ye benzer bir mikrobiyotaya sahip olduğunu göstermiştir (22). Bu durum mikroaspirasyonun

baskın yol olduğunu göstermektedir (23). Sağlıklı erişkinlerde akciğer mikrobiyotasının ana kaynağı orofarenks iken, çocuklarda nazofarenks ve orofarenkstir (24). Bu durum, ÜSY anatomisi ve çocuklarda artmış sekresyonların bakterilerin ASY'na yayılımını arttırması ile açıklanabilir. Mikrobiyal eliminasyon konak immün faktörleri ve mukosiliyer klerens ile sağlanmaktadır. Mikrobiyal üreme için gerekli koşullar (sıcaklık, oksijen, besin miktarı) akciğerler boyunca değişkenlik göstermektedir.

Çocuklarda sağlıklı mikrobiyota ÜSY'ye benzer olarak, *Moraxella* spp., *Haemophilus* spp., *Staphylococcus* spp. ve *Streptococcus* spp. türlerini içerirken, ÜSY'den farklı olarak *Corynebacterium* spp. ve *Dolosigranulum* spp. türlerini içermez (24). Erişkinlerde ise akciğer mikrobiyotasında, *Firmicutes* (*Streptococcus* spp. ve *Veilonella* spp.) ve *Bacteriodetes* (*Prevotella* spp.) filumları bulunmaktadır. Akciğerlerde sıklıkla tespit edilen *Tropheryma whipplei* bakterisinin ÜSY'de bulunmaması ise şaşırtıcı bir bulgudur (25, 26).

ASY viromu ile ilgili yapılan çalışmalarda, yüksek sıklıkta Anelloviridae ailesi ve bakteriyofajlar tespit edilmiştir (27-29). ASY mikobiyomunda ise ÜSY'de bulunan türler daha az sıklıkta gözlenmekte ve *Eremothecium*, *Systenostrema* ve *Malassezia* cinsleri, ve Davidiellaceae ailesi bulunmaktadır (30, 31).

Yakın zamanda ASY mikrobiyotası ile ilgili adapte ada teorisi ortaya atılmış olup, bu teoriye göre akciğer mikrobiyotasının mikrobiyal göç ve eliminasyonun dengesi ile oluştuğu öne sürülmektedir (32). Bu dengenin bozulması, mikrobiyal zenginliğin azalmasına ve patojen türlerin baskın hale gelmesine neden olmaktadır. Bu durum, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), idiopatik pulmoner fibrozis ve kistik fibrozis gibi kronik akciğer hastalıklarının ilerlemesine katkı sağlamaktadır (33-36). ASY mikrobiyotasının insan sağlığındaki rolü henüz netliğe kavuşmamış olsa da mukozal immün homeostaza katkısı olduğu düşünülmektedir.

2. Solunum sisteminde doğru mikrobiyolojik örnek alımı

2.1 Üst solunum yolu örnekleri

1.1.1 Boğaz süruntüsü

Yeterli bir ışık kaynağı ile dil basacağı kullanılarak dile boğaz görünecek şekilde bastırılır. Steril eküvyon her iki tonsile, posterior farenkse ve varsa enflamasyonlu alanlara ileri geri hareketlerle sürülür. Steril eküvyon yanak mukozasına, dudak, uvula ve dile dokundurulmaz. Epiglot inflamasyonu saptandığında solunum

yollarının tıkanmasından kaçınmak için örnek alınmaz. Eğer membran varlığı saptanırsa kenarından kaldırılıp, steril eküvyon membranın altına sürtülerek örnek alınır. Bakteriyolojik kültür için kömürlü Amies transport besiyerine veya Stuart besiyerine örnek alınır. Virolojik inceleme için plastik saplı steril dakron eküvyona örnek alınır, viral taşıma besiyeri içinde laboratuvara gönderilir.

Boğaz sürüntüsü içinde İnfluenza virüsünün çoğalamadığı skuamöz epitel içermesi nedeniyle, virolojik incelemelerde burun ve boğaz sürüntüsü birlikte alınmalıdır.

2.1.2. Nazofarengeal sürüntü örneği

Gövdesi burgulu, kolayca esneyebilen özellikte, alüminyum şaftlı, dakron (virolojik örnekler için) veya rayon (boğmaca için) uçlı steril eküvyon burundan içeri sokulur ve nazofarenkse kadar ilerletilir. Nazofarense 5 saniye kadar yuvarlak hareketlerle sürülür. Bakteriyolojik örnekler için kömürlü Amies ya da Stuart besiyeri; virolojik örnekleri için viral taşıma besiyeri kullanılır.

2.1.3 Nazofarengeal aspirat örneği

Hasta düz bir zemine yatırılır. Boyun ekstansiyona getirilir. Hastaya nefesini tutması söylenir. Burundan içeri bir kateter yardımıyla nazofarenkse kadar girilir. 4-7 mL serum fizyolojik verilerek 2-3 mL geri aspire edilir. Kateter yavaşça geri çekilir ve şırıngadan ayrılır.

2.1.3. Dış kulak yolu sürüntü örneği

Islatılmış bir eküvyon yardımıyla dış kulak yolundaki kir ve kalıntılar temizlenir. İkinci bir eküvyon dış kulak yolu içinde çevrilerek sürüntü alınır.

2.1.4.Timpanosentez sıvısı

Sağlam kulak zarı varlığında, kulak zarı sabunlu suyla temizlenip enjektörle aspirasyon uygulanır. Kulak zarı perfore ise veya miringotomi tüpü varlığında spekulum ve esnek bir eküvyon yardımıyla örnek alınır.

2.1.4.Sinüs aspirasyon sıvısı

Maksiller sinüsten bir iğne yardımıyla aspirasyon yapılır. Yeterli örnek elde edilemezse serum fizyolojik ile irrigasyon yapılabilir.

Endoskopi eşliğinde maksiller sinüse komşu orta meatustaki biriken eksuda bir eküvyon ile alınabilir. Çocuklarda bu yöntem önerilmez.

2.1.5. Sinüs biyopsisi

Biyopsi örnekleri frontal, etmoid ve sfenoid sinüslerden alınabilir. Steril şartlarda cerrahi olarak uygulanması gereken bir işlemdir.

2.1.6. Burun süründüsü

Serum fizyolojik ile ıslatılmış steril eküvyon (dakron/polyester) damağa paralel bir şekilde burun deliklerine 1-2 cm sokulur. Sekresyonların eküvyon ucunda emilmesi için 1-2 saniye bekletilir ve burun mukozasına sürerek yuvarlak hareketlerle örnek alınır. Bakteriyolojik örnekler için kömürlü Amies ya da Stuart besiyeri; virolojik örnekleri için viral taşıma besiyeri kullanılır.

2.2. Alt solunum yolu örnekleri

2.2.1. Balgam

Ekspektore balgam örnekleri alınmadan önce ağız içi steril su veya serum fizyolojik ile temizlenir. Hastaya bir bardak ılık su içmesi önerilir. Hastaya derin bir nefes alıp, bir süre nefesini tuttuktan sonra kuvvetli bir öksürük ile balgamı kabın içerisine çıkarması söylenir. Hasta spontan balgam çıkaramıyorsa indüklenmiş balgam örneği alınabilir. Dil, mukoza ve dişler diş fırçası yardımıyla diş macunu kullanmadan fırçalanır. Hastaya nebulizatör yardımıyla %3-10'luk sodyum klorür 15-20 dakika boyunca solutulur. İndüklenmiş balgam örneği en az 10 mL olmalıdır. Kaba tükürük ve postnazal akıntı gelmemesi için hasta uyarılır.

Tüberküloz şüphesi ile balgam örneği alınacaksa, örnek biyogüvenlik açısından tüberküloz için tasarlanmış, negatif basınçlı özel havalandırma sistemi bulunan, HEPA filtreli, ultraviyole lambası ve hava dezenfektan cihazı bulunan özel kabin ya da odalarda alınmalıdır. Bu özelliklere sahip bir oda kurumda bulunmuyorsa, mümkünse bol güneş alan açık hava bir ortamda örnek alınabilir. Örneğin hasta odasında ya da tuvalette alınması önerilmemektedir. Tüberküloz şüphesi varsa balgam örneğinin sabah aç karna üç gün üst üste alınması önerilir.

2.2.2. Trakeal aspirat

Trakeostomili ya da entübe hastalardan aspirasyonla örnek alınır. Yenidoğanlar, süt çocukları ve küçük çocuklar için "auger" kullanılarak örnek alınır.

2.2.3. Bronkoalveolar lavaj

Bronkoskopi esnasında fleksibl bronkoskop ile akciğer segmentinden steril serum fizyolojik verilip aspire edilerek örnek alınır. Çeşme suyu kullanılması

atipik mikobakteri kontaminasyonuna neden olduğu için önerilmez. Başlangıçta alınan örnek atılıp, son kısmı kültür amaçlı gönderilmelidir.

2.2.4. Korunmuş fırça örneği

Bronkoskopi esnasında fleksibl bronkoskop ile örnek alınır. Çift lümenli polietilen glikol ile kapatılan kateter kullanılır. Örnek 5 mL serum fizyolojik içerisine konularak laboratuvara gönderilir.

2.2.5. Biyopsi örneği

Transbronşiyal biyopsi bronkoskopi sırasında bronkoskopun biyopsi kanalına yerleştirilen forseps kullanılarak alınır. Açık akciğer biyopsisi ise steril ortamda cerrahi şartlarda alınır (37, 38).

KAYNAKLAR

1. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. Genome Med 2016;8(1):51 doi: 10.1186/s13073-016-0307-y.
2. Weibel ER, Cournand AF, Richards DW. *Morphometry of the human lung*: Springer, 1963.
3. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis 2004;4(3):144-54 doi: 10.1016/s1473-3099(04)00938-7.
4. Bäumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. Nature 2016;535(7610):85-93 doi: 10.1038/nature18849.
5. Yun Y, Srinivas G, Kuenzel S, et al. Environmentally determined differences in the murine lung microbiota and their relation to alveolar architecture. PLoS One 2014;9(12):e113466 doi: 10.1371/journal.pone.0113466.
6. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Kong HH, Segre JA. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. Nature 2014;514(7520):59-64 doi: 10.1038/nature13786.
7. Zhou Y, Mihindukulasuriya KA, Gao H, et al. Exploration of bacterial community classes in major human habitats. Genome Biol 2014;15(5):R66 doi: 10.1186/gb-2014-15-5-r66.
8. Yan M, Pamp SJ, Fukuyama J, et al. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and S. aureus carriage. Cell Host Microbe 2013;14(6):631-40 doi: 10.1016/j.chom.2013.11.005.

9. Mika M, Mack I, Korten I, et al. Dynamics of the nasal microbiota in infancy: a prospective cohort study. J Allergy Clin Immunol 2015;135(4):905-12. e11 doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1909.
10. Charlson ES, Chen J, Custers-Allen R, et al. Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers. PLoS One 2010;5(12):e15216 doi: 10.1371/journal.pone.0015216.
11. Van den Bergh MR, Biesbroek G, Rossen JW, et al. Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: interplay between viruses and bacteria. PLoS One 2012;7(10):e47711 doi: 10.1371/journal.pone.0047711.
12. Wang Y, Zhu N, Li Y, et al. Metagenomic analysis of viral genetic diversity in respiratory samples from children with severe acute respiratory infection in China. Clin Microbiol Infect 2016;22(5):458.e1-9 doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.006.
13. Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Sodergren E, Weinstock GM, Storch GA. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. PLoS One 2012;7(6):e27735 doi: 10.1371/journal.pone.0027735.
14. Eidi S, Kamali SA, Hajari Z, et al. Nasal and indoors fungal contamination in healthy subjects. Health Scope 2016;5(1).
15. Charlson ES, Diamond JM, Bittinger K, et al. Lung-enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(6):536-45 doi: 10.1164/rccm.201204-0693OC.
16. Hilty M, Qi W, Brugger SD, et al. Nasopharyngeal microbiota in infants with acute otitis media. J Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Sodergren E, Weinstock GM, Storch GA. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. PLoS One 2012;7(6):e27735 doi: 10.1371/journal.pone.0027735Infect Dis 2012;205(7):1048-55 doi: 10.1093/infdis/jis024.
17. Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, et al. Sinus microbiome diversity depletion and Corynebacterium tuberculostearicum enrichment mediates rhinosinusitis. Sci Transl Med 2012;4(151):151ra24 doi: 10.1126/scitranslmed.3003783.
18. Bomar L, Brugger SD, Yost BH, Davies SS, Lemon KP. Corynebacterium accolens Releases Antipneumococcal Free Fatty Acids from Human Nostril and Skin Surface Triacylglycerols. mBio 2016;7(1):e01725-15 doi: 10.1128/mBio.01725-15.

19. Laufer AS, Metlay JP, Gent JF, Fennie KP, Kong Y, Pettigrew MM. Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. mBio 2011;2(1):e00245-10 doi: 10.1128/mBio.00245-10.
20. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. Nature 2010;465(7296):346-9 doi: 10.1038/nature09074.
21. Lysenko ES, Clarke TB, Shchepetov M, et al. Nod1 signaling overcomes resistance of S. pneumoniae to opsonophagocytic killing. PLoS Pathog 2007;3(8):e118 doi: 10.1371/journal.ppat.0030118.
22. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. mBio 2015;6(2):e00037 doi: 10.1128/mBio.00037-15.
23. Segal LN, Clemente JC, Tsay JC, et al. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. Nat Microbiol 2016;1:16031 doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.31.
24. Marsh RL, Kaestli M, Chang AB, et al. The microbiota in bronchoalveolar lavage from young children with chronic lung disease includes taxa present in both the oropharynx and nasopharynx. Microbiome 2016;4(1):37 doi: 10.1186/s40168-016-0182-1.
25. Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC, et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. Microbiome 2013;1(1):19 doi: 10.1186/2049-2618-1-19.
26. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Spatial Variation in the Healthy Human Lung Microbiome and the Adapted Island Model of Lung Biogeography. Ann Am Thorac Soc 2015;12(6):821-30 doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-029OC.
27. Abbas AA, Diamond JM, Chehoud C, et al. The Perioperative Lung Transplant Virome: Torque Teno Viruses Are Elevated in Donor Lungs and Show Divergent Dynamics in Primary Graft Dysfunction. Am J Transplant 2017;17(5):1313-24 doi: 10.1111/ajt.14076.
28. Willner D, Furlan M, Haynes M, et al. Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. PLoS One 2009;4(10):e7370 doi: 10.1371/journal.pone.0007370.

29. Young JC, Chehoud C, Bittinger K, et al. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients. Am J Transplant 2015;15(1):200-9 doi: 10.1111/ajt.13031.
30. van Woerden HC, Gregory C, Brown R, Marchesi JR, Hoogendoorn B, Matthews IP. Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: a community based case control study. BMC Infect Dis 2013;13:69 doi: 10.1186/1471-2334-13-69.
31. Cleland EJ, Bassiouni A, Boase S, Dowd S, Vreugde S, Wormald PJ. The fungal microbiome in chronic rhinosinusitis: richness, diversity, postoperative changes and patient outcomes. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4(4):259-65 doi: 10.1002/alr.21297.
32. Willner D, Haynes MR, Furlan M, et al. Spatial distribution of microbial communities in the cystic fibrosis lung. Isme j 2012;6(2):471-4 doi: 10.1038/ismej.2011.104.
33. Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One 2010;5(1):e8578 doi: 10.1371/journal.pone.0008578.
34. Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;185(10):1073-80 doi: 10.1164/rccm.201111-2075OC.
35. Huang YJ, LiPuma JJ. The Microbiome in Cystic Fibrosis. Clin Chest Med 2016;37(1):59-67 doi: 10.1016/j.ccm.2015.10.003.
36. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SA, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2014;190(8):906-13 doi: 10.1164/rccm.201403-0541OC.
37. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı. Numune Alma El Kitabı. 2017 (revizyon:2022). https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/plan-ve-faaliyetler/numune-alma-el-kitabi.pdf.
38. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları İçin Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları. Ankara 2015. https://www.klimud.org/public/uploads/files/solunum-sistemi-ornekleri.pdf

BÖLÜM 5

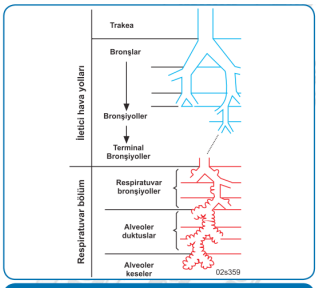
SOLUNUMDA İMMÜN DEFANS MEKANİZMALARI

Sibel AKYOL

Solunum Sisteminin Organizasyonu

Solunum yolu, atmosfer havası ile kan ve doku arasında fiziksel ve immünolojik bir bariyer oluşturan, hem gaz değişimini hem de kan oksijenasyonunu kolaylaştıran karmaşık bir sistemdir (1)

Solunum sistemi **morfolojik olarak** üst ve alt solunum yolları olarak ikiye ayrılır (1, 2)**.**



1- Üst solunum yolları (ÜSY); göğüs boşluğunun dışında kalan, iletken hava yolları olarak da adlandırılan, burun boşluğu, farenks ve larinksi içeren, nazal bölgeyle bağlantılı lenfoid doku (NALT; servikal lenf düğümleri) bölgesidir.
2- Alt solunum yolları (ASY): Göğüs kafesi içinde yer alan kısımdır. Trake, bronşlar, bronşiyoller ve akciğerlerden oluşur.

Dört ana hücre tipi, silli hücreler, mukus salgılayan goblet hücreleri, antimikrobiyal bileşikler üreten kulüp hücreleri (Bronchiolar ekzokrin hücreler, Clara hücreleri) bazal hücreler, solunum yolları enfeksiyonuna karşı bir bariyer oluştururlar.

Fonksiyonel olarak solunum sistemi; *iletici* kısım ve *solunumsal* kısım olarak ikiye ayrılır (akciğer alveollerinde atmosfer ve kan arasındaki gaz alışverişine karşı bir bariyer bulunur). İletken kısım üst solunum yolu (burun boşluğu, paranazal sinüsler ve nazofarenks) ve alt solunum yolu (larinks, trake, bronşlar, bronşiyoller) olarak ikiye ayrılır. Solunumsal kısım, bronşiyoller ve alveoller ile temsil edilir.

Solunum yolu epitel hücrelerinin immün özellikleri

Solunum yolu epiteli patojen, bakteri ve virüslerin hedefidir. Antijenik uyarının gelmesiyle doğal immün sistemin fiziksel defansında ilk engeli olusturarak bu bölgeye lökositlerin toplanmasını ve inflamatuar yanıtların oluşumunu engelleyerek aktif koruma sağlar. Membran epitel hücreleri antijenik uyarı sonrası sitokinleri salgılayarak yerleşik lenfositleri uyarır. Her aşamada, infeksiyonu kontrol edebilen ve inflamasyonu sınırlandırarak immün yanıtların aktivasyonunu önleyebilecek efektör mekanizmalar da aktive edilir (3,4).

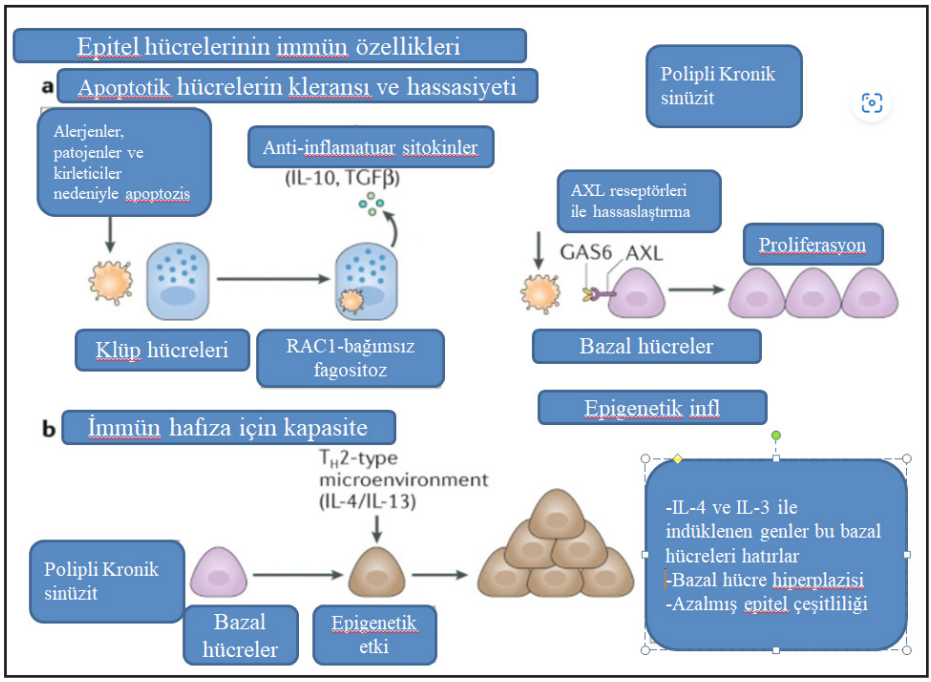
Akciğer membran sıvısında bulunan birçok humoral faktör içeren mukus salgısı özel fonksiyonlarda rol oynar. Alveollerin yüzeyinde bulunan dört sürfaktan protein (SP A-D) yüzey gerilimini azalt ve defans mekanizmasına da katılırlar, lökosit aktivitesini düzenleyerek antijenik opsonizasyonu gerçekleştirir.

Mukosilier sistemin patojenik yapıları uzaklaştırmasıyla akciğer membranı temizlenir**.** Solunum yolları ve submukozal bezlerı kaplayan sekretuar epitel hücreleri MUC5AC, MUC5B, antimikrobiyal mediatörleri, müsinleri üretirler ve solunum yolu epitel hücrelerinde konakçı savunmasının ilk basamağına katkıda bulunurlar (4,5).

Subepitelyal plazma hücreleri tarafından üretilen ve polimerik immünoglobulin reseptörü (pIgR) aracılığıyla solunum yolu epitel hücrelerinin apikal yüzeyine taşınan sekretuar IgA (SıgA), havadaki mikroorganizmaların ‘immün dışlama’ adı verilen bir süreçte yapışmasını önler (5).

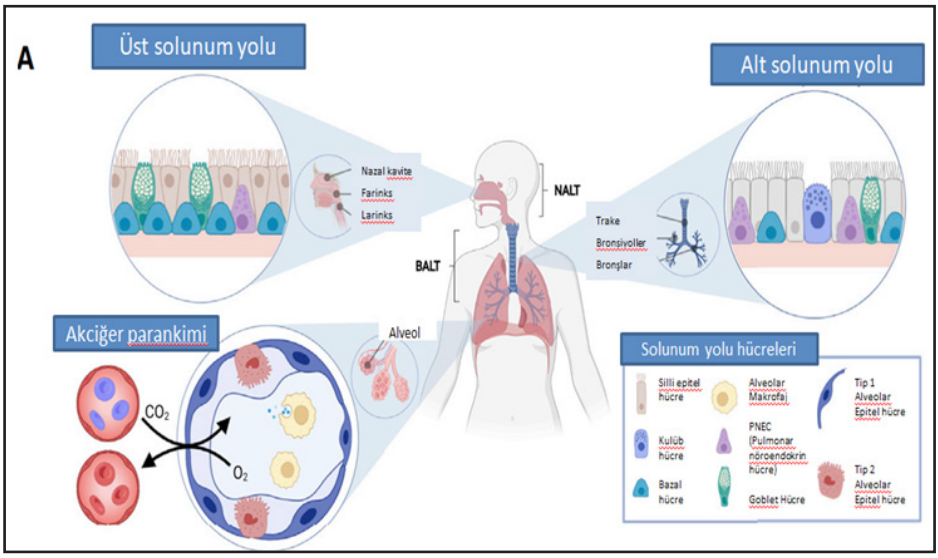
Epitel hücreleri, mikrobiyal saldırılara karşı hızlı immun yanıtı oluşturan Toll benzeri reseptörler (TLR) ve pattern tanıma reseptörleri (PPR) ile donatılmıştır.

Solunum yolu epitel hücreleri, tight junction ve aderans kavşakları ile bağlanır, bu da iyonların ve moleküllerin parasellüler difüzyonunu seçici olarak düzenleyerek bariyer bütünlüğünü korur.Tight juctıonlar, apikal epitel yüzeyinde bulunan ligandları, örneğin büyüme faktörü heregulini, bazolateral yüzeyde bulunan ErbB reseptörlerinden ayırır.



Şekil 1. Epitel hücrelerin immün özelikleri (6)

Epitel hücreleri çözünür mediatörlerin salınması ve hücre-hücre etkileşimi ile lokal immün hücrelerin düzenlenmesi gibi, immün yanıtlarıı doğrudan etkileyen iimmün yeteneklere sahiptir.Bunlar, AXL reseptörü tarafınridan apoptotik hücrelerin uyarılması, apoptotik hücrelerin RAC1 ile temizlenmesi, inflamatuar hafıza ve inflamasyonun sirkadiyen kontrolünü içerir. BMAL1, beyin ve kas ARNT benzeri 1; CXCL5, CXC-kemokin ligand 5; GAS6, büyüme durmasına özgü protein 6; T_H2, T yardımcısı 2; TGFβ, büyüme faktörünü β dönüştürüyor (7,8,9).

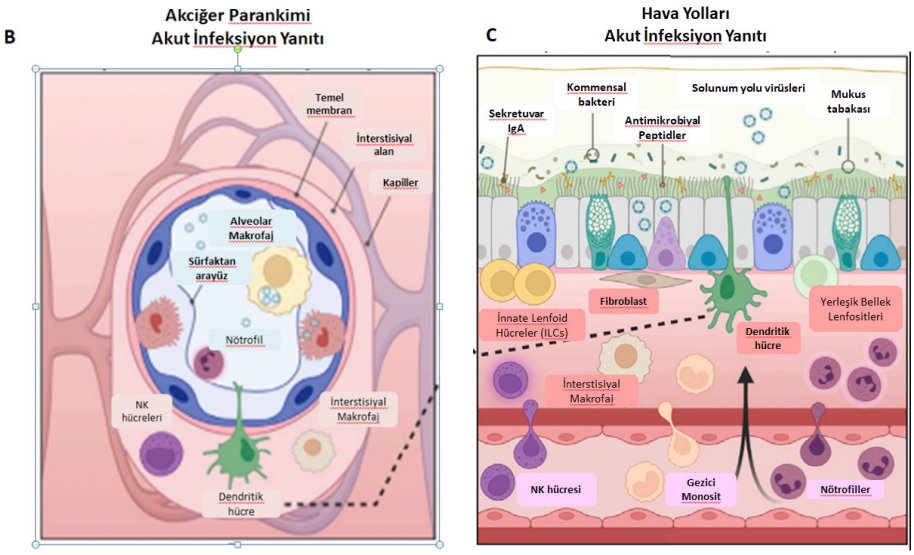


Şekil 2. (A) Solunum yolu bölümleri ve hücreleri (10)

(A) Solunum yollarının üst (burun boşluğu, farenks, gırtlak), alt (trakea, bronş, bronşiyoller) ve akciğer parankimi (alveoller ve akciğer interstisyel boşlukları) bölmeleri. Üst solunum yolunun spesifik yapısal hücreleri arasında farklılaşmamış bazal hücreler, siliyer epitel ve sekretuvar goblet hücreleri bulunur. ÜSY'daki siliyer epitel, goblet hücreleri tarafından sentezlenen mukus ile birlikte, debrisler, alerjenler ve potansiyel patojenleri ÜSY'dan uzaklaştırmak için mekanik bir araç oluşturur. Kulüp hücrelerinin, orta derecede tolerans yanıtı veren sil içermeyen epitelinde dahil olduğu bu hücreler alt solunum yolunda da (ASY) bulunur.

Üst solunum yolunda olduğu gibi partiküllerin ASY'dan mekanik olarak uzaklaştırılması, siliyer epitel ve kadeh hücrelerinin mukosiliyer aktiviteleri ve bronşiyal dallanma noktalarında ise materyallerin uzaklaştırılması öksürük ile gerçekleştirilir.

Solunum yolu, dış çevre ile etkileşimleri koordine eden birkaç grup kemosensör epitel hücresi içerir - enteroendokrin hücreler ve küme hücreleri ("fırça" hücreleri olarak da bilinir). Bu kemosensör epitel hücrelerinin tat hücreleriyle benzerlikleri vardır ve bağışıklık ve nöronal hücrelerden hem pozitif hem de negatif tepkiler uyandırdığı tahmin edilmektedir.



Şekil 2. (B ve C) Mukozal immün yanıt ve akut inflamasyon sırasında (B) akciğer parankiminde ve (C) hava yolu dokularında hücreler ve immün faktörler(10)

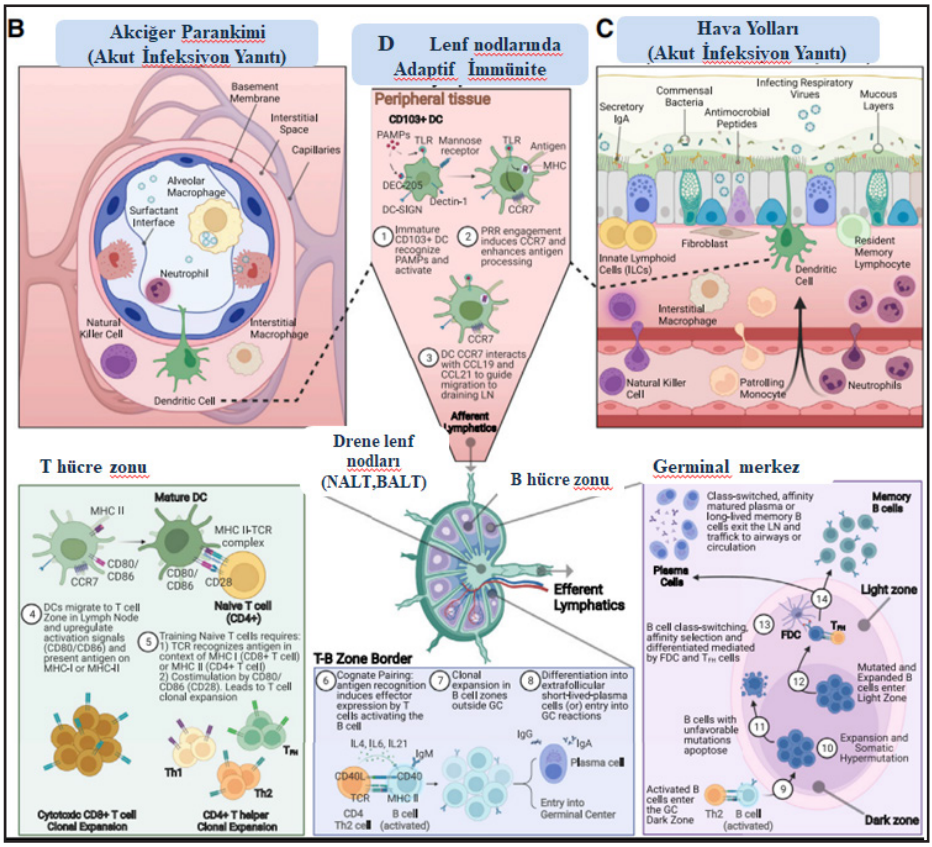
Mukozal immün yanıt ve akut inflamasyon sırasında (B) akciğer parankiminde ve (C) hava yolu dokularında hücreler ve immün faktörler ortaya çıkar. Mukoza tabakasına gömülü olarak, antimikrobiyal peptitler, proteazlar, laktoferrin ve yabancı maddenin akciğerlere geçişini daha da azaltmak için hareket eden kompleman dahil olmak üzere innate immünite faktörleri salgılanır.

Subepitel plazma hücreleri tarafından üretilen sekretuar immünoglobulinler (sIgA ve sIgM), mukoza tabakasında ÜSY ve ASY' nun yüzeyinde de bulunabilir ve innate immün yanıta paralel olarak yabancı antijenlerin antijene özgü hedeflenmesini sağlar (5,6,10).

Akut enfeksiyon sırasında innate immün hücresel yanıtlayıcılar arasında, nötrofiller baskındır. İmmün hücre alımını daha da arttırmak için ek faktörler olarak IL8 ve elastaz üretir. Nötrofillerle birlikte dolaşımdan doğal öldürücü (NK) hücreler, monositler ve eozinofiller alınır. Mezenkimal (fibroblastlar), epitel ve endotel hücreleri, ekstraselüler matriks manzarasını yeniden şekillendirmek için proteazlar üretir. Bunların ürünleri, immün hücrelerin daha fazla toplanması fiziksel alanın açılması için sinyal verir(4,5,6).

Yerleşik innate lenfoid hücreleri (ILC'ler), interstisyel makrofajları (IM) ve dendritik hücreleri (DC'ler) aktive etmek için epitel hücreleri lokalize sitokin

sinyallerini de serbest bırakır. Dokuda yerleşik veya toplanan her hücre tipi, aşırı inflamasyona neden olmadan patojenlere direnmek, onları ortadan kaldırmak için enflamatuar ve kemotaktik sitokinleri (TNFα, IL1β, IL6, IL8, IFN-I, -II, -III, GM-CSF) veya immün regülatör (IL10, TGFβ, IL1Ra) faktörleri belli bir dengede üretir (5, 6).



Şekil 2. (D) Lenf nodlarında adaptif immünite(10)

(D) Profesyonel antijen sunucu hücreler, esas olarak CD103 dendritik hücreler (cDC'ler), hava yollarında antijeni yakalar, aktive olur ve afferent lenfatikler yoluyla primer adaptif yanıtlara giden drenaj lenf düğümlerine (LN'ler) geçer(11). Dışarıdan alınan antijenler lenf düğümleri T hücre bölgelerinde sınıf II MHC'deye sunulur, bu da CD4 T hücre eğitimini tetiklerken, içeriden alınan antijenler işlenir ve sınıf I MHC'de CD8 T hücrelerine sunulur. CD103 solunum DC'leri ayrıca sınıf I MHC üzerindeki harici kaynaklardan peptitleri efferositoz

yoluyla çapraz sunabilir, böylece CD8 T hücre çalışmasına izin verir. APC' ler, pMHC: TCR ve ko-stimülasyon (CD80 / CD86) yoluyla naif CD4 ve CD8 T hücrelerinin çoğalmasını ve olgunlaşmasını destekler.

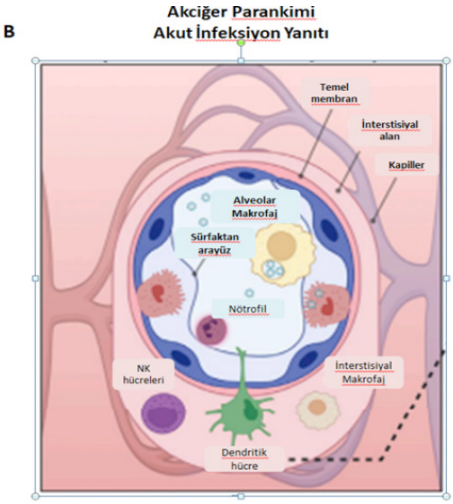
CD8 sitotoksik T hücreleri ve CD4 T yardımcı hücrelerinin alt kümeleri enfeksiyon bölgesine geri döner. CD4 Th2 hücreleri T-B sınırına göç eder ve TCR: pMHC katılımı, sitokin salınımı (IL4, IL6, IL21) ve ko-stimülasyon (CD40L) yoluyla aktive B hücreleri (IgM) ile benzer çiftleri oluşturur, bu da B hücresi klonal genişlemesine ve düşük afiniteli Ig G veya Ig A üreten plazma hücrelerine farklılaşmasına (enfeksiyon bölgelerine trafik) veya germinal merkezlere (GC'ler) girmesine yol açar(10,11). GC karanlık bölgesinde, aktive edilmiş B hücreleri, B hücre reseptörünün (BCR) genişlemesine ve somatik hipermutasyonuna uğrar, bu da ya olumsuz bir BCR özgüllüğüne (apoptoza yol açar) ya da ışık bölgesindeki foliküler dendritik hücrelerin (FDC'ler) yüzeyinde tutulan peptitlere güçlü bir şekilde bağlanan arzu edilen BCR özgüllüğüne neden olur.

B hücreleri, genleşme / somatik hipermutasyon (karanlık bölge) ve afinite seçimi (ışık bölgesi) tekrarlayan döngü yaparak, yüksek afiniteli BCR'lerin seçilmesiyle sonuçlanır. T foliküler yardımcı (Tfh) hücrelerle etkileşimler, B hücresinin farklılaşmasına ve uzun ömürlü bellek hücrelerine ve yüksek afiniteli plazma hücrelerine sınıf geçişine yol açar. enfeksiyon bölgelerine trafik veya uzun ömürlü hafıza popülasyonları olarak korunur(13,14). PNEC, pulmoner nöroendokrin hücre; NALT, nazal ilişkili lenfoid doku; BALT, bronşiyal ilişkili lenfoid doku. Akciğere inen alt solunum yolu (ASY), trakeayı ve akciğerin bronş ve bronşiyol dallarını içerir. Bronşiyal ilişkili lenfoid doku (BALT; mediastinal lenf nodları) lokalize adaptif yanıtları eğitir ve bu bölgelerden drene olur (Şekil 2A).

Akciğer parankimi içinde ve bronşiyollerin uçlarından uzanan, genellikle "solunum bölgesi" olarak adlandırılan alveoller ve akciğer interstisyel boşluklarıdır. Bu dokular, akciğer ve kan arasındaki gaz değişiminin temel bölgesidir ve vücuttaki en büyük vasküler yatağı içerir. Uygun hava yolu ve akciğer fonksiyonu insan sağlığı ile sıkı sıkıya ilişkilidir. Enfeksiyon yanıtı ile doku fonksiyonu arasında dengenin korunması gerekir. Solunum yolu zengin bir hücresel ortamdan oluşur (Şekil 2).

Epitelyal, endotel ve mezenkimal hücreler de dahil olmak üzere yapısal hücre popülasyonları, hava yolu ve akciğer dokularının tamamını kapsayan fiziksel bir bariyer oluştururlar. Silli epitel hücreleri büyüme faktörleri üretir, enfeksiyon veya doku hasarının önemli sensörleridir ve yüzey aktif madde,

komplemanlar , müsinler ve antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) dahil olmak üzere antimikrobiyal faktörleri salgılarlar. Akciğer parankimi içinde, epitel hücreleri alveollerin yapısını oluşturur ve endotel hücreleri ile birlikte kana ve kandan gaz değişimine aracılık eder (15,16,17) (Şekil 2B).

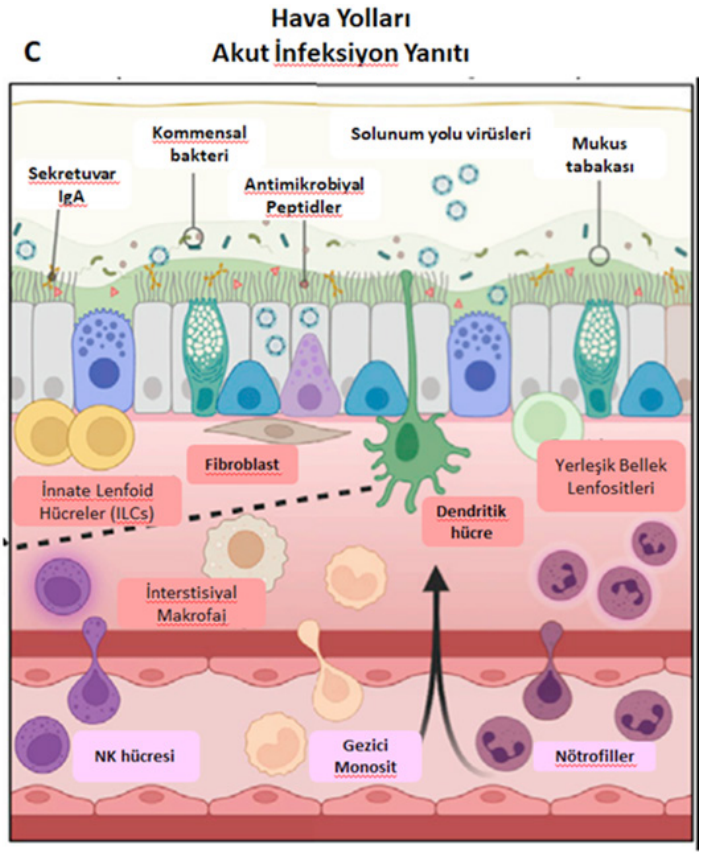


Şekil 2. (B) Mukozal immün yanıt ve akut inflamasyon sırasında akciğer parankiminde hücreler ve immün faktörler(10)

Endotel hücreleri, inflamasyon sırasında, immün hücrelerin solunum dokusuna ekstravazasyonuna aracılık eder. Mezenkimal hücreler epitel tabakasının altındaki boşluğu doldurur ve homeostaz sırasında, ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin sentezi ve büyüme faktörlerinin üretimi de dahil olmak üzere çok sayıda fonksiyona sahiptir. Akut inflamasyon esnasında, mezenkimal hücreler proinflamatuar sitokinler ve kemokinlerin yanı sıra matriks proteazları üretir (15,17).

Yapısal hücrelere ek olarak, alveoler makrofajlar, innate lenfoid hücreler (ILC'ler), geleneksel olmayan T hücreleri ve adaptif dokuda yerleşik lenfositler dahil olmak üzere çok sayıda devirdaim yapmayan, dokuda yerleşik immün hücre, solunum yolunun özel bağışıklık bölümünü oluşturur.

Bir immünojen sokulmasını takiben, sentinel fibroblastlar ve akciğer interstisyumundan (interstisyel makrofajlar [IM'ler], dendritik hücreler [DC'ler]) veya periferiden (nötrofiller, doğal öldürücü [NK] hücreleri, monositler) dinamik immün hücreler, istila edilen bölgeye yanıt verir. Plazma B hücreleri, CD4 ve CD8 T hücreleri dahil olmak üzere adaptif immün hücreler, akciğer dokusunda antijene spesifik yanıtlar sağlar (18).



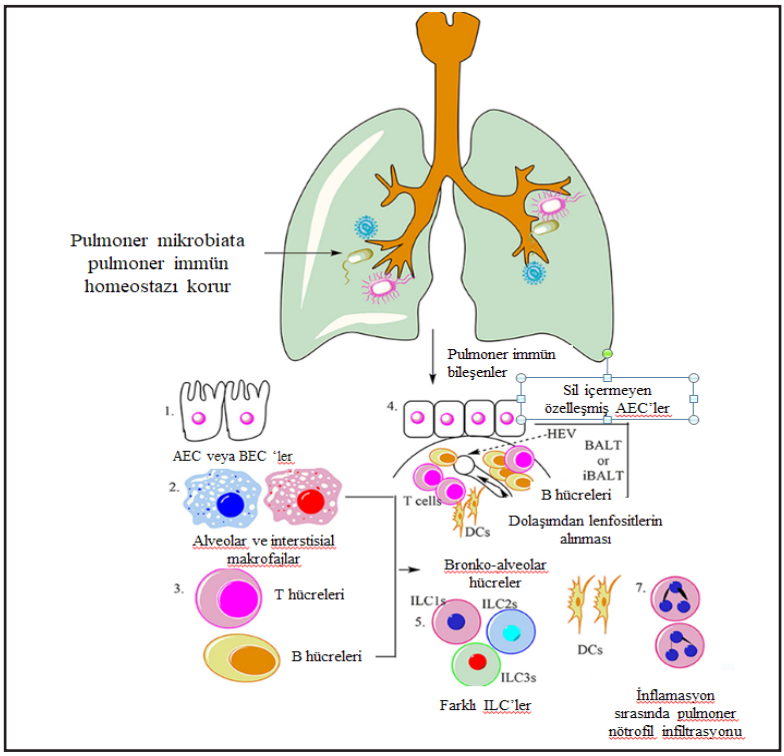
Şekil 2. (C) Mukozal immün yanıt ve akut inflamasyon sırasında hava yolu dokularında hücreler ve immün faktörler (10)

Pulmoner mukozal bölgeler, ince sıvı tabakası ile kaplıdır. Salgı hücreleri (goblet hücreleri) tarafından üretilen mukus, hava yollarını ve mukozal bariyer bölgelerini kaplayan müsin proteinleri, sitokinler, kompleman faktörleri, antimikrobiyal peptitler, salgı IgA ve kommensal bakterilerden oluşan bir kompleks tarafından oluşturulur (Şekil 2C).

Müsinler özellikle viral geçişte önemli oyunculardır, bu glikoprotein kompleksler enfekte bir konakçıda viral girişi yakalayabilir veya girişi önleyebilir. Akciğerler sadece gaz değişimi için değil, aynı zamanda konakçıyı solunum sırasında patojen inhalasyonunun neden olduğu hastalıklardan, alerjenler, ksenobiyotiklerden (alerjik astım, zatürree, sepsis ilişkili ALI) koruyan, önemli bir bağışıklık organı olarak işlev gören hayati organlardır. Akciğerler hem fizyolojik hem de immünolojik açıdan iki bileşene ayrılır:

1.mukozal işlev yapan üst solunum yolları (IgA, baskın antikor sınıfı olarak işlev görür) ve glandüler bileşen ve 2. herhangi bir mukozal doku içermeyen periferik hava yolları (IgG antikorunun baskın olduğu).

Ayrıca, luminal taraftaki periferik hava yolları, bronko-alveoler hücrelerle (normal homeostaz altında %90'ı alveoler makrofajlardan oluşan BAC'ler) ve %10'u lenfositlerden oluşan BAC'lerle sürekli temas halindedir (Şekil 3). Böylece, pulmoner immün sistem, etkileşime girme potansiyeline sahip farklı bölmelere ayrılır.



Şekil 3. Akciğerlerdeki majör immün hücreler (19)

Akciğerler güçlü immün organlardır ve alveoler makrofajlar (AM) ve interstisyel makrofajlar (IM' ler), alveoler ve bronşiyal epitel hücreleri (AEC' ler ve BEC' ler), DC' ler, NK hücreleri ile birlikte diğer ILC' ler (ILC1' ler, ILC2' ler ve ILC3' ler) ve adaptif immün hücrelerine (farklı T ve B hücreleri) ayrılabilen makrofajlar içerirler. Ayrıca nötrofiller enfeksiyona veya inflamasyona yanıt olarak akciğerlere göç eder (19).

Peyer' in bağırsakla ilişkili lenfoid doku plakları (PP' ler) gibi, akciğerler de BALT' a sahiptir. BALT T hücreleri (T hücre bölgesi), B hücreleri (B hücre bölgesi) ve DC'ler içerir. Enfeksiyona yanıt olarak indüklenen BALT iBALT olarak adlandırılır (20).

Bağırsağın epitelyal lenfosit bölmesine benzer şekilde, solunum yolu epitelinde epitel zarı üzerinde ve epitel hücreleri arasında bulunan bir lenfosit bölmesi de mevcuttur. Konakçıyı invaziv akciğer enfeksiyonlarından korur.

Respiratuar lenfoid hücrelerin (RLC) diğer bölmesi bronşiyal duvarlar içinde yer alan organize lenfoid dokulardan oluşur. Bu RLC bölmesi ya soliter lenfoid foliküllerden **(SLF'ler)** ya da bağırsağın Peyer Plaklarına (PP'ler) benzeyen agregalarından oluşur . Bu nedenle, bronşla ilişkili bu lenfoid doku **(BALT),** morfolojik ve fonksiyonel olarak bağırsağın, bağırsakla ilişkili lenfoid dokusuna **(GALT)** benzerdir . Örneğin, NF-κB ve ligandının **(RANKL)** reseptör aktivatörü, akciğerlerde ve gastrointestinal yollarda (GIT'ler) M hücrelerinin yaygın bir indükleyicisidir . M hücreleri solunum yolu enfeksiyonlarında çok önemli bir rol oynamaktadır (21,22).

BALT bir lenfoepitel ile kaplıdır ve folikülle ilişkili epiteli seçici olarak solunum yolu lümeninden hem çözünür hem de partikül şeklindeki maddeyle karşılaşır. İnsanlarda, BALT sadece çocukların ve ergenlerin akciğerlerinde mevcuttur ve yetişkinler BALT 'ı yalnızca indüklenebilir **BALT (iBALT)** olarak adlandırılan kronik enflamatuar hastalıklar sırasında taşımaktadırlar. Öte yandan, BALT antijenik stimülasyona bağlı olarak fetal ve yenidoğan akciğerlerinde ortaya çıkabilir . Ancak insanlarda BALT lenfoid foliküllerini oluşturan bu RLC'ler, bronşiyoler veya bronşiyal lümenin tıkanması nedeniyle etiyolojisi bilinmeyen tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarını (RTI) yaşayan hastalarda yaygınlaşır veya çoğalır . B hücreleri, BALT'ın IgA üretmekten sorumlu başlıca immün hücre popülasyonudur.

T hücre bölgesini oluşturan T hücreleri de BALT'ta bulunur. BALT'lar ayrıca lenfositleri ve antijenleri dolaşıma ve dolaşımdan taşımaya yarayan yüksek endotelyal venüle (HEV) sahiptir. Üretilen IgA, Ab-bağımlı sitotoksik etkilerini arttırmak için lenfositlere bağlanabilir. Salgılanan IgA, alerji ile birlikte viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. Diğer bölme, periferik hava yollarından bronko-alveoler lavaj sıvısı (BALF) ile elde edilebilen BAC'lerden oluşur. BALF, alveoler makrofajlar ('ler), doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC' ler) ve dendritik hücreler (DC' ler) içerebilir. Solunan patojenlere, toksik maddelere ve alerjenlere karşı koruma sağlar. Bu pulmoner doğuştan gelen immün hücreler, antijen sunan hücreler (APC' ler) olarak işlev görür ve hem

doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığı düzenlemek için çeşitli sitokinler ve kemokinler salgılar. Normal sağlıklı koşullar altında, BALF' de BAC' ler esas olarak (%90) ve dinlenme halindeki (%10) lenfositlerden oluşur. Bu lenfositler, lenf yoluyla, akciğer boyunca dolaşır ve dolaşım yoluyla akciğerdeki antijenler için o bölgede yoğunlaşırlar (22,23).

Postnatal dönemde antijenik yapıyla karşılaşıldığında, pulmoner immün sistem antijenin yoğunluğuna ve tipine bağlı olarak olgunlaşır. Utero embriyonik gelişim sırasında akciğerler steril kalmakta ancak vajinal doğum sırasında maternal mikrobiyota kazanırlar. Pulmoner mikrobiyota, pulmoner immün sistem gelişimine, homeostazına ve tolerans indüksiyonuna yardımcı olur.

Pulmoner yerleşik epitel hücreleri, ILC' ler, diğer pulmoner immün hücrelerle birlikte, akciğerlerdeki kararlı durumu korumak için gereklidir. Bununla birlikte, farklı hava yolu patojenlerini ve alerjenlerini tanıma yetenekleri de akciğerlerde enflamatuar değişikliklere neden olur. Bazı durumlarda, bu pulmoner inflamatuar değişiklikler hafiftir ve kendiliğinden düzelir, ancak bakteriyel pnömoni ve sepsis sırasında gözlenen ALI, enfeksiyonun ciddiyetine ve enflamatuar innate immün yanıta bağlı olarak konakçıya zararlı olabilir (20,21,22).

Akciğerde Immun İndüksiyonu

Özellikle üst solunum yolundaki solunum mukozası, çeşitli bitkisel ve hayvansal proteinler dahil olmak üzere sürekli olarak patojenik olmayan çevresel antijenlere maruz kalır. Solunum sisteminin patojenik olmayan antijenlere karşı inert olması esastır, aksi takdirde sürekli bir inflamasyon sürecinde sistem çökecektir. Mukozal koruma mekanizması olarak, Th1 inflamatuar yanıtın aktivasyonunu durdurmak için düşük dereceli tip 2 yardımcı T hücresi (Th2) yanıtı dışında sürekli olarak tolerojenik bir yanıtı etkinleştirir. Hücresel yanıtların bu ayrımı, kalıcı olarak lokal dendritik hücreler tarafından düzenlenir. Hava yolunun inhibitör yanıtı, alveolar makrofajların inhibitör aktivitesi ile pekiştirilir (23,24).

İnnate İmmünite

Epitel kaplı diğer sistemlerde olduğu gibi solunum sisteminde de ilk savunma hattı hava yolunun epitel hücrelerinden oluşur. İnnate immün sistem dış mikroorganizmalardan türetilen moleküller ve doku hasarı sonucu üretilen

moleküllere yanıt verir. Patern tanıma reseptörleri (PRR' ler) adı verilen sınırlı çeşitli moleküler paternleri spesifik olarak tanıyan reseptörler vardır. Bunlar tanıdıkları molekül türlerine göre sınıflandırılır (23,24).

İnnate İmmün Sistemin Akciğer Enfeksiyonu Üzerindeki Rolü

Epitel, enfeksiyona karşı ilk savunma hattıdır. Lümen ve damar sistemi arasında fiziksel bir bariyer görevi görmek pulmoner epitelin ilk sorumluluğudur. Bunu, diğerleri arasında, E-cadherin ve β-katenin gibi claudinler, okludinler ve adherensleri içeren tight junctionsların oluşumuyla yapar.

Akciğerlerdeki ve alveolar boşluklardaki epitel tabakasının bütünlüğü enfeksiyöz ajanların akciğerde kolonize olmasını ve yayılmasını önlemenin yanı sıra akciğerde sıvı birikmesini (ödem) önlemede merkezidir. Tight junctions oluşumu, epiteli hedef alan viral enfeksiyonlar tarafından değiştirilebilir (20-24)

Pattern Tanıma Reseptörleri (PRR'ler)

Epitel bütünlüğünün kaybı, enfeksiyöz ajanların kan dolaşımına yayılmasına, akciğerde sıvı birikmesine ve gaz değişimini azalmasına neden olur. Bu nedenle, pulmoner epitelin apikal yüzeyi enfeksiyon belirtileri izlemesi açısından çok önemlidir. Bunu, PRR'ler aracılığıyla yapar. İnnate immün yanıtının ayrılmaz bir parçasıdır. Akciğer epiteli ve innate immün sistem hücreleri, her biri farklı antijenleri tanıyan TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR8, TLR9 ve TLR10'u ifade eder (25,26).

Gen ekspresyonu çalışmalarında, TLR3 tarafından tanınan dsRNA'nın (grip enfeksiyonunda olduğu gibi), güçlü bir sitokin ve kemokin yanıtını indükleyen, hava yolu epitel hücrelerinin en etkili uyarıcısı olduğu bulundu.

Buna karşılık, alveolar makrofajlardan gelen TLR2 ve TLR5 yanıtı, bakteriyel ajanlara ve alerjenlere karşı daha etkili bir yanıt ortaya çıkararak hava yolu epitelinden gelişmiş bir yanıtı oluşturur. TLR4, Gram negatif bakterileri tanır ve alveolar makrofajlarda TLR3'ün up-regülasyonunu indükleyebilir.

TLR'lerin işlevi, enfeksiyöz ajanın temizlenmesine yol açabilecek enflamasyonu indüklemektir. Aynı zamanda immünosupresan da olabilir. Örneğin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GMCSF) ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi belirli büyüme faktörleri ile birlikte LPS ve interlökin (IL)-1β gibi sitokinler, IL-6, indükleyebilir akciğerlerdeki miyeloid türevli baskılayıcı hücreler, bir

anti-inflamatuar yanıt uygular ve inflamasyon kaynaklı doku hasarını sınırlar (22,25).

PAMP (Patojenle ilişkili moleküler modeller)

Virüslerden ve bakterilerden türetilen patojenik moleküller, PRR' ler tarafından tanınır. Bu moleküller arasında lipopeptitler, liposakaritler, viral RNA, viral DNA ve flagellin bulunur (26, 27).

DAMP (Hasarla İlişkili Moleküler Modeller)

PRR'leri doku hasarı ile ilişkili birkaç molekül aktive edebilir. Bunlar arasında proteinler, transkripsiyon faktörleri, RNA, DNA, matris bileşenleri (hyaluronik asit ve fibronektin) ve fibrinojen bulunur.

Doku Hasarı ve Enfeksiyonun Tanınması

Tanıma kalıpları, hücre ve veziküllerin yüzeylerinde eksprese edilen Toll like reseptörlerde (TLR'ler) ve intrasitoplazmik nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanında (NOD) benzeri reseptörlerde (NLR'ler) kodlanır. Ayrıca, diğer reseptörler arasında, NRA helikaz tarafından indüklenen retinoik asit reseptörleri (retinoik asitle indüklenebilir gen I (RIG-I) benzeri helikaz (RLH)) tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin her biri farklı molekülleri algılayabilir. 13 tip TLR, 20 tip NLR ve bir tip RLH vardır (28).

Toll-Like Reseptörler (TLR)

Bunlar, antibakteriyel yanıtı oluşturanlar (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 ve TLR9) ve bazı viral proteinler TLR4'ü aktive etmesine rağmen antiviral yanıtı oluşturanlar (TLR3, TLR7 ve TLR8) olarak ayrılabilir. En çok çalışılan reseptörler TLR2 ve TLR4'tür ve bakteri duvarının moleküllerine (lipopeptitler ve lipopolisakkaritler) yanıt verdikleri bilinmektedir (29).

TLR4, başlıca Gram negatif bakterilerde bulunan lipopolisakkaritlere, Streptococcus pneumoniae'deki pnömolizin gibi patojenle ilişkili moleküler paternlere (PAMP'ler) ve respiratuar sinsityal virüsün (RSV) proteinlerine yanıt verir. TLR2, TLR1 ve TLR6 ile heterodimerizedir ve Gram pozitif bakterilerde lipoproteinleri ve lipoteikoik asidi tanır (30-32).

Tablo 1: Patern Tanıma Reseptörleri (PRR)

Reseptör Ailesi	Üyeleri ve Ligandları
Toll-Benzeri Reseptörler (TLR'ler)	TLR-1-bakteriyal lipoproteinler (TLR-2 ile)
	TLR-2-lipopeptidler, lipoteikoik asit
	TLR-3-dsRNA
	TLR-4-Lipopolisakkarit, endojen mediatörleri
	TLR-5-Flajel
	TLR-6-Lipopeptidler (TLR-2 ile)
	TLR-7/8-ssRNA, imidazokuinolinler
	TLR-9-CpG DNA motifleri
	TLR-10- Bilinmiyor
NOD-Benzeri Reseptörler	NOD1 ve NOD2 peptidoglukan türevleri
RIG-Benzeri Helikazlar	RIG-1 ve mda5-viral RNA'lar

NOD-Benzeri Reseptörler

Başka bir PRR türü, NOD benzeri reseptörlerdir (NLR). Ana NLR'ler NLR3 ve NLR4'tür. NLR'ler, kaspaz-1 aktivitesini düzenleyen ve IL-1β ve IL-18 yoluyla enflamasyonu tetikleyen multimerik proteinler olan enflamasyonlar oluşturur. Bu reseptörlerin yirmi tipi tanımlanmıştır.

Bakteriyel patojenlerin tespitinde yer alırlar. İki NLR tipi - NOD1 ve NOD2 - Gram pozitif bakterilerden bakteriyel peptidoglikanı tanır ve interlökin (IL)-1'de artış oluşturan nükleer faktör (NF)-κB'yi aktive ederek interselüler bakterileri kontrol eder. Enfeksiyon sırasında inflamasyon, mikrobiyal klirens için yardımcı bir mekanizmadır. Bununla birlikte, inflamatuar aktivasyon ve sonraki IL-1β salınımı ayrıca nötrofillerin alınması ve aktivasyonu yoluyla lokal doku üzerinde zararlı etkilere sahiptir. NLR'ler enfeksiyonları sınırlamada önemlidir. NLR4, güçlü bir piropoptoz indükleyicisidir, bakteriyel **hücre** içi büyümeyi sınırlar ve çoklu bakteriyel enfeksiyonların temizlenmesini sağlar (27,28).

solunum sisteminin innate immün yanıtına birçok hücre tipi katılır. Epitel Hücreleri Tip 2 alveolar hücreler; lipopolisakkaritlere ve bakteriyel peptidoglikanlara yanıta katkıda bulunan TL2 ve TL4' ü eksprese eder. Hava yolunun epitel hücreleri TLR1-TLR10' u eksprese eder ve bunların uyarılması çeşitli proinflamatuar sitokinlerin üretimini arttırır.

Nötrofiller

Nötrofiller B4 lökotrien, C5a ve IL-8 gibi proinflamatuar mediatörlerin üretimi ile hızla toplanır. Patojenler daha sonra fagosite edilir. Nötrofiller kısa bir

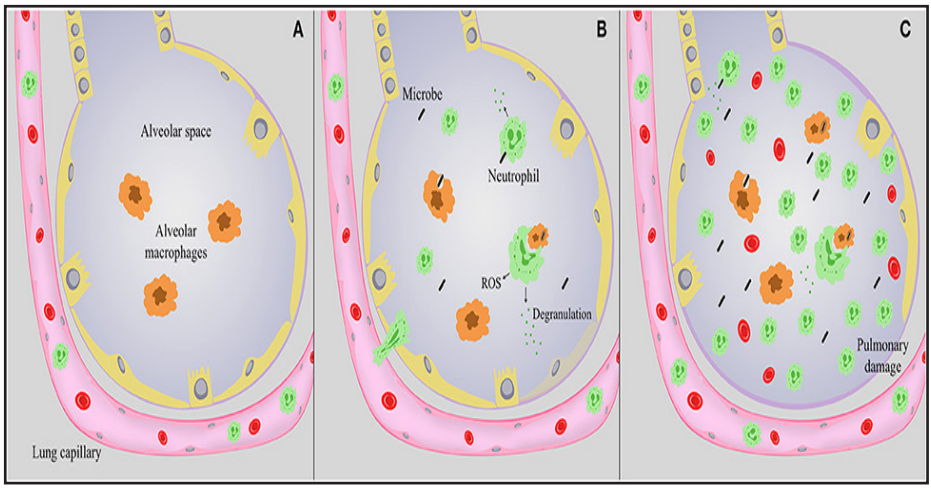
yarı ömre sahiptir, erken innate immün yanıtın bir parçasıdır ve dolaşımda en yaygın bulunan lökositlerdir. Enfeksiyon sırasında, kemokinlerin (IL-8, MIP-1) salınmasıyla nötrofiller inflamasyon bölgesine gider.

Akciğere göç eden lökositler, ekstravazasyon için diğer periferik organlarda gerekli olan olağan yuvarlanma (Rolling) ve bağlamayı kullanmazlar. İnflamasyon sırasında akciğerlerde daha yüksek nötrofil konsantrasyonuna yüksektir. Konfokal mikroskopi çalışmaları, kılcal damarlarda endotelinin çevresinde bulunan kontraktil hücreler olan perisitlerin, nötrofil göçüne yardımcı olduğu gösterilmiştir. Anti-inflamatuar yanıtı tetiklerler ve epitelin normal yapısını eski haline getirirler. Nötrofiller, enfeksiyona karşı innate immün yanıt sırasında doğrudan ve dolaylı antimikrobiyal etkiler gösterir. Nötrofiler fagositik aktiviteleriyle, hücre dışı tuzaklar (NET) oluşturarak veya makrofajlar gibi diğer innate immün hücrelerin aktivasyonları aracılığıyla doğrudan, enfekte edici ajanı öldürürler (33).

Enfeksiyöz ve otoinflamatuar hastalıklardaki etkileri nedeniyle nötrofiller, tedavi için hedef haline gelmiştir. Nötrofil alımı için CCR5 ve FPR1'in gerekli olduğu ve bu moleküllerin bloke edilmesinin bakteriyel pnömoni sırasında akut akciğer hasarını sınırlamada avantajlı olabileceği bulunmuştur. Bakteri klirensinde nötrofil alımı, IL-17/IL-17R ekseni aracılığıyla aktive edilen CXCL5 ve CXCL1 kemokinlerinin etkisini gerektirir. Ayrıca, akciğerdeki nötrofil oluşumundaki bozukluğun ve hasarının, hedef dokuda CXCL1/CXCR2' nin bir düzensizliği olduğu öne sürülmüştür (34,35).

Akciğer Enfeksiyonu, İmmünite ve Nötrofiller

Çok çeşitli mikroorganizmalarla enfeksiyon, pnömoniye neden olabilir. İstilacı patojenlerin inhalasyonu sonucu, bu antijenik yapılar mukosiliyer epitelde sürfaktan madde ve akciğer antimikrobiyal peptitler gibi çeşitli engellerle karşılaşır. Alveollerde mikroorganizmaların birikmesi, potansiyel tehdidi tanımlayan sentinel hücre tipi olan akciğer makrofajların aktivasyonuna neden olur. Bu hücreler alveolar boşluğu araştırır, fagositoz yapar ve istilacı mikropları öldürür ve aşağı yönde (downstream) immün sinyalleşmeyi başlatır. Enfeksiyonla mücadelenin anahtarı olmasına rağmen, nötrofiller hava yolu kompartımanının önemli bir bileşeni değildir, ancak kararlı durum koşullarında pulmoner damar sisteminde devriye gezerek bulunurlar (37) (Şekil 4A).



Şekil 4. Enfeksiyon sırasında akciğer alveolleri (36)

(A) Kararlı koşullar altında, alveolar makrofajlar (turuncu) alveolar boşluğu inceler ve pulmoner damar sisteminde nötrofiller bulunur. (B) Enfeksiyon sırasında, nötrofiller (yeşil) alveolar boşluğa göç eder, burada degranüle olabilir, oksidatif patlamayı kolaylaştırır ve alveolar makrofajlarla birlikte istilacı mikropları fagosite eder ve öldürür. Antimikrobiyal peptitler ve enzimler, degranülasyon sırasında salınır. Buna rağmen sonuçta onarılan minimal doku tahribatına neden olur. (C) Şiddetli pnömoni sırasında, mikropların istilası devam ettikçe, nötrofiller hava yollarını doldurmaya devam eder ve potansiyel olarak sayısız antimikrobiyal peptit, enzim ve ROS salgılar. Enfeksiyon ilerledikçe bu süreç konakçıya zarar vermeye devam ederek aşırı doku hasarına neden olur ve kılcal epitelyal bariyeri bozarak kanama, ödem ve pulmoner fonksiyonda kötüleşmeye neden olur.

Alveolar makrofajlar, pulmoner epitelyal ve endotelyal hücrelerle birlikte, akciğerde dolaşan nötrofillerin göllenmesi, dinlenme halindeki nötrofilleri aktive etmek ve kemik iliğinde nötrofil proliferasyonunu uyarmak için sitokin ve kemokinleri indüklerler.

Alveolar makrofajlardan IL-8 ve CXCL5 gibi kemokinlerin salgılanması, akciğere büyük miktarda nötrofil kemotaksisine neden olur.

Pulmoner endotelyal ve epitelyal hücreler, enfeksiyona yanıt olarak nötrofilleri aktive eden ve onları alveolar boşluğa toplayan sayısız sinyal molekülü salgılar. Bunlara IL-8 ve CXCL5 gibi sitokinler, kemokinler ve

eikosanoid hepoksilin A3 gibi lipid metabolitleri dahildir. Bu sinyaller ayrıca dolaşımdaki nötrofillerin sayısını önemli ölçüde artırarak pulmoner dokuya ekstravazyon için mevcut havuzu genişletir(38) .

Aktivasyondan sonra, dolaşımdaki nötrofil trafiği pulmoner kılcal damarlardan transendotelyal göç yoluyla interstisyum yoluyla ve alveolar boşluğa geçer (Şekil 4B ve C) Göç sırasında, nötrofiller, istilacı mikroplarla karşılaşmaya hazırlanır veya aktive edilir. Pulmoner doku içinde, nötrofiller doğrudan enfeksiyon bölgesine göç eder ve bir dizi antimikrobiyal araçla donanmış, potansiyel olarak patojenik mikropları öldürmeyi ve enfeksiyonu kontrol etmeyi amaçlayan lokalize bir inflamatuar yanıt oluşturur. Başarılı pulmoner immünite, makrofaj ve nötrofil aracılı fagositoz ve istilacı patojenlerin öldürülmesini içerir; eşit derecede önemli olan, inflamasyonun sonraki çözünürlüğüdür (37,38).

Akciğer homeostazı, nötrofil apoptozu ve eferositoz adı verilen bir süreç aracılığıyla çöpçü makrofajlar tarafından temizlenmesini ve ardından herhangi bir yaralı yan dokunun onarılmasını içeren bir dizi süreçle restore edilir. Pulmoner homeostazın sürdürülmesinin anahtarı spesifik bir nötrofil ömrünün sürdürülmesine bağlıdır. Nötrofiller özellikle dolaşımda yaklaşık 8 saat süren kısa ömürlü hücrelerdir. Konstitütif nötrofil apoptozu, konakçı dokuyu ezmeden aktif hücrelerin sürekliliğini sağlamak için kemik iliğindeki üretimleriyle koordinasyonla gerçekleşir. Apoptoz yoluyla nötrofillerin sabit dönüşümü, zararlı granül proteinlerin veya reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımı olmadan meydana geldiğinden, inflamasyonun çözülmesi için önemli bir konudur.

Patojenik mikroplar; enfeksiyon oluşturmak, besin almak, diğer dokulara yayılmak ve ek konakçılara yayılmayı indüklemek için konakçı inflamatuar yanıtlarından kaçınmak ve/veya baskılamak için stratejiler geliştirmiştir. Enfeksiyonun kontrol edilememesi, hava yollarında nötrofillerin sürekli birikmesine ve bir pro-inflamatuar sitokin fırtınasının başlamasına neden olur. Böylece, uyaran devam ettikçe, nötrofiller hava yollarını doldurmaya devam eder, güçlü antimikrobiyal enzimler ve akciğer dokusuna da zarar verebilen mikrobu öldürmeyi amaçlayan reaktif oksijen ve nitrojen türlerini serbest bırakır (39) (Şekil 4C).

Aşırı durumlarda, nötrofillerin ve diğer innate immün aracılarının neden olduğu hasar, morbidite ve mortalitenin birincil kaynağı haline gelerek ciddi pnömoni ile sonuçlanır. Şiddetli pnömoni sırasında indüklenen pulmoner hasar, pulmoner ödem, alveolar yıkım ve sonuçta toplam solunum yetmezliği ile belirtilen bir tür akut akciğer hasarı (ALI) olan akut solunum sendromuna

(ARDS) yol açar. Nötrofiller hem enfeksiyonun çözülmesinin hem de ALI' nin patogenezinin anahtarıdır.

Nötrofil Granülleri

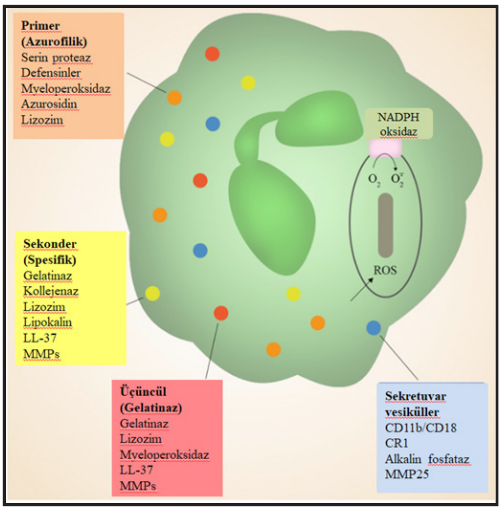
Nötrofiller tipik olarak inflamasyon bölgesine toplanan erken immün hücrelerdir ve solunum yolu patojenlerine karşı innate immün yanıtın temel bileşenidir. Göç sırasında ve hedef dokuda birikme üzerine nötrofiller, istilacı patojenlerin antimikrobiyal öldürülmesinde yer alan karakteristik granülleri salmak için hazırlanır. Nötrofiller protein içeriğine göre dört tip granül içerir: birincil (azurofilik), ikincil (spesifik), üçüncül (jelatinaz) granüller ve salgı vezikülleri (38,39)(Şekil 5).

Her birinin farklı bir amacı mevcut ve farklı sinyallere ve/veya çevresel ipuçlarına yanıt olarak ekzositoz yoluyla hücre yüzeyine veya mikrop içeren fagolizozoma sırayla salınır. Nötrofillerin endotel hücreleriyle ilk temasının ardından ekzositoz yoluyla salınan ilk salgı vezikülleridir, bu da kan damarlarındaki endotelyal tek tabaka boyunca yuvarlanmayı kolaylaştıran anahtar zar proteinlerinin yüzey ekspresyonu ile sonuçlanır, böylece bölgeye ekstravazasyon sürecini başlatır.

Bunu, endotel bariyeri boyunca ve interstisyel boşluğa göç sırasında salınan üçüncül granüller takip eder ve son olarak hedef dokularda boşaltılan birincil ve ikincil granüller . Granül antimikrobiyal aktivitesinin çoğuna, birincil ve ikincil granüllerin içeriğinin fagolizozom içine salınması veya çevre dokuya degranülasyonu aracılık eder. Birincil granüller, serin proteazlar ve defensinler dahil olmak üzere sayısız antimikrobiyal enzim ve peptidin yanı sıra, H_20_2'yi antiseptik hipokloröz asit, hipobromöz asit ve hipoiyod aside dönüştürmekten sorumlu miyeloperoksidaz içerir (39).

Birincil granüller ayrıca, bir başka güçlü antimikrobiyal olan lipopolisakarit (LPS) bağlayıcı, geçirgenliği artıran proteini (BPI) serbest bırakır. İkincil ve üçüncül granüller, laktoferrin, lipokalin, lizozim ve LL37 ve ayrıca matriks metaloproteinazlar dahil olmak üzere örtüşen protein setlerini içerir.

Etkili pulmoner immünite, önemli doku hasarına neden olmadan granüller içindeki çeşitli moleküllerin hareketini gerektirir. Tipik olarak, varsayılan bir patojen içeren nötrofil fagozomu, bir fagolizozom üretmek için granüllerle birleşir ve patojenin çoklu antimikrobiyal granül faktörlerine doğrudan maruz kalmasına izin verir. Bu potansiyel olarak, zarar verici mikroorganizmaların dokuaya zarar vermeden salgılanan granül bileşenleri ile etkili bir şekilde öldürülmesine izin verir.



Şekil 5. Nötrofil Granülleri .

Nötrofiller, çeşitli antimikrobiyal peptitler ve enzimler içeren dört farklı granülün yanı sıra fagozomal zardaki bir NADPH oksidaz dahil olmak üzere istilacı mikropları ortadan kaldırmak için bir dizi salgıyla donanmıştır. Granül içerikleri, hücre yüzeyinde degranülasyon yoluyla veya bir mikrop içeren fagolizozom içine salınabilir. Salgı vezikülleri ilk salınanlardır ve öncelikle göç sırasında yapışmayı kolaylaştırmak için zar proteinleri içerir, bunu üçüncül granüller ve son olarak da inflamasyon bölgesinde birincil ve ikincil granüller izler.

Serin Proteazlar

Birincil ve ikincil granüller tarafından salınan en güçlü moleküller arasında elastaz, proteinaz 3 ve katepsin G dahil nötrofil serin proteazları bulunur. Nötrofil serin proteazları, mikroorganizmaları antimikrobiyal peptitler ve ROS ile birlikte sindirmek için mikrop içeren fagolizozoma salgılanır.

Nötrofil elastaz, istilacı bakteriyel ve fungal patojenlerin kontrolüne katkıda bulunduğu gösterilen bir anahtar serin proteazdır. Nötrofil elastaz, birincil granüllerde aktif olarak depolanır ve bakteri alımını takiben fagolizozoma boşaltılır . Elastazın E. coli ile inkübasyonu , muhtemelen bir dizi önemli dış zar proteinini parçalama yeteneğinden dolayı bakteriyel hücre lizisine yol açar.

Elastaz öncelikle belirli Gram-negatif bakterilerin temizlenmesi için gerekliyken, katepsin G' nin, Streptococcus pneumoniae ve Staphylococcus

aureus dahil olmak üzere Gram-pozitif bakterilerle enfeksiyona ve ayrıca belirli mantar enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir.

Proteinaz 3'ün ayrıca protein sentezi ve oksijen metabolizmasının inhibisyonu yoluyla bakteri ve mantar patojenlerini öldürdüğü de gösterilmiştir. Doğrudan antimikrobiyal aktiviteye ek olarak, degranülasyon üzerine nötrofil serin proteazları, anahtar hücre yüzeyi reseptörlerini bağlayabilir ve kemokin ve sitokin aktivitesini modüle edebilir, böylece akciğerde optimal antimikrobiyal aktivite için lokalize inflamatuar süreçleri potansiyel olarak düzenler (40).

Antimikrobiyal Peptitler

Nötrofil aktivasyonu ayrıca, güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip birincil, ikincil ve üçüncül granüller içindeki bir dizi katyonik polipeptitin salınmasıyla sonuçlanır. Bu aktivite, doğrudan mikrobiyal öldürmeden, antimikrobiyal aktiviteyi kolaylaştırmak için immün yanıtın modülasyonuna kadar uzanır.

İkincil ve üçüncül granüllerde depolanan ***laktoferrinin,*** yakın hücrelerde bir dizi proinflamatuar sitokin üretimini indükleyerek immün modüle edici aktivite sergilediği bilinmektedir. Ayrıca laktoferrinin doğrudan antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde, antimikrobiyal polipeptit LL-37, monositleri ve nötrofilleri doğrudan aktive edebilir ve ayrıca geniş antimikrobiyal aktiviteye sahiptir.

Defensinler, birincil olarak bakteri hücre duvarında gözenekler oluşturarak antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bilinen birincil granüller içinde depolanan küçük, katyonik peptitlerdir. Defensinlerin yüksek oranda pozitif yükü, bakteri hücre duvarı bütünlüğünün reseptörden bağımsız bir şekilde bozulmasına izin verir. Defensinler ayrıca, pürinerjik reseptör P2Y6 aracılığıyla sitokin IL-8'i toplayan nötrofil üretmek için epitel hücrelerinin uyarılması dahil olmak üzere, reseptöre bağlı bir şekilde inflamasyonun modüle edilmesinde rol oynar. Mikroorganizmaları doğrudan öldürme ve ayrıca lokalize inflamatuar yanıtları indükleme yetenekleri, nötrofilden türetilen katyonik peptitleri, pulmoner bağışıklığın birçok aşaması için önemli olan güçlü antimikrobiyaller yapar (41).

Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Enfeksiyonun ilk kontrolü için önemli olan, hazır nötrofiller, mikropları fagosite etme ve enfeksiyon bölgesinde bir solunum patlaması yanıtı başlatma konusunda

yeteneğe sahiptir. Fagositozdan sonra nötrofiller, fagolizozom içindeki ROS ile mikropları bombalar. Süperoksit anyonu içeren ROS üretimi (O_2 -) ve hidrojen peroksit (H_2O_2), enfeksiyona karşı innate immün yanıt önemli bir bileşenidir. ROS muhtemelen proteinlerin, nükleik asitlerin, lipidlerin ve bir dizi başka molekülün oksidasyonu ile oluşan güçlü antimikrobiyaller olabilir .

Nötrofiller, oksidan üreten enzimler olan fagosit NADPH oksidaz ve miyeloperoksidazı içeri. Fagosit NADPH oksidaz, nötrofillerde ana ROS üreten enzimdir. NADPH oksidazın insan eksikliği, kronik granülomatöz hastalık olarak bilinir ve kronik tekrarlayan enfeksiyonlara ve ROS üretememe nedeniyle ölümcül enfeksiyonlara karşı artan duyarlılığa neden olur .NADPH oksidaz, büyük miktarlarda süperoksiti, $H_2O_{2'ye}$ dönüştürüldüğü fagositik vakuole pompalar . Hidrojen peroksit daha sonra miyeloperoksidaz tarafından öncelikle antimikrobiyal aktiviteden sorumlu olduğu düşünülen hipoklorite (OCl^-) ve ayrıca hipokloröz asit (HOCl), hipobromöz asit (HOBr) ve hidroksil radikaline (.OH) dönüştürülebilir. Myloperoxidase, kendi başına özellikle bakterisidal olmamasına rağmen ROS' un öldürme aktivitesini arttırdığı bilinmektedir . Ayrıca, nötrofil NADPH oksidazlar, fagositik vakuolün pH ve iyonik bileşimlerini önemli ölçüde değiştirir ve bu nedenle, granüller, özellikle nötrofil serin proteazlar tarafından fagolizozomal bölmeye salınan çeşitli enzimler tarafından mikropların öldürülmesini doğrudan etkiler (42).

Nötrofil Ekstrasellüler Tuzaklar (NET'ler)

İnflamatuar koşullarda nötrofiller, istilacı mikropları öldürmek için DNA bazlı nötrofil hücre dışı tuzakları (NET' ler) oluşturur. NET oluşumu, istilacı mikropları tuzağa düşürmek ve ortadan kaldırmak amacıyla, nötrofillerin, histonlar, elastaz, MPO, pentraksin ve MMP-9 da dahil olmak üzere bir dizi protein taşıyan, iç içe geçmiş yoğunlaştırılmış büyük kromatin lifleri olan DNA "NET'leri" yayan bir hücre ölüm mekanizmasıdır. "NETosis" olarak adlandırılan bu süreç, IL-8, LPS veya forbol miristat asetat (PMA) dahil bir dizi inflamatuar uyaran tarafından tetiklenebilir. Nötrofil elastaz ve miyeloperoksidaz NET' lerin oluşumunu da düzenler.

Artan NET' ler bakterileri yakalamak ve diğer dokulara yayılmasını önlemek amacıyla fiziksel bir bariyer görevi görür. NET' lerin serbest bırakılması aynı zamanda yüksek düzeyde lokalize bir antimikrobiyal faktör konsantrasyonunun, etkili öldürme için kapana kısılmış patojenlerle doğrudan temasa geçmesine izin verir. NET' ler içinde serin proteazların

varlığı, bakteriyel patojenlerle savaşmaya yardımcı olmak için temel virülans faktörlerinin bozulmasını kolaylaştırır.

NET' lerin hem NET salınımındaki hem de DNaz sindirimindeki eksikliklerin her ikisinin de ölümcül enfeksiyona duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir. Gram pozitif, Gram negatif ve mantar patojenlerinin mikroskobik olarak NET 'lere bağlandığı gösterilmiştir (43).

Efektör Fonksiyonları

Nötrofiller geleneksel olarak uzman katiller olarak kabul edildi, ancak başka pek bir şey yoktu; baskın izlenim, enfeksiyon bölgesine ev sahipliği yapan ve içeriklerini ölmeden kısa bir süre önce serbest bırakan yıkıcı enzim torbalarıydı. Bununla birlikte, nötrofillerin antimikrobiyal yetenekleri açısından daha karmaşık bir rol oynadığı artık takdir edilmektedir. Nötrofillerin daha yakın zamanda, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığın özelliklerini modüle edebilen ve yönlendirebilen "efektör hücreler" olarak hareket etme kapasitesine sahip oldukları gösterilmiştir. Akciğerlerdeki bir dizi edinilmiş ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisi nötrofil kaynaklı sinyallerle şekillenir.

Nötrofillerin, immün yanıtlarını etkilemek ve IFN-y, TNF-a, IL-1, IL-17 ve IL-12 dahil olmak üzere ek nötrofilleri almak için anahtar sitokinlerin yanı sıra eikosanoidler ürettiği bilinmektedir . Nötrofiller ayrıca antijen sunan hücreleri (APC'ler) çeken sinyaller üretir ve belirli bir enfeksiyonu kontrol etmede en faydalı olana dayalı olarak makrofajların farklılaşma durumunu etkileyebilir .

Enfeksiyon sırasında nötrofiller tarafından salgılanan sitokinler, T hücrelerinin enfekte olmuş bölgelere taşınmasını uyarmak ve dolayısıyla uygun T hücresi aracılı yanıtların indüklenmesi için de önemli olabilir. Ayrıca, nötrofillerin muhtemelen bakteriyel enfeksiyon ve kronik inflamatuar hastalıklar dahil olmak üzere bir dizi farklı koşul sırasında T hücreleri ile etkileşime girdiği ve bunları aktive ettiği açık hale gelmektedir. Uygun nötrofil birikimi ve işlevi, konakçıda gerekli adaptif immün yanıtın aktivasyonu için önemlidir. Bu durum nötrofillerin akciğerde immün savunmanın çoklu fazları sırasında oynadığı anahtar ve geniş kapsamlı rolünü vurgular (6,15,25,26).

Nötrofil Çözünürlüğü

Nötrofil aracılı immünite için önemli olan, akciğerde nötrofillerin uygun şekilde çözülmesidir. Bu, aşırı nötrofil akışının sonlandırılmasının ve apoptotik

nötrofillerin eferositoz yoluyla temizlenmesinin etkin koordinasyonunu gerektirir. Bu süreçlere kısmen, resolvinler gibi özelleşmiş ön-çözünür medyatörlerin biyosentezi aracılık eder veya aktif bir enflamatuar süreci sonlandırma ve çözme ihtiyacını işaret eden hücre dışı adenosin dahil konak doku tarafından üretilen diğer moleküllerin varlığı .

Özellikle yapıcı apoptotik hücre ölümüyle oluşan nötrofil döngüsü, etkili pulmoner bağışıklığın önemli bir parçasıdır. Gecikmiş nötrofil ölümü, nötrofil sayılarını ve dolayısıyla toksik ROS, enzimler ve diğer antimikrobiyal faktörlerin sürekli salınımı ile önemli doku hasarına neden olma eğilimlerini artırarak enflamasyonu arttırabilir..

Nötrofil hücre ölümünün etkin kontrolü bu nedenle uygun bağışıklık yanıtı ve iltihabın çözülmesi için temel hücrelerdendir. Enfeksiyon sırasında, nötrofil ömrü, enfeksiyonla daha iyi mücadele etmek amacıyla konakçı uyaranlarla veya konakçı inflamatuar yanıtları geciktirmek veya replikatif bir niş oluşturmak için nötrofil apoptozunu hedefleyen patojenler tarafından uzatılabilir .Ayrıca mikrobiyal veya çevresel faktörlerden kaynaklanan bozulmuş fagositoz, nekrotik hücre ölümü ve granül temaslarının zararlı salınımı ile neticelenir .

Toksik enzimlerin ve antimikrobiyal peptitlerin alveolar boşluğa salınmasıyla sonuçlanabileceğinden, ölmekte olan nötrofillerin etkili bir şekilde temizlenmesi, inflamatuar yanıtların çözülmesi için de oldukça önemlidir. Örneğin, *Staphylococcus aureus* alfa toksininin makrofaj efferositozunu inhibe ederek enfeksiyon sırasında doku hasarına katkıda bulunabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, nötrofillerin daha enflamatuar bir nekrotik yola doğru yönlendirilmesi, uygun devir eksikliği nedeniyle devam eden birikimleriyle birleştiğinde, pnömoniye yol açan konakçı yanıtlarının düzensizliğinin önemli bir bileşeni olan nötrofil apoptozunu azaltır.

Akciğerlerdeki NK Hücreleri

Akciğer, bireyin çevre unsurları ile en büyük değişim yüzeylerinden birini sunar. Benlik ve benlik dışı arasındaki önemli etkileşimlerin bir yeri olarak, akciğer çeşitli immün hücrelere sahiptir. Bu sebeple, akciğer doğal öldürücü (NK) hücreler, kendi bütünlüğünü sağlamak için önemli efektör ve immünoregülatör roller oynarlar.

Akciğerde inhale antijenlerle karşılaşan ve pro-inflamatuar veya tolerojenik / anti-inflamatuar downstream immün yanıtlarını tetikleyen ilk kontrol noktaları arasında doğal öldürücü (NK) hücrelerin önemli bir yeri vardır.

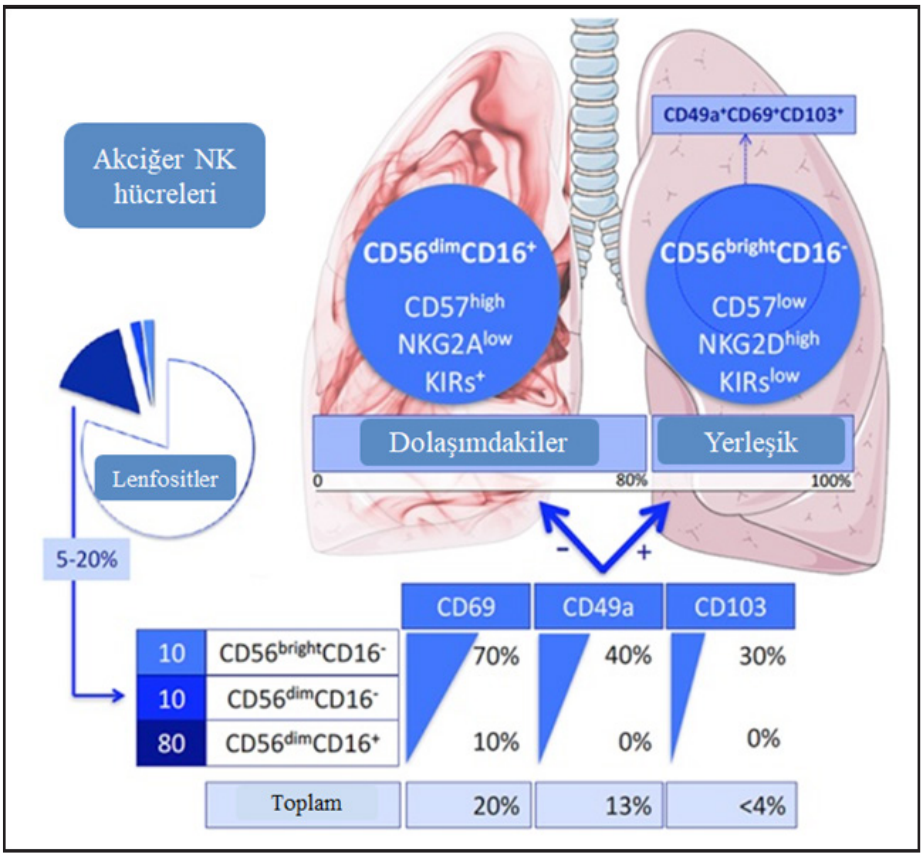
İnnate lenfoid hücreler olarak NK hücreleri; enfeksiyon ve kansere karşı ilk basamak savunma sağlar. Klasik adaptif benzerlerine kıyasla bazı T hücresi alt kümeleri için aylar veya yıllara kıyasla, yaklaşık 2 haftalık bir devir süresine sahip doğuştan gelen kısa ömürlü efektörler olarak kabul edilir. NK hücreleri, öldürmenin kritik doğası ile uyumlu olarak, bozulmuş sitoliz, fonksiyonel NK hücre eksikliği olan hastalarda birincil tanı kriteri olarak kabul edilir. NK hücreleri, sitokinlerin ve kemokinlerin salınması ve diğer immün hücrelerle etkileşimleriyle düzenleyici role sahiptir. Bu nedenle, koruyucu veya öncü olarak hareket edebilecekleri çeşitli enflamatuar ve oto-immün hastalıklarda da rol oynarlar.

Normal immün gözetim altında, NK hücreleri, öncelikle klasik ve klasik olmayan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I moleküllerini tanıyan katil Ig benzeri reseptörler (KIR'ler), ILT-2 ve CD94: NKG2A heterodimer dahil olmak üzere inhibitör reseptörleri eksprese eder. NK hücre aktivasyonu, hedef hücreler MHC-I moleküllerinin ekspresyonundan yoksun olduğunda, "eksik-benlik" tanıma adı verilen bir mekanizma olduğunda mümkündür. NK hücre aktivitesi, uyarıcı sinyaller MHC sınıf I inhibisyonundan daha ağır bastığında da ortaya çıkar. NKG2C, NKG2D ve "strese bağlı" tanımayı sağlayan doğal sitotoksisite reseptörleri (NCR'ler) NKp30, NKp44 ve NKp46 dahil olmak üzere bu aktive edici reseptörlerin birçoğu karakterize edilmiştir.

Bu geniş aktive edici ve inhibitör reseptör ağının tanımına ek olarak, NK hücre biyolojisinin bilgisi, son on yıllarda, en azından kısmen, ölümcül olmayan akut ve kronik viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çevresel faktörlere verilen yanıtla yönlendirilen olgunlaşma, çeşitlilik ve adaptif kapasiteleri açısından gelişmiştir.

Daha yakın zamanlarda, doku yerleşimi ile ilgili spesifik reseptörlerin tanımlanmasını takiben, NK hücrelerinin kendini ve benlik olmayanı kontrol etmedeki kritik rolünü anlamada büyük bir adım atılmıştır. Periferik kandaki NK hücrelerinden daha fazla, dokulardan gelen NK hücreleri normal ve anormal (mikro) ortamlarla doğrudan etkileşime girer.

Bu nedenle, akciğer yüksek miktarda NK hücresi rezervuarı içerir. Hala tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, insanlarda hem normal hem de patolojik durumlarda bu organdaki NK hücrelerinin çalışmaları, NK hücre biyolojisi bilgisini büyük ölçüde artıracaktır (45).



Şekil 6 . Akciğer NK hücre alt popülasyonları(44)

Periferik kan NK hücreleri gibi, akciğer NK hücreleri de tüm lenfositlerin % 20' sini temsil eder ve üç farklı alt kümeden oluşur: $CD56^{Dim}CD16$, $CD56^{+Dim}CD16^{-}$ ve $CD56^{aydınlık}CD16^{-}$ NK hücreleri.

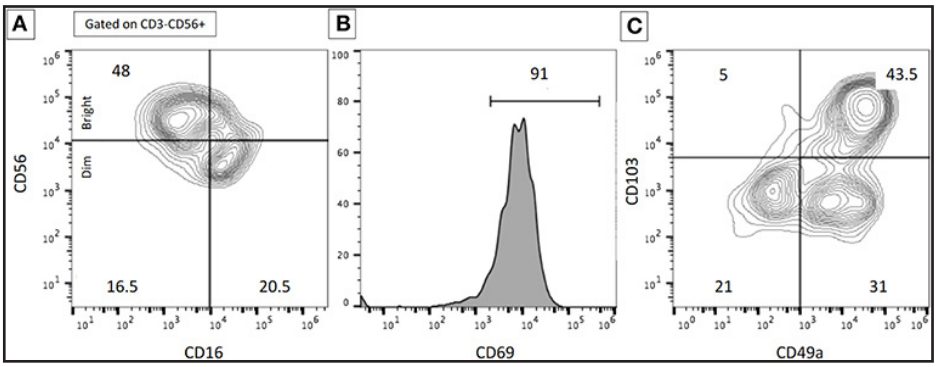
Her alt küme, farklı şekilde üç yerleşim yerini ifade eder. Sonuç olarak, akciğer NK hücrelerinin çoğu bu belirteçleri göstermez: dolaşımdaki NK hücrelerini oluştururlar. CD56' ya aittirler $^{Dim}CD16$ populasyonu ve terminal olarak farklılaşmış bir fenotipin ortaya konması.

Buna karşılık, CD69, CD49a ve/veya CD103 eksprese eden hücreler yerleşik NK hücreleri olarak kabul edilir. Hemen hemen hepsi CD56'dır. $^{+aydınlık}CD16^{-}$ veya daha az uzatmada $CD56^{Dim}CD16^{-}$ NK hücreleri. Daha az olgun bir fenotip sergilerler. Bunlar arasında, üçlü pozitif CD49aCD69CD103'ün daha spesifik

olarak yerleşik popülasyon olduğu ve toplam akciğer NK hücrelerinin ince <% 3 ‘ ünü temsil ettiği düşünülmektedir.

Doku yerleşik T lenfositleri ile analojik olarak, yerleşik akciğer NK hücreleri ilk olarak, sfengosin-1-fosfat reseptörünün inhibisyonu yoluyla organlardaki immün hücrelerin korunmasında rol oynayan CD69’un hücre yüzey ekspresyonu ile tanımlanmıştır.CD69 akciğerde diferansiyel olarak eksprese edildi ve periferik kan NK hücreleri ile eşleşti. CD69 NK hücrelerinin alt kümesi, akciğer NK hücrelerinin toplamının ~% 25’ ini temsil eder.

Daha yakın zamanlarda ve NK hücreleri ve diğer dokulardaki T hücreleri ile ilgili veriler ışığında, yerleşik akciğer NK hücrelerinin daha kesin bir karakterizasyonu önerilmiştir. Bu tanımlama, periferik kandaki NK hücreleri tarafından eksprese edilmeyen a1-integrin olarak bilinen CD49a’ ya dayanmaktadır. Bu tanıma dayanarak, dokuda yerleşik akciğer NK hücreleri, akciğer NK hücrelerinin% 15’ine kadar ulaşır. Çalışmalarında, Cooper ve arkadaşları(45) ayrıca CD69’un ekspresyonunu ve NK hücreleri arasında üçüncü bir yerleşim belirtecinin, CD103 olarak da bilinen aE-integrin’i analiz ettiler. Her ikisi de kan ve akciğer NK hücreleri tarafından farklı formlarda eksprese edilir. CD49a yerleşik NK hücreleri, CD49a’dan çok daha yüksek oranlarda hem CD69 hem de CD103’ü önemli ölçüde eksprese eder.$^{+++-}$ NK hücreleri. Akciğer ikametgahının bu farklı belirteçleri çoğunlukla olgunlaşmamış CD56 ile tanımlanır. ^{aydınlık}CD16^{-} ve CD56^{Dim}CD16^{-} NK hücre alt kümeleri, olgun CD56 tarafından sadece hafifçe ifade edilirken, ^{Dim}CD16 NK hücreleri. Bu gözleme dayanarak, üçlü pozitif CD49aCD69CD103 NK hücrelerinin küçük alt kümesinin (Şekil 7) yerleşik NK hücrelerini daha spesifik olarak tanımlayabileceği öne sürülmüştür.



Şekil 7. Yerleşik akciğer NK hücrelerinin alt kümesini gösteren akış sitometrisi verilerine örnek.

Hervier B, Russick J, Cremer I and Vieillard V (2019) NK Cells in the Human Lungs. Front. Immunol. 10:1263. doi: 10.3389/fimmu.2019.01263

Şiddetli interstisyel akciğer hastalığı olan bir hastada BALF üzerinde akım sitometri analizleri yapıldı. Hücre yüzey belirteçlerinin ekspresyonu CD3 üzerinde geçişten sonra gerçekleştirildi^{-}CD56 NK hücreleri. (A) CD56 Oranları$^{+loş/parlak}$ ve CD16$^{+/-}$ NK hücreleri. (B) CD69'un NK hücrelerinde yüksek ekspresyonu. (C) CD103 ve CD49a ekspresyonuna göre yerleşik NK hücrelerinin oranları.

Yerleşik akciğer NK hücrelerinin oranı normal akciğer örneklerinde beklenenden daha yüksekti. Sayılar farklı popülasyonların yüzdesini temsil eder. Yerleşik NK hücrelerinin akciğerdekilerin azınlığını (akciğer NK hücrelerinin en fazla dörtte biri) temsil ettiği bir bütün olarak düşünülebilir. Özellikle, akciğerdeki bu fraksiyon, yerleşik NK hücrelerinin toplamlarının% 50'sini temsil ettiği karaciğer gibi diğer dokulardan önemli ölçüde daha küçüktür. Bu veriler ayrıca, akciğer NK hücrelerinin büyük çoğunluğunun (kalan dörtte üçü) esas olarak CD56 olan dolaşımdaki NK hücreleri olduğunu göstermektedir.^{Dim}CD16 NK hücreleri.

Innate lenfoid hücreler (ILC'ler)

ILC 'ler yakın zamanda tanımlanan dokudaki yerleşik T hücreleridir. ILC'ler; ürettikleri sitokinler ve transkripsiyon faktörlerine göre üç grupta sınıflandırılmıştır. NK hücreleri ve ILC1, Grup I'i oluşturur. Grup I hücreleri, IFN-y ve TNF üretir. ILC2, Grup 2'nin tek üyesidir. IL-33 ve IL-25 tarafından etkinleştirildikten sonra ILC2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ve AREG'in ana üreticileridir NCR+ILC3, NCR-ILC3 ve LTi hücrelerinin tümü, IL-17, IL-22 ve IFN-y üreten Grup 3'ün bir parçasıdır.

Konvansiyonel T-hücreleri ile benzerlikler olsa da, immünitede, dokunun yeniden modellenmesi ve gelişiminde farklı roller oynarlar. ILC'ler, RAG genlerinden yoksun olmaları, ancak ICOS, LAT ve LCK gibi TCR sinyal moleküllerini paylaşmaları bakımından benzersizdir. Bu, antijene özgü reseptörlerden yoksun oldukları için spesifik olmayan şekilde aktive edilmelerine izin verir. Bununla birlikte, ILC'ler, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar sırasında T hücrelerine antijen sunma yeteneğine sahiptir. Önerilen sınıflandırmaya rağmen, ILC'ler, mikro-ortamdaki zorluklar karşısında fenotiplerini değiştirme plastisitesine sahiptir (46).

Makrofajlar ve Monositler

Aralıkta ve alveollerde makrofajlar bulunur. Alveolar makrofajlar, hava-akciğer dokusu arayüzündeki sürfaktan maddede bulunur ve bu konum onların solunan

patojenlere ve çevresel toksinlere karşı ilk savunma bariyeri olmalarını sağlar. Fagositik aktivitede yer alır, inflamatuar bir kaskadı başlatır ve monositlerle değiştirilmeden önce antijen sunan hücreler olarak katılırlar.

Makrofajlar enfeksiyona karşı innate immün sistemin merkezi yanıtı olarak oluşurlar. Enfekte edici ajanları fagosite ederek doğrudan öldürürler ve multipl sitokin ve kemokin salınımı yoluyla diğer immün hücreleri toplarlar. Dolaşımdaki monositler, akciğer dokusunda innate immün yanıtı uygulamak için makrofajlara veya dendritik hücrelere (DC' ler) farklılaşırlar. Buna karşılık, dokuda yerleşik makrofajlar zaten akciğerdedir.

İlk yanıtı verenler, mikrobiyal temizlemeden sonra akciğerde immünomodülasyon, doku onarımı ve homeostazda önemli roller oynarlar. Akciğer makrofajları iki gruba ayrılır: alveolar makrofajlar (AM) ve interstisyel makrofajlar (IM).

Makrofajların bir türden diğerine geçici bir durumda var olabileceği öne sürülse de hem AM'ler hem de IM'ler, homeostaz ve konak korumasında önemli roller oynar. Alveolar makrofajlar alveolar yüzeyde sürekli dolaşırlar ve genellikle sağlıklı bir akciğerde dominant immün hücredir. Bu hücreler, gelişim sırasında akciğeri dolduran fetal monositlerden doğumdan sonraki ilk hafta içinde gelişir ve dolaşımdaki monositlerin çok az katkısıyla kendi kendini yenileyebilir .

Çoğunluğu AM, M2 adı verilen bir anti-inflamatuar fenotipe doğru kutuplaşır ve yenidoğanlarda akciğer gelişiminde işbirliği yapar . AM' ler etkene bağlı olarak viral enfeksiyona yanıt olarak değişen rollere sahiptir. RSV ve influenza enfeksiyonu sırasında, AM' ler viral klirensi destekler. İnfluenza klirensi yüksek miktarlarda tip I ve tip III interferonların üretilmesini gerektirse de AM'ler interferon üretiminden bağımsız olarak RSV replikasyonunu bastırır

AM' ler her zaman faydalı değildir. İnsan metapnömovirüs (hMPV) enfeksiyonu sırasında, AM'ler, akciğerde erken giriş ve replikasyonun yanı sıra enflamatuar çözünür faktörlerin üretimini kolaylaştırarak akciğer patolojisine neden olur. IM' lerin aynı zamanda homeostatik fonksiyonlara sahip olduğuna ve patojenlere karşı savunma yaptığına inanılmaktadır (47).

AM' lerin aksine, IM'lerin proliferasyonu, LPS veya IFN-y ile uyarıldığında yüksektir, ancak daha kısa ömürlüdür, bu, IM'lerin akciğerlerde innate immünitede önemli bir rolü olduğunu düşündürür. Genel olarak, AM'lerin patojen klirensinde merkezi olduğu, oysa IM'lerin daha yüksek MHCII ekspresyonu nedeniyle adaptif yanıtın immünomodülasyonunda daha büyük bir rol oynadığı öne sürülmüştür.

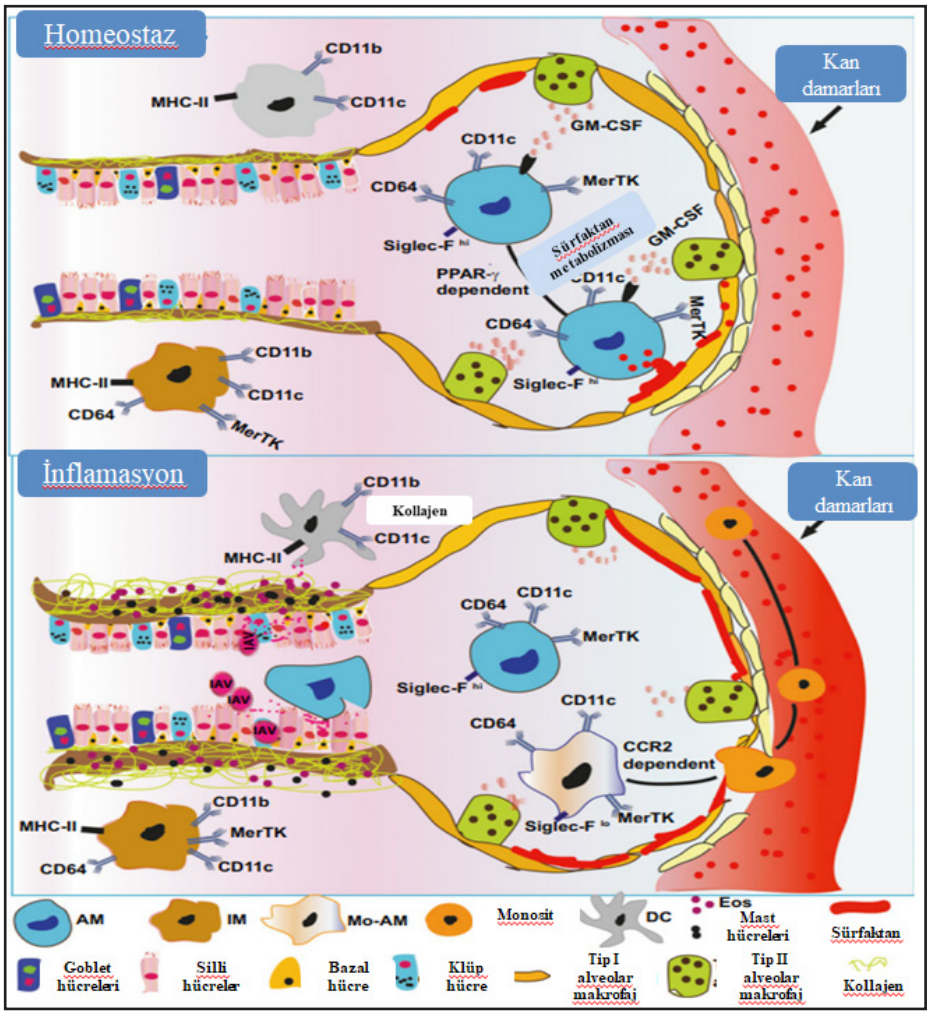
Akciğerlerdeki Makrofaj Popülasyonları

Hava yolu makrofajlarının (AM) akciğerlerde kapladığı anatomik boşluk, onları pulmoner homeostazın önemli koruyucuları yapar. Patojenlere karşı bağışıklık hücresi savunması ile zararsız uyaranlara karşı tolerans arasındaki dengeyi düzenlemede kritik olan birincil bağışıklık bekçileridir. Fagositik olmalarının yanı sıra makrofajlar innate immün sistemin ön saflarında yer alır ve organ gelişimi, doku homeostazının sürdürülmesi ve doku onarımında vazgeçilmezdir

Akciğerlerdeki makrofaj popülasyonları, inhale partiküler patojenleri ve apoptotik hücreleri fagosite ederek homeostazı sürdürür, bu da gen ekspresyonunun, antijen sunumunun ve sitokin üretiminin koordineli indüksiyonuna yol açar. Homeostazda AM, akciğerde en fazla bulunan innate immün hücrelerdir (37,48).

AM embriyonik öncülerden kaynaklanır ve doğum sonrası lümen nişinde bulunur. Bununla birlikte, yaralanma veya enfeksiyonun ardından yerleşik makrofaj havuzu, transepitelyal göç ile hava yolu boşluğuna aşılanan ve AM'ye farklılaşan, işe alınmış monosit türevli makrofaj öncü hücreleri tarafından hızla sızar.

Hem hava yolu hem de interstisyel makrofajlar, geleneksel dendritik hücreler ve monositlerin aksine makrofaj spesifik belirteçler CD64 ve Mertk'i ekspresе eder. AM fenotipik olarak otofloresan SiglecF+ CD11c+ CD11b CCR2 CX3CR1 olarak tanımlanır. Enflamasyon sırasında makrofaj alt tiplerinin ayrımı karmaşıktır çünkü yerleşik makrofaj popülasyonları "tehlike" sinyallerine yanıt olarak fenotiplerini değiştirir ve interstisyel makrofajların bir kısmı sızan monositlere karşı örtüşen fenotipik belirteçler gösterir.



Şekil 8. Pulmoner hava yolu makrofajlarının (AM) homeostaz ve inflamasyondaki doku lokalizasyonu(48)

(a) Alveolar boşluğun luminal yüzeyinde AM konumu olan hava yollarının şeması ve GM-CSFR-PPAR-c moleküler ekseninin AM gelişimini nasıl kontrol ettiğini gösterir.

(b) Virüs kaynaklı akciğer inflamasyonundan sonra AM konumu. AM alveollerde bulunabilir ve bronş epiteliyle yakından ilişkili olabilir ve CCR2'ye bağlı bir şekilde monosit türevli makrofajlara farklılaşan monositik öncüllerin alımını gösterir. GM-CSFR, granülosit makrofaj-

koloni uyarıcı faktör reseptörüdür. eski ve yeni makrofaj popülasyonları, inflamasyon sırasında regüle olur ve eksojen solunan uyaranlar veya endojen enflamatuar mediatörler tarafından tetiklenen yaralanmaya yanıt olarak doku onarımında yakından yer alır. Epitel hücreleri ve immün hücreler arasındaki iletişim, hücre-hücre temasını artırarak ve bariyer geçirgenliğini azaltarak hava yollarında ve diğer mukozal yüzeylerde bariyer bütünlüğünü ve işlevselliğini yeniden sağlamak için önemlidir. AM ve alveolar epitel hücreleri arasında connexin 43 yoluyla sıkı bağlantı oluşumu, kalsiyum dalgaları oluşturur.

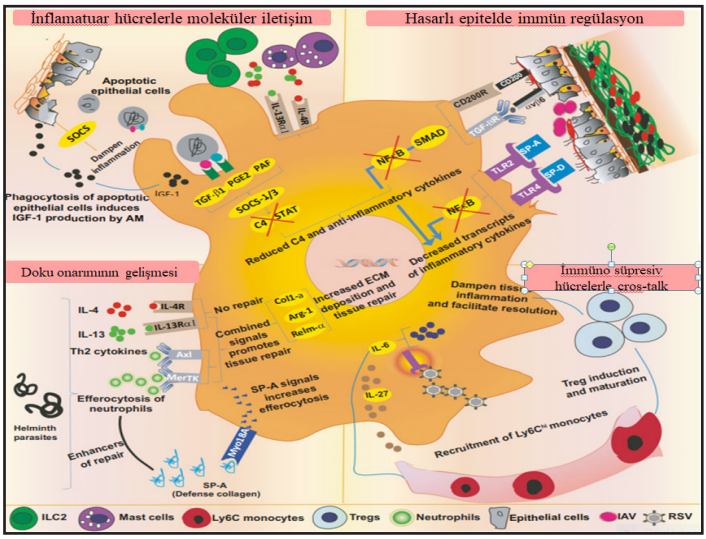
Havayolu Makrofajlarının İnflamasyon ve Yaralanmaya Yanıtı

Hava yolu makrofajları, akut ve kronik solunum yolu enfeksiyonlarının patogenezinde merkezi bir rol üstlenir (Şekil 8). Mikrobiyal patojenle ilişkili moleküler patternler ve makrofajlar tarafından ekspresse edilen pattern tanıma reseptörleri arasındaki etkileşimler, potansiyel olarak çeşitli yanıtlar ortaya çıkarabilir. Opsonize patojenler, hedeflenen mikroorganizmaların tanınmasını ve fagositozunu kolaylaştıran immünoglobulin ve kompleman reseptörleri gibi çeşitli yüzey proteinlerini eksprese eden AM tarafından tespit edilir (4,12,14).

Toll-like gibi patern tanıma reseptörlerinin aktivasyonu reseptörleri veya C-tipi lektin reseptörleri, aynı kökenli ligandları tarafından, hasarla ilişkili moleküler modeller ve patojenle ilişkili moleküler modeller, AM'nin yaralanmaya yanıt olarak salgılanan patojenleri veya alarminleri algılamasını ve optimal konak korumasını sağlamak için doğrudan yanıt vermesini sağlar.

AM ayrıca, özellikle oksidan soluma sonrasında oksitlenmiş lipidler gibi istenmeyen maddelerin çıkarılmasına yardımcı olan MARCO ve A sınıfı scavenger reseptörlerini (SR-AI/II) ekspresse eder.CD206, inflamasyonun rezolusyonunda, doku onarımında ve enfeksiyona toleransta rol oynar. Yaralanmanın rezolüsyonu için inflamatuar lökositler temizlenmelidir.

Eferositoz, AM'nin ölmekte olan hücreler tarafından salgılanan zararlı yan ürünleri önlemek için kullandığı etkili bir mekanizmadır ve aynı anda anti-enflamatuar sitokinler ve onarım öncesi aracılar salgılar (Şekil 2).



Şekil 9. Akciğer hasarı sırasında hava yolu makrofajları (AM) tarafından kullanılan onarım mekanizmaları (48)

Dentritik hücreler (DC)

Dendritik hücreler, innate immün yanıt ile adaptif immün yanıt arasındaki arayüzde temel bir rol oynar. Antijenleri yakalama yeteneğine sahiptirler ve hasarla ilişkili moleküler model (DAMP) stimülasyonu yoluyla lenf düğümüne doğru göç ederler ve T hücrelerini aktive etmek için antijenleri sunarlar.

Akciğer DC' leri, innate ve adaptif immün yanıt arasındaki arayüzü temsil eden enfeksiyonlara karşı nöbetçi görevi görür. Plazmasitoid DC'ler, RSV veya H1N1 gibi viral enfeksiyonlarda merkezi bir rol oynar ve adaptif immün yanıt mekanizmasını aktive ederek tip I interferon koruyucu yanıtı ortaya çıkarır. Her ne kadar bazı yüksek patojenik influenza suşlarında, artan DC alımı miktarının suşun patojenitesine katkıda bulunabileceği öne sürülmekteyse de son zamanlarda DC' lerin bakteriyel enfeksiyona katılımına da odaklanılıyor.

Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi, fagositozu artırarak, C5a ve C3a gibi aktif inflamasyon aracılarının üretimini ve patojenin hücre zarına saldırarak patojenlere karşı immün yanıtta anahtar efektörler olarak işlev gören plazma proteinleridir.

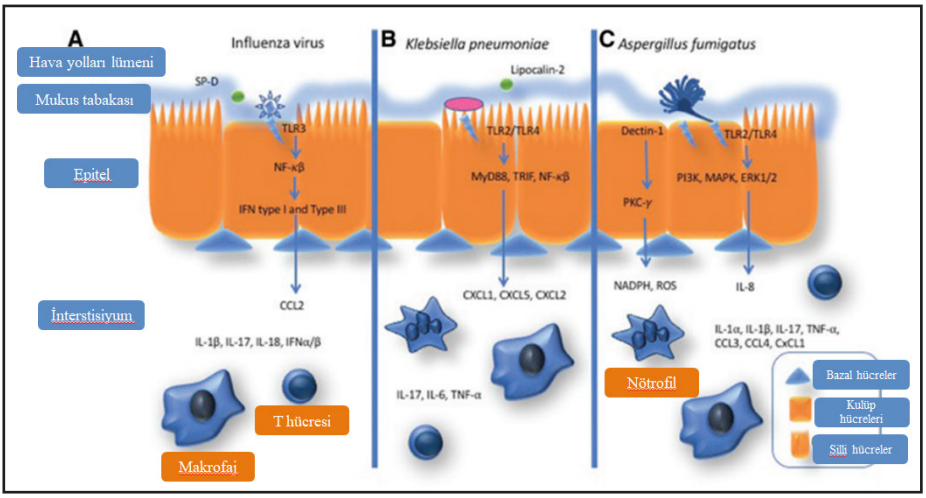
Kompleman proteinlerin çoğu hepatositler tarafından üretilmekle birlikte akciğerde dolaşan monositler, doku makrofajları ve epitel hücreleri tarafından da

üretilebilir. Kompleman inaktif proteinler olarak dolaşır, ancak klasik, alternatif ve leptin olmak üzere üç farklı yolla aktive edilirler.

Kompleman sisteminin modülasyonu, inflamasyona bağlı doku hasarında aktif bir araştırma alanıdır. İlginç bir şekilde, alfa-defensinler, üretimini engelleyerek kompleman modüle edebilir.

Selüler İmmünite, Komponentler ve Efektörler

Hücresel immünite, yerleşik immün hücrelerin, enfeksiyon veya doku hasarı tarafından aktive edildiğinde dokuya göç eden hücrelerin yanı sıra homeostazı izlediği ve sürdürdüğü akciğerdeki innate immün yanıtın merkezindedir. Hücresel immünitenin ana bileşenleri makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, nötrofiller ve innate immün sistem hücreleridir.



Şekil 10. Solunum epiteli arayüzünde farklı patojen tiplerine karşı innate immünite (49)

A) **Grip enfeksiyonu:** hava yolu lümenindeki viral partiküller epitel hücrelerinde TLR3 ve TLR7 tarafından tespit edilir, NF-κβ tarafından bir başlangıç tepkisini tetikler, Tip I ve II interferonları aktive eder, CXCL2 ve makrofajlar gibi efektör hücreleri çeken diğer kemokinleri üretir. ve T hücrelerinin yanı sıra IL-1p, IL-17 ve IL-18 gibi sitokinler**.**

B) **Klebsiella pneumoniae enfeksiyonu:** bu Gram-negatif bakteri TLR2 ve TLR3 tarafından algılanır, MyD88, TRIF ve NF-κβ tarafından bir sinyal kaskadı ortaya çıkar, bu kaskad CXCL1, CXCL2 ve CXCL5 gibi

kemokinlerle sonuçlanır ve immüneteyi teşvik eder. Hücreler ve salıveren sitokinler, özellikle IL-17, IL-6 ve TNF-α.

C) **Aspergillus fumigatus enfeksiyonu:** hava yolu epiteli konnidia veya hifayı TLR-2, TLR4 ve Dectin-1 ile tespit eder. Decting-1, NADPH ve reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından antifungal aktivite uygulayan nötrofilleri ve diğer immün hücreleri alarak PCK-'yi aktive eder.

TLR2 ve TLR4, PI3K, MAPK ve ERK1/2'yi aktive ederek epitelden IL-8, IL-1α, IL-1β, IL-17, TNF-α, CCL3, CCL4, CxCL1 gibi sitokin ve kemokinlerin üretilmesine ve bağışıklık hücreleri. Bu yanıt yalnızca akciğerin akut savunmasına katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda adaptif immün yanıtını da aktive eder.

Adaptif İmmünite

Uzun yıllar boyunca, akciğerlerdeki hücresel immünitede sadece Th1 ve Th2 yanıtları üzerinde durulurken ; artık, daha çeşitli ve karmaşık bir sistem oluşturan başka tür hücresel yanıtların olduğu anlaşılmıştır.

Th1 bağışıklığı (interferon (IFN)-y, IL-6 ve IL-12 gibi sitokinleri salgılayan T CD4+ lenfositlerin aracılık ettiği) hem bakteriyel hem de viral çevresel patojenlere karşı savunmada temeldir. Özellikle Mycobacterium tuberculosis gibi interselüler bakterilere karşı savunmada önemli bir rol oynar.

Th2 yanıtına esas olarak IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılayan T CD4 lenfositleri aracılık eder. Ana işlevi helmintlere karşı savunmadır, ancak viral patojenlere karşı savunmada ve immün sistemin regülasyonunda da rol oynar. Th2 bağışıklığı, patojenik rolüyle daha iyi bilinmektedir; RSV gibi bazı solunum yolu virüslerine karşı aşırı immün yanıt oluşturduğu gibi, astımı ve alerjik riniti tetikleyebilen, IgE'nin aracılık ettiği alerjik yanıtların oluşmasında rol oynar.

Th1-Th2 dengesine ilişkin anlayış, ekstraselüler bakterilere karşı defans için gerekli olan ve çeşitli inflamatuar hastalıklarda önemli bir rol oynayan Th17 bağışıklık yanıtının keşfinden bu yana değişmiştir.

T lenfositlerinin Th17 lenfositlerine farklılaşması IL-6, IL-1β ve IL-23 kombinasyonu ile tetiklenir. Yanıt olduğunda çok miktarda IL-17 üretilir. IL-17, nötrofillerin mobilizasyonuna katılır ve hava yolundaki patojenlerin ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynar.

Th1 sitokinleri Th2 ve Th17 yanıtlarını inhibe eder ve Th2 sitokinler Th1 ve Th17 yanıtlarını inhibe eder. Th17 tarafından tetiklenen inflamatuar

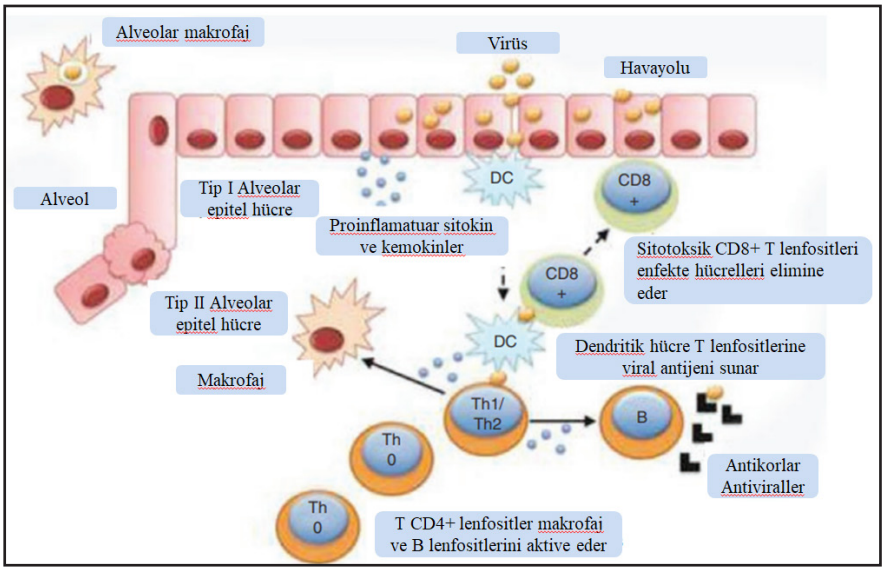
yanıt, bronşiyal astımın patogenezine katılabilir. Th17 hücrelerinin üretimi ile düzenleyici T hücrelerinin üretimi arasında bir ilişki vardır;

T hücresi üretimi IL-6 tarafından inhibe edildiğinde, Th17'ye farklılaşma artar. Proinflamatuar sitokinlerin seviyeleri arttığında, düzenleyici T hücre popülasyonu, bazal durumu yeniden kurmak için popülasyon artmaya başlar.

Düzenleyici T lenfositleri (Treg' ler), T lenfositlerin periferik immün yanıt regülasyonunda temel bir rol oynar. Bu olaya IL-10, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-β ve nitröz oksit gibi diğer mediyatörlerde katılır. Treg'lerin düzenli postviral inflamatuar yanıtta (postviral enfeksiyonların sekellerinden kaçınmaya yardımcı olma) ve alerjik hastalıklardan kaçınmak için aeroalerjenlerin toleransının modülasyonunda temel fonksiyonu vardır (24, 25, 29).

Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Karşı Bağışıklık Tepkileri

Solunum sisteminin enfeksiyonu, akciğerde hücresel immün yanıtın aktivasyonu ile sonuçlanan bir dizi olayı başlatır (Şekil 11).



Şekil 11. Hava yollarında hücresel immün yanıt aktivasyonu(50)

İlk solunum yolu enfeksiyonu, innate immün sistemi aktive eden epitel hücrelerinde inflamatuar mediyatörlerin üretimini tetikler.

Üst solunum yolunun dendritik hücreleri, TLR' ler aracılığıyla patojenlerin varlığını tespit eder. Proinflamatuar mediatörlerin varlığı ve dendritik hücrelerin aktivasyonunun kombinasyonu, tip I ve tip II MHC (majör histo-uyumluluk

kompleksinin) ekspresyonunu arttırır. T hücrelerinin aracılık ettiği yanıtın indüklenmesi için gerekli olan ko-stimülatör moleküllerin ve sitokinlerin üretimini başlatır.

Dendritik hücreler, lenf düğümlerine geçer ve naif T hücrelerini aktifleştirerek adaptif immün yanıtı başlatır. Saf T CD4+ ve CD8+ lenfositleri aktive olduğunda, bunlar aktivasyon anındaki sitokin ortamına bağlı olarak, efektör T lenfositlerinden bazı yardımcı T hücre tiplerine (Th1, Th2 veya Th17) klonal genişleme ve farklılaşma oluşturur.

T hücrelerinin, üç antiviral etki mekanizması vardır:

(1) enfekte hücrelerin parçalanmasını tetikleyen T CD8+ lenfositleri ile bağlantılı litik mekanizmalar;
(2) enfekte hücrelerde tümör nekroz faktörün(TNF) T hücreleri tarafından indüklenmesi, apoptozlarına neden olur
(3) immün sistemin diğer hücrelerini çeken hücreler tarafından proinflamatuar faktörlerin üretimi.

İnfluenza virüsü enfeksiyonunda T CD8+ lenfositlerinin sitolitik yanıtının çok önemli olduğu ve ayrıca viral eliminasyona ve iyileşmeye katkı sağladığı gözlemlenmiştir. Viral enfeksiyonlarda T CD8+ lenfositleri, immün yanıtın düzenlenmesinde yer alan IL-10'u ve ayrıca IFN-y üretirler.Viral klirens meydana geldiğinde bu iki sitokinin üretimi azalır. Akciğer dokusunda IL-10 üretiminin gerçekleşmesi için IL-2 (T CD4+ lenfositler tarafından üretilir) ve IL-27 (mononükleer hücreler ve nötrofiller tarafından üretilir) bulunmalıdır.

Normalde süper enfeksiyonlar olarak viral enfeksiyonlardan sonra ortaya çıkan bakteriyel enfeksiyonlarla ilgili olarak, ilk savunma hattı genellikle bakteriyel enfeksiyonun yayılmasını sınırlandırabilen ve bakteriyel büyümeyi kontrol etmek için diğer immün hücrelerin toplanması ve aktivasyonunu regüle eden alveolar makrofajlardan oluşur.

Akut Alveolar Hasar ve Doku Onarımının İmmünolojisi

Akut alveolar hasar, travma, enfeksiyonlar, alerjiler, kanser ve kimyasal yaralanmalar gibi birçok nedenden kaynaklanabilir. Hasar olduğunda, akciğerde bir inflamatuar kaskad oluşur ve bu kaskadda bir dengesizlik varsa, artan yaralanmayı tetikleyen ve hastalığı alevlendiren alevlenen bir inflamatuar yanıt meydana gelir.

Bu durum lökositlerin alımındaki düzensizlikten ve proinflamatuar sitokinlerin ve lipid mediatörlerinin uygunsuz ekspresyonu ile abartılı aktivasyonlarından ve trombositlerin kontrolsüz aktivasyonundan ve pıhtılaşma kaskadı nedeniyle meydana gelir. Bütün bunlar antijenler ile başlatılır ve sürdürülür, alveolar epiteldeki innate immün reseptörlerini aktive eder. Akut alveolar hasara sekonder oluşan hipoksi de proinflamatuar bir yanıttır ve daha büyük epitel ve endotel hasarı üretimine destek sağlar (4, 50).

Akut yaralanma olaylarından sonra, immün elemanların da katıldığı doku onarımı gelir. Bu süreç epitel bütünlüğü ve akciğer homeostazı için gereklidir. Akciğer hasarından sonra, onarım sürecini matriks proteinleri, metalloproteinazlar ve integrinler aracılığıyla koordine eden epidermal ve fibroblast büyüme faktörleri, sitokinler ve prostaglandinler dahil onarım faktörleri serbest bırakılır.

Treg' lerin önemli bir rolü, onarımda fibrozu azaltmalarıdır; TNF-α, yaralanmadan sonra hücresel proliferasyonu azaltır ve alveolar makrofajlar, bir IL-1 reseptör antagonisti salgılayarak alveolar hasarı azaltır. Bununla birlikte, alevlenen doku onarımı, akciğer fibrozu ve astım gibi patolojilere katkıda bulunabilir (4,5,49,50).

KAYNAKLAR

1. Levitzky MG. Pulmonary Physiology. 7th ed. USA: Mc Graw Hill; 2007.
2. West JB. West's Respiratory Pysiology. 10th ed. USA. Wolters Kluwer; 2016.
3. Cohen BJ. Structure and Function of the Human Body. 8th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 544 ISBN-10: 0781751845.
4. Nicod LP. Lung defences: an overview. European Respiratory 2005; 14: 45-50.
5. Iwasaki A, Foxman EF, Molony RD. Early local immune defenses in the respiratory tract. Nat Rev Immunol 2017; 17: 7-20.
6. Hewitt RJ, Lloyd CM. Regulation of immune responses by the airway epithelial cell landscape. Nature Reviews Immunology. 2021;21: 347–362. doi.org/10.1038/ s41577-020-00477
7. Fujino N. Sensing of apoptotic cells through Axl causes lung basal cell proliferation in inflammatory diseases. J Exp Med. 2019; 216: 2184–2201.
8. Juncadella IJ. Apoptotic cell clearance by bronchial epithelial cells critically influences airway inflammation. Nature. 2013; 493: 547–551.

9. Shaykhiev R, Crystal RG. Early events in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Smoking-induced reprogramming of airway epithelial basal progenitor cells. Ann Am Thorac Soc. 2014;**11**(5): 252–258.
10. Mettelman RC, Allen EK, Thomas PG. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract. Immunity. 2022;55(5):749-780 doi: 10.1016/j.immuni.2022.04.013
11. Ho AWS, Prabhu N, Betts RJ, Ge MQ, Dai X, Hutchinson PE, Lew FC, Wong KL, Hanson BJ, Macary PA, Kemeny DM. Lung CD103+ dendritic cells efficiently transport influenza virus to the lymph node and load viral antigen onto MHC class I for presentation to CD8 T cells. J Immunol. 2011; 187:6011–6021. doi: 10.4049/JIMMUNOL.1100987
12. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense Strategy. Science. 2012; 335:936–941. doi: 10.1126/SCIENCE.1214935.
13. 13. Crainiciuc G, Palomino-Segura M, Molina-Moreno M, Sicilia J, Aragones DG, Li JLY, Madurga R, Adrover JM, Aroca-Crevillen A, Martin-Salamanca S. Behavioural immune landscapes of inflammation Nature. 2022; 601:415–421. doi: 10.1038/s41586-021-04263-y.
14. Kopf M, Schneider C, Nobs SP. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells. Nat Immunol 2015; 16: 36-44.
15. 15.Holt PG, Strickland DH, Wikström ME, Jahnsen FL. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. Nat Rev Immunol. 2008;8:142–152. doi: 10.1038/nri2236.
16. 16.Ardain A, Domingo-Gonzalez R, Das S, Kazer SW, Howard NC, Singh A, Ahmed M, Nhamoyebonde S, Rangel-Moreno J, Ogongo P. Group 3 innate lymphoid cells mediate early protective immunity against tuberculosis. Nature. 2019;570:528–532. doi: 10.1038/s41586-019-1276-2.
17. 17.Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V, Thomas PG, Schultz-Cherry S. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. Nat Rev Microbiol. 2021;19:425–441. doi: 10.1038/s41579-021-00542-7.
18. Delaveris CS, Webster ER, Banik SM, Boxer SG, Bertozzi CR. Membrane-tethered mucin-like polypeptides sterically inhibit binding and slow fusion kinetics of influenza A virus. Proc Natl Acad Sci United States America. 2020;117:12643–12650. doi: 10.1073/PNAS.1921962117.
19. 19.Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. Front. Immunol. 2020;11:1722. doi: 10.3389/fimmu.2020.0172

20. Foo SY and Phipps S. Regulation of inducible BALT formation and contribution to immunity and pathology. Mucosal Immunology 2010; 6: 537-544.
21. Bockman DE, Cooper MD. Pinocytosis by epithelium associated with lymphoid follicles in the bursa of Fabricius, appendix, Peyer's patches. An electron microscopic study. Am J Anat. 1973;136:455–77. 10.1002/aja.1001360406
22. Tschernig T, Pabst R. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. Pathobiology. 2000;68:1–8. 10.1159/000028109
23. Sato A. Basic and clinical aspects of bronchus-associated lymphoid tissue. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2000;38:3–11.
24. 24.Woodland DL, Scott I. T cell memory in the lung airways. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 126-31.
25. 25.Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases. Inflamm Res 2019; 68: 59-74.
26. 26.Lai DM, Shu Q, Fan J. The origin and role of innate lymphoid cells in the lung. Mil Med Res 2016; 3: 25.
27. 27. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. J Biol Chem. 2014;289:35,237–245.
28. 28. Chaput C, Sander LE, Suttorp N, Opitz B. NOD-like receptors in lung diseases. Front Immunol. 2013;4:393-397.
29. 29.Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol 2005; 17:1–14. 3.
30. 30.Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. Nat Rev Immunol. 2007;7:179–190.
31. 31.Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. Nat Immunol. 2004;5:987–995. 17
32. 32.Schnare M, Barton GM, Holt AC. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. Nat Immunol. 2001;2:947–950.
33. 33.Proebstl D, Voisin MB, Woodfin A, Whiteford, J, D'Acquisto F, Jones GE, Rowe D, Nourshargh S. Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls in vivo. J Exp Med. 2012; *209*, 1219–1234.
34. 34. Chen K., Eddens T, Trevejo-Nunez G, Way EE, Elsegeiny W, Ricks DM, Garg AV, Erb CJ, Bo M, Wang T. IL-17 Receptor signaling in the lung epithelium is required for mucosal chemokine gradients and pulmonary

host defense against K. pneumoniae. Cell Host Microbe. 2016; *20*: 596–605.

35. 35.Sawant KV, Xu R, Cox R, Hawkins H, Sbrana E, Kolli D, Garofalo RP, Rajarathnam K. Chemokine CXCL1-medi- ated neutrophil trafficking in the lung: role of CXCR2 activation. J Innate Immun. 2015;*7*: 647–658.
36. 36. Pechous RD. The Complex Role of Neutrophils in the Progression of Severe Pneumonia . Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 201;7:160-167 |
37. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol.2013*;*13: 159–175. doi: 10.1038/nri3399
38. Soehnlein O, Oehmcke S, Ma X, Rothfuchs AG, Frithiof R, Van Rooijen N. Neutrophil degranulation mediates severe lung damage triggered by streptococcal M1 protein. Eur Respir J.2008; 32, 405–412.
39. Bordon J, Aliberti S, Fernandez-Botran R, Uriarte SM, Rane MJ, Duvvuri P. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia. Int J Infect Dis. 2013;17: 76–83.
40. Grommes J, Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. Mol Med 2011;17: 1. doi: 10.2119/molmed.2010.00138
41. Kai-Larsen Y, Agerberth B. The role of the multifunctional peptide LL-37 in host defense. Front Biosci. 2008;13, 3760–3767.
42. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. J Leukoc Biol. 2005; 77, 598–625.
43. 43.Porto BN, Stein RT. Neutrophil extracellular traps in pulmonary diseases: too much of a good thing? Front. Immunol. 2016;7:311.
44. 44 Hervier B, Russick J, Cremer I,Vieillard V . NK Cells in the Human Lungs. Front Immunol. 2019; 10:1263.
45. Cooper GE, Ostridge K, Khakoo SI, Wilkinson TMA, Staples KJ. Human CD49a+ lung natural killer cell cytotoxicity in response to influenza A virus. Front Immunol. 2018; 9:1671-1679. doi: 10.3389/fimmu.2018.01671
46. Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. Nat Rev Immunol. 2017; 17, 665–678.
47. Sugimoto C, Hasegawa A, Saito Y, Fukuyo Y, Chiu KB, Cai Y, Breed MW, Mori K, Roy CJ, Lackner AA. Differentiation kinetics of blood monocytes and dendritic cells in macaques: insights to understanding human myeloid cell development. J Immunol. 2015;195:1774–1781.

48. 48.Puttur F, Gregory LG, Lloyd CM. Airway macrophages as the guardians of tissue repair in the lung. Immunology & Cell Biology 2019; 97 : 246–325
49. 49. Pena MG, McLaughlin N, Pociask D. The role of the innate immune system on pulmonary infections. Biol Chem. 2019; 400(4): 443–456. doi.org/10.1515/hsz-2018-0304
50. 50. Pediatric Respiratory Diseases. ISBN 978-3-030-26960-9 ISBN 978-3-030-26961-6 (eBook) Springer Nature Switzerland AG 2020.

BÖLÜM 6

SOLUNUM FİZYOTERAPİSİ

Hüsne BAYRAK ŞAHİN, Cem Koray ÇATAROĞLU

GİRİŞ

Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte KOAH başta olmak üzere solunumsal hastalıkların sıklığı da giderek artmaktadır. Şiddetli semptomlar ve azalmış efor kapasitesi nedeniyle yeterli medikal tedavi altında olmalarına rağmen kronik solunum hastalığı olan hastalarda yaşam kaliteleri olumsuz etkilenir. Solunum fizyoterapisi kronik solunumsal hastalığı olanlarda mevcut medikal tedaviye uyumu, günlük aktivitelerini daha rahat yapmayı kolaylaştırırken, nefes darlığı gibi şikâyetlerini ve dolayısıyla hastaneye başvuru ve yatışları azaltarak genel sağlık maliyetlerini de azaltır. Kronik solunum yetmezliğine yol açan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıkların tedavisinde solunum fizyoterapisinin etkili bir tedavi olduğu ispatlanmış ve standart tedavi yaklaşımları arasında yerini almıştır.

Rehabilitasyon kelimesini ilk kez 19. yy başlarında Laennec göğüs hastalıklarının tedavisi üzerine yazdığı makalesinde kullanmıştır(1). Aynı yüzyılın ikinci yarısından itibaren uzmanlar; solunum ve vücut egzersizleri, solunum yolu temizleme teknikleri ve oksijen (O_2) tedavileri gibi ileri fizyoterapi programlarını uygulamaya başlamıştır.

TANIMLAMA

Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından pulmoner rehabilitasyon (PR) , kronik solunum hastalığı bulguları ve günlük yaşam aktivitelerinde azalması olan bireylerde kanıta dayalı, multidisipliner, çok boyutlu tedavi girişimi olarak tanımlanmaktadır.

Pulmoner rehabilitasyon bireyin mevcut akciğer hastalığına rağmen yaşamını olabildiğince normale yakın sürdürebilmesi için yapılan çalışmaların tümüdür. Yeterli tıbbi tedaviye rağmen nefes darlığı çeken, egzersiz toleransı

azalmış veya günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma gözlenen kronik solunum hastalığı olan her hasta pulmoner rehabilitasyon programına alınabilir. KOAH, astım, kistik fibrozis gibi kronik solunum yetmezliği olan hastalar, bronşektazi, intertisyel akciğer hastalıkları, nöromuskuler hastalıklar (amyotrofik lateral skleroz, spinal kord yaralanması, spinal muskuler atrofiler), göğüs kafesi deformitesi olanlar ve solunum cihazından ayırma dönemindeki hastalar alınabilir. Hastalar akciğer cerrahisi öncesi ve sonrasında da pulmoner rehabilitasyon programına alınabilir. Günümüzde kronik solunum hastalıklarının tıbbi tedavisinin standart bir bileşeni olarak kabul edilen pulmoner rehabilitasyon, kronik solunum hastalarının fiziksel ve psikolojik durumlarını düzeltmeyi ve sağlığı iyileştirmeyi hedefleyen, hasta değerlendirmesini takiben bireysel olarak belirlenen egzersiz eğitimi, davranış değişikliği ve hasta eğitimi gibi yaklaşımları içeren kapsamlı uygulamalar bütünüdür.

Yaşam kalitesini artırmanın amaçlandığı bu programların ana hedefleri:

- Nefes darlığı gibi solunum problemlerinden kaynaklanan şikâyetleri azaltmak, önlemek,
- Günlük yaşam aktivitelerinin yapılabilir hale gelmesine yardımcı olmak,
- Fiziksel gücü iyileştirmek, egzersiz kapasitesini artırmak,
- Ruhsal durumu iyileştirmek,
- Hastane başvuru ve yatış ihtiyacını/süresini azaltmak,
- Solunum cihazına bağlı hastalarda cihazdan ayırmak/bağlılık süresini azaltmak
- Sigarayı bıraktırmak ve bu konudaki programları uygulamak

1. SOLUNUM REHABİLİTASYONU ENDİKASYONLARI

KOAH, İntertisyel akciğer hastalığı (İAH), akciğer kanseri gibi pulmoner hastalıklar morbidite ve mortalite nedenleri arasında önemli bir yer kaplar. İlgili hastalıkların tedavisinde ilaç tedavisine ek olarak Pulmoner Rehabilitasyon (PR) da yayınlanan tedavi kılavuzlarında rutin bir tedavi olarak yerini almıştır. PR endikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo1. Pulmoner Rehabilitasyon Endikasyonları

Obstruktif Hastalıklar	-Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)(alfa-1 antitripsin eksikliği dahil) -Astım -Kistik fibrosis -Bronşektazi -Bronşiolitis obliterans
Restriktif Hastalıklar	**Interstitial hastalıklar** - İş ve çevre ile ilişkili akciğer hastalığı - Sarkoidoz - Interstitial fibrosiz **Nöromuskuler** hastalıklar - Amyotrofik lateral skleroz - Spinal kord yaralanması - Spinal muskuler atrofiler - Motor nöron hastalıkları - Postpolio sendromu - Herediter duyu motor nöropatiler - Frenik sinir nöropatisi, guillain- barre sendromu - Multipl Sklerosiz - Fredreich ataksisi - Miyelopatiler
Diğer Hastalıklar	-Akciğer kanseri - Primer Pulmoner Hipertansiyon - Pre ve post torasik ve abdominal cerrahi - Pre ve post akciğer transplantasyonu - Pre ve post akciğer volümü azalma cerrahisi - Ventilator bağımlılığı - Respiratuar hastalığı olan pediatrik hastalar - Obezite ile ilişkili respiratuar hastalık

Çoğunlukla ilerleyici olan dispne kronik solunumsal hastalıklarının önde gelen semptomdur ve başta hareketle olurken zamanla istirahat halinde de görülür. Bu, hastalarda en önemli PR endikasyonudur. 2013 yılında İngiliz Toraks Derneği (BTS) tarafından yayınlanan erişkin solunum fizyoterapisi kılavuzunda, fizyoterapi ile egzersiz toleransında anlamlı artma, nefes darlığı ve genel iyileşmeye neden olduğu için KOAH'da önerilmektedir.(2). Bu hastalarda alevlenmeler sırasında dispne gibi şikâyetlerde, mortalite ve sağlık giderlerinde artış ve yaşam kalitesinde kötüleşme görülür. Bu hastaların alevlenme sonrası erken dönemde fizyoterapi programına alınmasının hastaneye başvuruları azalttığı, hayat kalitesini ve efor kapasitesini iyileştirdiği görülmüştür.

Araştırmaların büyük bir bölümü KOAH vakalarında yapılsa da Kistik Fibrozis (KF), bronşektazi ve akciğerde fibrozise yol açan İntertisyel Akciğer Hastalıklarında(İAH) da solunum fizyoterapisinin etkin olduğu gösterilmiştir. Dispne bu hastalarda da yaşam kalitesini kötü etkileyen semptomdur ve en önemli PR endikasyonudur. İAH akciğerlerde restriksiyona yol açan ve bu başlık altında birçok hastalığı kapsayan hastalıklardır. Yapılan araştırmalarda bu hasta grubunda solunum fizyotrapisi ile dispne seviyesinde gerileme, efor kapasitesinde ve hayat kalitesinde düzelme görülmüştür(3).

Eşlik eden KOAH, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, hareketsizlik, beslenme bozukluğu ve anksiyete nedeniyle akciğer maligniteli olgularda yaşam kalitesi kötüleşir. Solunum fizyoterapisi uygulamak için tüm bu sayılanlar akciğer kanseri olan hastalarda önemli endikasyonları oluşturur. Uygun egzersiz programları ile bu hastalarda kas gücü, egzersiz kapasitesi ve günlük aktivitelerde artış görülmüştür (4).

2. SOLUNUM REHABİLİTASYONU KONTRENDİKASYONLARI

PR için uygun hasta seçimi yapılırken kontrendike durumların da dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Eşlik eden unstabil kardiovasküler hastalık, ciddi nörolojik, bilişsel ve psikolojik bozukluklar, ağır periferik vasküler hastalık, artrit gibi önemli yandaş hastalığa sahip hastalarda kesin kontrendike olmamakla birlikte dikkatle yaklaşılmalıdır. Fizyoterapi programı için aktif olarak sigara kullanıyor olmak kontrendikasyon olmasa da bağımlı hastalar sigara bıraktırma programına alınmalıdır (2). Stabil olmayan anjina veya aritmisi olanlarda PR kontrendikedir. Akciğerde büllerin varlığında pnömotoraks riski göz önünde bulundurulmalıdır. Abdominal aort anevrizması bulunan hastalarda kan basıncı kontrolü çok önemlidir. Eğer abdominal aort anevrizması 5.5 cm'den daha büyükse direnç egzersizlerinden kaçınmak gerekmektedir.

Rölatif kontrendikasyon açısından aktif madde bağımlılığı ve ağır karaciğer yetmezliği sayılabilir.

Aslında kronik solunum hastalığı nedeniyle dispnesi olan efor kapasitesi ve yaşam kalitesi azalmış tüm hastalar solunum fizyoterapi programına alma açısından değerlendirilmelidir.

3. SOLUNUM REHABİLİTASYONU EKİP

Solunum fizyoterapisi başta fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı ve göğüs hastalıkları uzmanı olmak üzere fizyoterapist, hemşire, psikolog, diyetisyenden oluşan geniş bir ekip tarafından uygulanır. Bir PR programına dahil olan bölümlerin sayısı, PR programının içeriğine ve kurumun mevcut imkanlarına göre şekillenir.

4. REHABİLİTASYON ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Pulmoner rehabilitasyona aday hastanın detaylı değerlendirilmesi, uygun programın belirlenmesinde ve hastaya özel programın hazırlanmasında önemlidir. Başlangıç değerlendirmesi ayrıntılı tıbbi öykü, mevcut semptomlar,

fizik muayene, tanısal testler, psikolojik değerlendirme, sosyal ve mesleki ihtiyaçların, nutrisyonel durumun ve egzersiz kapasitesinin belirlenmesi, eğitim ihtiyacı ve günlük yaşam aktivitelerinin incelenmesini içerir. Fizyoterapi öncesi değerlendirme aşamaları tablo 2 de özetlenmiştir(5).

	Göğüs Hastalıkları	Kardiyoloji	FTR	Fonksiyonel Kapasite Değerlendirme Testleri	Psikiatri
Rutin Testler	• Muayene • PA akciğer grafisi • Tam kan sayımı • Biyokimya (D vit, B12, Mg, Ca, P dahil) • SFT • MIP/MEP ölçümü	• Muayene • EKO • EKG	• Postür analizi • Kas testi • Kısalık testi • Eklem hareket açıklığı ölçümü • Kavrama kuvveti ölçümü	• Alan testleri - 6 dk yürüme testi - Artan hızda mekik yürüme testi - Mekik endurans testi • Kardiyopulmoner egzersiz testi (Uygun ekipman ve uzman personel varlığında alan testi yerine uygulanır) • 1 maksimum tekrar (RM) testi • Hastalığa özgü günlük yaşam aktivite leri değerlendirmesi	• STAI-I, STAI-II • Anksiyete, depresyon ölçekleri • Psikologile Görüşme
Gerektiğinde Yapılan Testler	• DLCO • Perfüzyon sintigrafisi	• Ritim Holter • Tansiyon Holter • Efor testi	• Time-up-go testi • Denge testi (Simülasyon cihazında) • Kemik Yoğunluğu ölçümü		• Mini mental test (Geriyatrik hastalar için)

Tablo2. Fizyoterapi Öncesi Değerlendirme

MIP: Maksimum inspiratuvar basınç,SFT: Solunum fonksiyon testi ,DLCO:Karbon monoksit difüzyon kapasitesi, MEP: Maksimum ekspiratuvar basınç, EKG:Elektrokardiyografi, EKO:Ekokardiyografi,STAI: Durumluluk-kaygı ölçeği.

5. ÖZEL DURUMLARDA SOLUNUM REHABİLİTASYONU

5.1. Preoperatif-Postoperatif Solunum Fizyoterapisi

Ameliyat sonrası dönemde uzamış immobilizasyon, kaslarda güç kaybına, solunumsal komplikasyonlara, bası yarası oluşumuna enfeksiyona kısacası uzamış hastane yatışına ve hastanın normal hayatına dönmesinin gecikmesine neden olabilir. Bu nedenlerle preoperatif dönemde başlayıp postoperatif dönemde de devam edecek solunum fizyoterapisi uygulamaları, fonksiyonel kapasite ve kas gücünü artırarak erken mobilizasyon ve normal hayata dönüşü hızlandırmayı hedefler.

5.1.1. Ameliyat Öncesi Solunum Fizyoterapisi

Özellikle kronik akciğer hastalığı olan veya akciğer ameliyatı geçirecek hastalarda oluşacak komplikasyonları en aza indirmek açısından ameliyat öncesi risklerin değerlendirilmesi ve bunun hasta ve yakınları ile paylaşılması önemlidir.

Pulmoner rehabilitasyonun en önemli basamağı olan hasta eğitimi ameliyat öncesi olabilecek en erken dönemde başlamalıdır. Sigara kullanıyor ise ameliyattan en az sekiz hafta önce bırakması sağlanmalıdır. Obezitesi mevcut olan hastalarda kilo kontrolünü sağlaması teşvik edilmelidir.

Hasta eğitiminde soluk alma teknikleri (diafragma solunumu, büzük dudak ve derin soluma tekniği), insentif spirometri(triflo)nin nasıl kullanılacağı uygulamalı olarak yer almalıdır. Ameliyat öncesi preoperatif insentif spirometri kullanan total diz ve kalça protezi hastalarında kullanmayanlara nazaran kullanan hastaların postoperatif komplikasyon oranı daha az ve tedaviye uyum daha iyi bulunmuştur(3). Yine sekresyonda artışa neden olan akciğer hastalığı olan hastalara bronşial hijyen teknikleri hakkında bilgi verilmeli ve operasyon gününe kadar ilgili teknikler (postural drenaj, perkusyon, vibrasyon, flutter kullanımı, öksürme, huffing, zorlu ekspirasyon tekniği, aktif solunum döngüsü, otojenik drenaj, nemlendirme vb.) ile sekresyon drenajı uygulanmalıdır. Bu dönemde hastaların mobilitelerini artırmak gerekir. Hastaya erken mobilizasyonun önemi anlatılmalıdır. Özellikle cerrahi sonrası hastanın yatak içinde nasıl pozisyon değiştireceği, dren ve tüplerle nasıl mobilize olacağı pratik edilerek öğretilmelidir. Cerrahi sonrası ventilatörde uyanma olasılığı olan hastalar için, endotrakeal tüp ve pozitif basınç ventilasyonu ve aspirasyon konularında hasta ve ailesine bilgi verilmelidir. Yüksek riskli hastalarda cerrahi sonrası non-invaziv mekanik ventilatör desteği kullanılacaksa hastaya uygun eğitim ve maske ayarlanmalıdır. Ameliyat öncesi uygulanacak fizyoterapi programı sahip olunan risk faktörlerine,uygulanacak ameliyata kısaca kişiye özel planlanmalıdır. En çok alt ve üst ekstremite kuvvetlendirme egzersizlerini içeren altı ile sekiz hafta süren aerobik egzersizleri içeren programlar uygulanmaktadır.

5.1.2. Ameliyat Sonrası Solunum Fizyoterapisi

Gerek cerrahi insizyonlara bağlı ağrının sonucu oluşan immobilizasyon, gerekse anestezinin solunumsal olumsuz etkileri major cerrahi sonrası komplikasyonlara yol açar. Bu komplikasyonları azaltmak için postoperatif dönemde bazı fizyoterapi teknikleri kullanılabilir.

Postoperatif dönem fizyoterapi uygulamaları şu başlıklar altında toplanabilir;

- Solunum kapasitesini arttıran teknikler (insentif spirometre, non-invaziv mekanik ventilasyon,derin solunum)
- Bronşiyal hijyen teknikleri

- Erken mobilizasyon, genel ve üst ekstremite egzersizleri
- Analjezi
- Evde uygulanacak geç dönem egzersiz programı

Postoperatif dönemde solunum fizyoterapisine hastanın preoperatif mevcut riskleri, ameliyata bağlı ek problemleri (hava kaçağı,dren,tüp vs) gibi durumlarda göz önünde bulundurularak mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır. Pulmoner rehabilitasyon ile hedeflenen; ventilasyonu artırarak etkin solunumu geliştirmek, hava yollarında mukus transportunu artırarak bronşiyal hijyeni sağlamak, oksijenasyonu arttırmak, gevşemeyi sağlamak, ağrıyı azaltmak, atelektazi başta olmak üzere tüm solunumsal komplikasyonları önlemek, genel kas kuvvet ve dayanıklılığını geliştirmek, immobilizasyondan kaynaklanacak komplikasyonları önlemek, hastanın kendi kendine yeterliliğini, tedaviye katılımını geliştirmek, gündelik yaşamına dönüşü hızlandırmak ve maliyetleri mümkün olduğunca azaltmaktır.

Solunum rehabilitasyon programında sıklıkla uygulanan yöntemler aşağıda ele alınmıştır.

5.1.2.1. Erken Mobilizasyon ve Genel Vücut Egzersizleri

Erken mobilizasyon herhangi bir kontrendikasyon yoksa tüm cerrahilerde birinci öncelik olmalıdır. Mobilizasyonun oluşturduğu etkiler Tablo 3. te özetlenmiştir(6).

Tablo 3. Erken Mobilizasyonun Etkileri

Artırır	Azaltır
- Göğüs Kafesi Hareketliliği - Mukosiliyer Aktivite - Oksijenasyon - Lenfatik Drenaj - Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRK)	- Atelaktazi - Kalp İş Yükü - Balgam Birikimi - Derin Ven Trombozu - Pulmoner Emboli

Üst abdominal cerrahi geçiren hastalarda yapılan iki ayrı çalışmada postoperatif 45 derece oturur pozisyon verilenlerde sırt üstü pozisyondakilere göre FRK daha yüksek bulunmuştur.(7).

Postoperatif dönemde erken mobilizasyon için öneriler;

- Yatak içi hareketi kolaylaştıran aletler (bar vs)
- Hareketi mümkün olmayan hastalarda ekstremite ağırlıkları ve makara sistemleri ile kas gücünün korunması

- Mevcut katater ve tüplerle derin solunum ezersizlerinin teşvik edilmesi
- Kademeli olarak yatak kenarına ve sandalyeye oturma
- Yerinde adım atma, yatak kenarı bisiklet egzersizi
- Özellikle lobektomi ve torakotomi uygulanan hastalarda simetrik postürün sağlanması için üst ekstremite ve gövde omuz egzersizleri

Egzersizler taburculuktan sonra da devam ettirilmelidir.

5.1.2.2. Pozisyonlama

Yatak içi pozisyonlama özellikle erken mobilizasyonun mümkün olmadığı hastalarda çok önemlidir. Ameliyat sonrası erken dönemden başlayarak hastaya uygulanacak 2 saat aralıklarla pozisyon değiştirme, özellikle akciğer ameliyatı olan hastalarda sağlam taraf üzerine yan yatmanın V/Q ya olumlu etkileri bulunmaktadır(8).

5.2. Yoğun Bakımda Pulmoner Rehabilitasyon

Son yıllarda yoğun bakım ve mekanik ventilasyon (MV) alanındaki gelişmeler kritik hastalarda sağ kalımı arttırmaktadır. Bu hastalarda immobilite, uzamış MV gereksinimi, altta yatan hastalıklar, ilaç yan etkileri gibi nedenlerden dolayı en önemli problemdir.

İmmobilizasyona yol açan birçok kritik hastalık, yoğun bakımda kas zafiyetine neden olabilir. Kas güçsüzlüğü kritik hastaların çoğunda görülür ve çoklu organ yetmezliği olanlarda daha şiddetlidir.

Yoğun bakım ünitesinde jeneralize güç kaybının yaygın nedenleri şu şekilde özetlenebilir;

- İlaçlar: steroidler, nöromüsküler blokörler (pancuronium, vecuronium), zidovudin,amiodaron
- Tanı konmamış nöromusküler bozukluklar: myastenia, inflamatuvar miyopatiler
- Omurilik hastalığı (iskemi, kompresyon, travma, vaskülit, demiyelinasyon)
- Kritik hastalık miyopatisi, polinöropatisi
- Kas kütlesinin kaybı (kaşektik miyopati, rabdomiyoliz)
- Hipofosfatemi, Hipmagnezemi gibi elektrolit imbalansı
- Toksik ve sistemik hastalıklar

Diyafram fonksiyon bozukluğu mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, sık görülmesi ve olumsuz klinik sonuçlarından dolayı önemli bir sorundur. Kontrollü mekanik ventilasyon (CMV), diyafram da atrofiye ve kas işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Bu nedenle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda spontan solunum çabasını desteklemek weaning (mv den ayırma) süresini kısaltmak için birinci amaç olmalıdır.

MV'den ayırma aşamasında T-tüp, noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), inspiratuvar kas eğitimi ve solunum egzersizlerinden yararlanılmaktadır. Hastanın kendi solunumuna müsaade eden solunum modlarının tercih edilmesi weaning sürecinin en önemli basamağıdır. Solunum yolları hijyeninin sağlanması için sekresyonların temizlenmesi diğer önemli basamağı oluşturur. Yoğun bakım ünitesinde uygulanan solunum fizyoterapisi tekniklerinin ana bileşenleri tablo 4 de özetlenmiştir.

Tablo 4. Yoğun Bakımda Solunum Rehabilitasyonu Teknikleri

Aktivite	Yöntem
Mobilizasyon	Pozisyon verme Egzersiz(aktif -pasif) Rotasyonel tedavi
Göğüs Fizyoterapisi	Postural direnaj Perkusyon/vibrasyon
Kas Eğitimi	Solunum kas eğitimi Ekstremite kas eğitimi Elektriksel uyarılma (stimülasyon)

NIMV yöntemleri(CPAP, BİPAP) ekstübe edilen hastada rutin önerilmemekle beraber tidal volümü artırıp hem atelektazileri önler, hem de yeterli oksijenasyonun sağlanmasına yardım eder. Planlı olmayan ekstübasyon ve hiperkapnisi olan hastalar gibi uygun hastalarda ekstübasyonda kullanımı önerilir. Yoğun sekreyonu olan hastalarda NIMV kullanımı uygun değildir. NIMV'dan yeteri kadar yarar görmeyen hastanın entübasyonu için geç kalınmamalıdır. Ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) atelektaziyi engellemek için kullanılan diğer bir yöntemdir. PEEP ile FRK artırılarak alveollerin kapanması engellenir. Bununla birlikte PEEP'de basıncın yüksek olmasının barotravma ve pulmoner ödeme neden olacağı unutulmamalı bu nedenle dikkatle uygulanmalıdır.

Yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hastalarda mevcut hastalıklar ve medikal tedavinin derecesine göre, farklı düzeylerde bilişsel ve psikiyatrik bozukluklar olabilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde kritik hastalıktan kurtulanlar arasında, depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklar yaygın olarak görülmektedir. Uygun hastalarda, rehabilitasyon amaçlı yapılan fiziksel egzersizlerin, fiziksel fonksiyonları düzeltmenin yanısıra, kognitif bozukluğu ve psikiyatrik morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir(9).

Yoğun bakım hastalarında artmış enerji-protein ihtiyacı olmasına rağmen girişimsel işlemlerin öncelik gerektirmesi ve beslenmenin ikinci plana itilmesiyle çoğu kez malnütrisyon gelişebilmektedir. Beslenme bozukluğu hem bağışıklık sistemini, hem de kas gücünü olumsuz etkiler. Bunun sonucu enfeksiyon gelişmesi, yara iyileşmesi ve mekanik ventilasyondan ayrılma olumsuz yönde etkilenir. Yoğun bakım hastalarında hemodinaminin ve genel durumunun stabil olmasını takip eden en kısa sürede beslenmeye başlanmalıdır. Temel beslenme önerisi hastanın mevcut durumuna göre enteral öncelikli olmak üzere uygun enerji-protein içerikli ürünün enteral/parenteral yolla ilk 24-72 saat içinde başlanması gerekliliğidir(10). Enteral beslenmenin öncelikli tercih edilmesi barsak sisteminin bariyer fonksiyonun bozulmaması açısından önemlidir. Diğer önemli nokta artık enteral beslenmeye başlamak için barsak sesi olması veya gaz /gaita çıkışı beklenmesinin gerekmediği görüşüdür. Beslenmeye genel durum ve hemodinaminin stabilleştiği en erken dönemde başlanması önerilmektedir(11).

5.2.1. Yoğun Bakım Ünitesinde Pulmoner Rehabilitasyon Uygulamaları

Solunum Rehabilitasyon programlarının ana başlıklarını

- MV den ayrılma döneminde mobilize etme yöntemleri
- Göğüs fizyoterapi uygulamaları
- Kas egzersizleri (ekstremite/solunum kasları) şeklinde sıralayabiliriz.

5.2.1.1. Mobilizasyon:

Esas olan hastanın mevcut durumu ve hemodinamisinin stabil olduğu en erken dönemde mobilize edilmesidir. MV ye bağımlı hastalarda mobilizasyon birçok solunumsal, hemodinamik ve tıbbi sorunlar sebebiyle zor olsa da bu hastalarda mobilizasyon için klinik pratik bir yaklaşım FiO2'nin 0.6 dan, PEEP ihtiyacının

10 cmH2'den daha az olduğu durumlarda uygulanabileceğidir(12). Yoğun bakım hastalarının mobilizasyonu için rölatif ve mutlak kontrendike olduğu durumlar Tablo 5'te verilmiştir.

Hastanın mobilize olma aşamasında en önemli faktör genel durumu, bilinç ve hemodinamik stabilitedir. Bunların sağlanması mümkün olmayan hastalarda yatak içinde uygulanabilecek fizyoterapi tekniklerinin tercih edilmesi daha doğru bir yaklaşım olabilir.

Mobilizasyon sürecini belirleyen primer faktör hastanın bilinç düzeyidir. Hastanın bilinç düzeyi iyi ve genel durumu stabil ise mobilizasyona derhal başlanır.

Tablo 5. Kritik Hastalarda Mobilize Etmenin Kontrendike Olduğu Durumlar

Mutlak Kontrendikasyonlar	Rölatif Kontredikasyonlar
Kalp hızı • Yeni geçirilmiş myokard infarktüsü • Kalp hızı<40 ve >130 atım/ dakika	**Klinik dış görüntüsü** Farkındalık ve bilinç durumunda azalma Terleme Anormal yüz rengi Ağrı Yorgunluk
Kan basıncı • Ortalama kan basıncı<60mmHg ve >110mmHg	**Stabil olmayan kırıklar**
Oksijen saturasyonu • ≤%90	**Mobilizasyonun güvenliğini tehlikeye atacak bağlantılar**
Ventilatör parametreleri • FiO2≥0.6 • PEEP≥10cmH2O	**Nörolojik instabilite**: İntra kranial basınç (İKB) ≥ 20 cmH20
Solunum frekansı • >40 solunum/ dakika	
Bilinç durumu • Richmond ajitasyon sedasyon skalası skoru: -4, -5, 3, 4	
İnotrofik dozu • Yüksek doz inotrop Dopamin ≥ 10 µg/kg/dakika Nor/adrenalin ≥ 0.1 µg/kg/dakika	
Vücut sıcaklığı • ≥38.5 C° • ≤36 C°	

5.2.1.2. Pozisyon Verme:

Uykuda bile insan tabiatı gereği yaklaşık 10-12 dk da bir küçük de olsa hareket edip postürünü değiştirir (13). Kritik hastalarda en az 2 saat aralıklarla yatak iç pozisyon değiştirme uygulaması rutin bir uygulama haline gelmiştir. Hasta pozisyon değiştirilmesi uygulamasında (sırt üstü, yan, oturur veya yüzükoyun) göz önünde tutulması gereken nokta kalp hızı ve oksijen saturasyonunda yüzde 10 değişiklik olması durumunda eski pozisyona alınması gerektiğidir(14). Hastalarda uygulanacak 40 derece yan pozisyonun MV kaynaklı pnömoni oluşma riskinde azalmaya yol açtığını savunan çalışmalar mevcuttur(15). Covid-19 salgınında da bir daha gündeme gelen yüzüstü pozisyon özellikle ARDS hastalarında tercih edilmektedir. Bu pozisyonla altta kalan pulmoner bölgelerde baskının azaltılarak bu bölgelerinde ventilasyona katılmasını ve dolayısıyla V/Q da artış sağlamak amaçlanmaktadır.

5.2.1.3. Ekstremite Aktif/Pasif Egzersizleri:

Gerek manual olarak, gerekse CPM (Continues Passive Motion) gibi özel dizayn edilmiş araçlar kullanılarak eklem açıklıklarının ve kas gücünün korunmasını sağlamak açısından önemlidir. Yatak içi egzersizlerde hangi yöntemin kullanılacağı kişinin kliniğine göre değişmekle birlikte kontraktürlerin engellenmesi, kas gücünün korunması ve tromboemboli riskinin azaltılması amaçlanır. Pasif germe ve CPM nin uygulandığı iki hasta grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada kas atrofisi ve güç kaybı CPM uygulanan hasta grubunda daha az oranda görülmüştür(16).

5.2.1.4. Kinetik Terapi:

Özel olarak tasarlanmış yataklarla farklı açı ve sürelerle hasta rotasyonunun sağlandığı uygulamalardır. Yoğun bakımda kinetik terapi ve postural drenaj yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışmada bu tedavi yönteminin uygulandığı grupta atelektazi ve pnömoninin daha az olduğu ayrıca MV den ayrılma ve yoğunbakım yatış sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür (17).

5.2.2. Göğüs Fizyoterapisi

Kritik hasta solunum rehabilitasyon aşamalarının en önemli ayağını oluşturan göğüs fizyoterapi uygulamaları; bronşial hijyenin sağlanması ve solunumsal kas gücünün artırılması hedeflenerek yapılan bir tedaviler bütünüdür. Bu tedaviler solunum kas eğitimi, manual terapi, vibrasyon ve postural drenaj gibi yöntemlerden oluşur. Bu tedavilerin etkin bir şekilde uygulandığı yoğun bakım hastalarında ventilatörden ayrılma, ventilatör ilişkili pnömoni ve dolayısıyla yatış sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür(18).

5.2.2.1. Solunum egzersizleri:

Kritik hastalar genellikle düşük tidal volüm ve hızlı ventilasyon ile karakterli solunum şekline sahiptirler. Bu soluma şekli ventilasyon ve gaz değişimini negatif etkileyen, ölü boşluk ve hava hapsinde artışla karakterizedir. Solunum egzersizleri özellikle yavaş nefes alma sonrası birkaç saniyelik tutulup yavaş şekilde ekspiryum periyodunun olduğu derin soluma egzersizleridir. Derin soluk alama tekniği ile FRK da artış ile atelektaziler önlenmiş olur.

5.2.2.2. İnsentif Spirometre(triflo):

İnsentif spirometre, akciğer volümlerini artırmayı hedefleyen spontan soluyan hastalarda rahatlıkla uygulanabilen ucuz olmakla birlikte pratik ve oldukça da etkin aletlerdir. Özellikle ameliyat sonrası dönemde oldukça sık kullanılır.

5.2.2.3. NIMV(Noninvaziv mekanik ventilasyon) ve CPAP(Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı):

Atelektazinin önlenmesi ve tedavisinde oldukça etkili bir tedavi olan CPAP alveollerin sönmesini önleyerek FRK nın korunmasında önemli bir yere sahiptir. NIMV da özellikle mobilizasyon sürecinde ek olarak kullanılarak hem efor ile oluşacak dispneyi azaltacak hem de oksijenasyonu iyileştirerek solunumsal kaslar üzerindeki yükü azaltacaktır. Bu ise egzersizin daha uzun süre ve daha verimli şekilde yapılmasına olanak sağlayacaktır.

5.2.2.4 Bronşial Hijyen:

Yoğun bakımlarda solunum yollarında sekresyonların temizlenmesinde invaziv olan veya olamayan birçok uygulamadan yararlanılır.

5.2.2.4.1. Postüral drenaj:

Postural drenaj yer çekimine karşı pozisyon değiştirerek, çeşitli el hareketleri ve nefes teknikleri yardımı ile sekresyonların temizlenmesi tekniğidir. Postüral drenaj çoğu kez perkusyon gibi manuel yöntemlerle beraber uygulanmaktadır. Kritik yoğun bakım hastalarda bu tedavi sırasında oluşabilecek aritmiler nedeniyle hemodinaminin olumsuz etkilenme riski bulunduğundan bu hastalarda uygulama esnasında monütörize takip önemli bir ayrıntıdır(19).

5.2.2.4.2. Suctioning(Havayolu aspirasyonu):

Özellikle entübe yoğun bakım hastalarında olmak üzere solunum yolu sekresyonlarının temizlenmesinde yoğun bakım rutininde belki de en çok kullandığımız uygulamadır. Aspirasyon uygulamalarında çekme basıncının max. 20 kPa , katater çapının da trakeal tüpün çapının yarısından daha büyük olmaması ve aspirasyon süresinin 15 saniyeden daha uzun olması önerilmez(20). Havayollarını travmatize etme ve hipoksemi gibi yan etkileri nedeniyle aspirasyon öncesi preoksijenasyon ve sedasyon yöntemleri uygulanabilir. Solunum yollarının aspirasyonu ile beraber mayi(salin) kullanımının hemodinami ve oksijenasyon üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir ve etkinliği hakkında farklı görüşler bulunmaktadır(21).

5.2.2.4.3. PEP(Pozitif ekspiratuar basınç):

PEP aletleri yüksek frekanslı osilasyonlar yardımıyla havayolu salgılarının hareketlenmesine ve temizlenmesine yardımcı olur.

5.2.2.4.4. Manual hiperinflasyon:

Manuel hiperinflasyon, uygulamaları derin ve yavaş bir nefes alma ardından tutma ve ekspiryum sırasında havanın akım hızını artırmak için "inflasyon bag' in hızla gevşetilmesi yöntemidir. Toraks içi basınçta oluşan ani değişiklilerin hemodinamiyi olumsuz etkilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kafa içi basıncını artırması nedeniyle özellikle kraniyal travma vakalarında kullanımında dikkatli olunmalıdır (22).

5.2.2.4.5. Göğüs vibrasyon/ossilasyonu:

Özel olarak tasarlanan yelek veya kemer benzeri cihazlarla oluşturulan titreşim, sekresyonun havayollarında küçükten büyüğe doğru geçişini sağlar. Bu yöntem kas zayıflığı ile karakterize nöromusküler hastalığı olanlarda büyük fayda sağlar (23).

5.2.2.4.6 İPV (İntrapulmoner perküsif ventilasyon):

Alveolar düzeyde direkt yüksek frekanslı titreşim yoluyla mukus temizlenmesini kolaylaştıran cihazlardır. Kas zafiyetine yol açan hastalığı olanlarda sekresyonların atılmasına ve atelektazilerin tedavisine yardımcı olur (24).

5.2.2.4.7. Cihaz destekli öksürme:

Trakeostomi veya ETE ile ventilatöre bağlı hastalarda öksürüğün negatif basınç verilerek tetiklenmesi esasına dayanan bir sistemdir. Büllöz akciğer ve pnömotoraks riski olan hastalarda uygulanması kontrendikedir. Abdominal distansiyon, gastroözefagial reflü, pnömotoraks gibi istenmeyen olaylara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

5.2.3. Periferik Kas Egzersizleri

Özellikle bir haftadan uzun daha fazla süren yoğun bakım tedavisi gereken ve ventilatör ihtiyacı olan hastaların aşağı yukarı yarısında kas güçsüzlüğü semptomları gözlenir(25). Kas egzersizleri (düşük dirençli-çoklu tekrarlı) kas yoğunluk ve kuvvetini (oksidatif enzimleri artırarak) olumlu etkiler. Bu da O_2 ekstraksiyonunu ve kas O_2 kinetiğinin etkinliğini artırabilir.

5.2.3.1. Solunumsal kasların eğitilmesi:

Entübe hastalarda da solunumsal kasların eğitimi diğer hasta gruplarıyla benzer biçimde uygulanmaktadır. Bu aletler de inspiryum ve ekspiryumda hastanın bir

direnc karşı solunum eforu yapması ve solunum kaslarının güçlendirilmesi sağlanmaya çalışılır. Yoğun bakım hastalarında İKE (inspiratuar kasların eğitimi) uygulanan hastalarda yapılan bir çalışma ile ventilatör desteklerinde ve weaning süresinde kısalma gözlemlenmiştir(26). İKE ekstübasyondan sonra da önerilmektedir (27).

5.2.3.2. Bisiklet ergometresi:

Sabit bisiklet yardımıyla aktif veya destekli (pasif) egzersiz yapmasını sağlayan uygulamadır. Yoğun bakımda yataktaki hastaların ister sedatize ister uyanık hastalarda kuvvetlendirme ve eklem hareketinin devamını sağlamak için kullanılmaktadır. Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda yapılan bir çalışmada, haftada beş gün 20 dakika ergometre uygulananlarda kas gücünde, genel durumunda ve yürüme mesafesinde artma gözlenmiştir(28).

5.2.3.3. NMES(Nöromusküler elektrik stimülasyonu):

NMES, kritik hastalarda kas gücünün idamesini sağlamak amacıyla elektrik stimülasyonu kullanılarak kasların pasif yolla kasılmasının sağlandığı uygulamalardır. Mobilizasyonu mümkün olmayan uzamış yoğun bakım süreci yaşayan kritik hastalarda pasif hareketlere ek olarak uygulanan alt ekstremite stimülasyonunun kas kitlesinde artış ve yataktan koltuğa bağımsız olarak geçişte olumlu yönde etkileri olduğu görülmüştür(29).

5.4. Akciğer Maligniteli Hastada Pulmoner Rehabilitasyon

Akciğer kanseri modern tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer alır(30). Kansere bağlı ağır semptom yükü, akciğer kanserli hastalarda yaşam kalitesini ve fonksiyonel durumu olumsuz etkiler. Pulmoner rehabilitasyon, kronik solunum yolu hastalığı olan hastalar için etkili, noninvaziv bir girişim olarak kabul edilmiştir. Pulmoner rehabilitasyonun kronik obstrüksiyonlu akciğer hastalığı olan hastalara egzersiz kapasitesinin artırılıp, semptomların azaltılmasında fayda sağladığı iyi bilinmektedir. PR uygulamalarının akciğer kanserli hastalarda da fayda sağlayacağına dair kanıtlar artmaktadır. Gelişmiş pulmoner rehabilitasyon teknikleri, akciğer kanserli hastalarda bütüncül tedavinin temel taşlarından biri olarak yerini almıştır.

Akciğer kanserli kişiler için tedavi seçenekleri akciğer kanserinin tipine, hastalığın evresine ve hastanın fonksiyonel durumuna göre değişmekle birlikte cerrahi tedavi uzun dönem hayatta kalma açısından hala en etkin tedavi

yöntemi olmaya devam etmektedir. Diğer tedaviler kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapidir. Bu tedavilerin kendileri de çok sayıda yan etki ile ilişkili olabilmekte buda kanserin semptomları ile birleştiğinde, egzersiz kapasitesi, kondüsyon ve genel durumda bozulmayla sonuçlanmaktadır.

Kanserde anormal hücre aktivitesi artmış metabolik ihtiyaca bu da diğer organ ve sistemlerin gereksinimi olan besin ve O_2 nin sağlanmasında eksikliğe yol açar. Bu durum kilo kaybı (kaşeksi), yorgunluk, genel durum ve efor kapasitesinde bozulmayla sonuçlanır. Ağır semptomlar (ağrı, yorgunluk, kilo kaybı, bulantı vs) hastanın duygu durumunda bozulmalara depresyona ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açar.

Cerrahi uygulanacak hastalarda PR uygulamaları ile postoperatif iyileşmenin hızlandırılması hedeflenir. PR'a mümkün ise ameliyat öncesi dönemde başlanmalı, postoperatif dönemde de devam ettirilmelidir.

Tedavi temel olarak;

- Egzersiz eğitimi(güçlendirme ve dayanıklılık)
- Solunum ve ekstremite egzersizleri
- Sigara bıraktırma ve olumsuz alışkanlıkların değiştirilmesi
- Beslenme Eğitimi
- Psikososyal değerlendirme ve destek(psikoterapi-farmakolojik tedavi) basamaklarından oluşmaktadır. Tüm bu basamakların multidsipliner bir ekiple mevcut tüm risk ve durumlar değerlendirilmesi sonucu uygulanması tedaviye uyum ve başarı şansını artırır.

5.5. Nöromusküler Hastalıklarda Pulmoner Rehabilitasyon

Solunum kası zayıflığı, nöromüsküler hastalıkları (NMD'ler) olan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu başlık altında toplanan hastalıkların (motor nöron hastalıkları, Duchenne musküler distrofi, poliomiyelit, spinal kord yaralanması, miyopatiler) klinik seyri birbirlerinden oldukça farklıdır.

Sağlıklı bireylerde öksürük ve mukosilier aktivite yardımıyla solunum yollarındaki sekresyonlar atılabilirken azalmış kas gücü ve solunum paternindeki bozulma nedeniyle nöromuskuler hastalığa sahip kişilerde sekresyon birikimi vardır.

Bu grup hastalarda solunumla ilgili temel patolojiler şunlardır:

- Zayıflamış solunum kasları, akciğer kapasitesinde (VC) azalmaya ve zayıf öksürüğe neden olur.
- Göğüs duvarı anormallikleri örn. skolyoz, akciğer kapasitesini (VC) daha da azaltır.
- Bulbar disfonksiyonu zayıf glottis kapanmasına bu da yetersiz etkisiz öksürüğe neden olur.

Bunların her biri azalmış alveoler ventilasyona, atelektaziye, balgam birikimine ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına neden olabilir. Solunum kaslarındaki güçsüzlük akciğer kompliyansını azaltır.

Nöromuskuler hastalığı olanlarda solunum rehabilitasyonunun ana hedefleri şunlardır;

- Akciğerler ve göğüs duvarının ekspansiyonu sağlanarak, kompliyansı arttırmaya yönelik maksimal insuflasyonun sağlanması,
- Normal alveoler ventilasyonun devamı,
- Hava yolu sekresyonlarının temizlenmesi için pik öksürük akımının arttırılmasıdır.

İlerleyici nitelikte olan bu grup hastalarda solunum fonksiyonlarının, öksürme refleksi ve kas kuvvetinin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi büyük önem taşır. Değerlendirmenin ilk aşaması SFT(solunum fonksiyon testleri)dir

Nöromusküler hastalığı olanlara uygulanan fizyoterapi teknikleri Tablo 6 da özetlenmiştir.

Tablo 6. Nöromusküler Hastalıklarda Solunum Fizyoterapisi Teknikleri

I- Derin solunum egzersizleri ve büzük dudak solunumu (pursedlip)	
II- Havayolu temizleme teknikler	1) Proksimal hava yolu temizleme teknikleri a) Yardımlı ekspirasyon • Manuel yardımlı ekspirasyon (hemlick/abdomi nal itme manevrası) • Yalnız eksuflasyon b) Yardımlı inspirasyon • Tek nefes yardımlı inspirasyon • Birikmiş yardımlı inspirasyon 2) Periferik hava yolu temizleme teknikleri a) Pozisyonlama b) Manuel teknikler (perküsyon, vibrasyon, shaking) c) Yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu d) İntrapulmonerperküsifventilasyon
III- Egzersiz eğitimi	1) İnspiratuvar ve ekspiratuvar kas eğitimi 2) Aerobik egzersiz eğitimi 3) Dirençli egzersiz eğitimi 4) Destek tedavileri a) Noninvaziv mekanik ventilasyon b) Fonksiyonel elektrik stimülasyonu c) Diyafram Pili

5.6 COVID-19'lu Hastalarda Pulmoner Rehabilitasyon

COVID-19 (SARS-koronavirüs-2 hastalığı) pandemisi, on milyonlarca insanın enfekte olması ve bir milyondan fazla can kaybıyla tüm dünyada dramatik etkilere neden olmuştur (31). Hastaların yaklaşık %80'i hafif ila orta, %15'i şiddetli ve %5'i kritik hastalığa sahiptir (32). Hastalık, vakaların büyük bir kısmında mekanik ventilasyon gerektiren hipoksemik akut solunum yetmezliği ile sonuçlanan majör alveoler hasara neden olabilir(33,34). Hem hayatta kalanların hem de bakım verenlerin uzun vadeli fiziksel, psikolojik ve bilişsel bozuklukları tanımlanmayı beklemektedir(35). Önceden herhangi bir motor kısıtlaması olmayan hastanede yatan hastalarda, COVID-19'dan iyileşirken, ağır kas zayıflığı ve fiziksel performans bozukluğu prevalansı gözlenmiştir(36). Ayrıca yoğun bakımda kalması gereken hastalarda kas bozukluğu diğerlerinin yanı sıra sistemik inflamasyon, mekanik ventilasyon, sedasyon ve uzun süreli yatak istirahati ile ilişkili olabilir.

COVID-19 lu hastaların fizyoterapisi ile hedeflenen; nefes darlığını, kaygı ve depresyonu azaltmak, solunum kapasitesi ve hayat kalitesini optimum düzeye çıkarmaktır. Hemodinamisi stabil olmayan ağır / kritik hastalık tablosu olan hastalarda PR önerilmemektedir. İzole edilmesi gerekli hastalarda eğitim kitapçığı, video ve online eğitimlerden faydalanılabilir.

Fizyoterapi programının planlamasında belirleyici olan hastalığın şiddeti, hastanın bilinç ve genel durumu, ek hastalık varlığı(solunumsal ve kardiyak), obezite durumu, yaşı gibi etmenlerdir. Bu hastalarda zor olan kime fizyoterapi uygulayacağımızdan daha çok kime uygulamamız gerektiğine karar vermektir.

Covid-19'lu hastaların solunum rehabilitasyonunda en önemli nokta kişisel koruyucu ekipmanların eksiksiz ve doğru şekilde kullanılmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Björnhagen V, Ekholm KS, Larsen F, Ekholm J. Burn survivors pulmonary and muscular impairment, exercise tolerance and return-to-work following medical-vocational rehabilitation: A long-term follow up. J Rehabil Med 2018; 50: 465-71.
2. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. BTS guideline on Pulmonary Rehabilitation in Adults. Thorax 2013; 68: ii1=ii30. Doi: 10.1136/t
3. Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, Goh N, McDonald CF. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease Respir Med 2012; 106: 429-35.
4. Force on Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:13-64.
5. Davydow DS, Zatzick D, Hough CL, Katon WJ. In-hospital acute stress symptoms are associated with impairment in cognition 1 year after intensive care unit admission. Annal
6. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:19-38.
7. Abraham E, Agusti A, Aranibar H, et al. BTS Guideline on Pulmonary Rehabilitation in Adults , Journal of the British Thoracic Society, September 2013 Volume 68 Supplement 2.
8. Wiren JE, Lindell SE, Hellekant C. Pre- and postoperative lung function in sitting and supine position related to postoperative chest Xray abnormalities and arterial hypoxaemia. Clin Physiol 1983;3:257-66
9. Hough A. Physiotherapy in Respiratory Care. 3th ed. Nelson thornes, Salisburn, 2001: 248-70
10. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2009; 373(9678): 1874-82

11. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2006; 25(2): 210-23.
12. Seron-Arbeloa C, Zamora-Elson M, Labarta-Monzon L, Mallor-Bonet T. Enteral nutrition in critical care. Journal of clinical medicine research. 2013; 5(1): 1-11
13. Dammeyer J, Dickinson S, Packard D, Baldwin N, Ricklemann C. Building a protocol to guide mobility in the ICU. Critical care nursing quarterly. 2013; 36(1): 37-49
14. Keane FX. The minimum physiological mobility requirement for man supported on a soft surface. Paraplegia. 1979; 16(4): 383-9.
15. Wooddard FH JM. Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems. 2nd ed. . Edinburgh: Churchill Livingstone 1998: 267-93.
16. Thomas PJ, Paratz JD. Is there evidence to support the use of lateral positioning in intensive care? A systematic review. Anaesthesia and intensive care. 2007; 35(2): 239-55
17. Martin AD, Davenport PD, Franceschi AC, Harman E. Use of inspiratory muscle strength training to facilitate ventilator weaning: a series of 10 consecutive patients. Chest. 2002 Jul;122(1):192- 6
18. Raoof S, Chowdhrey N, Raoof S, Feuerman M, King A, Sriraman R, et al. Effect of combined kinetic therapy and percussion therapy on the resolution of atelectasis in critically ill patients. Chest. 1999; 115(6): 1658-66
19. Zeng H, Zhang Z, Gong Y, Chen M. [Effect of chest physiotherapy in patients undergoing mechanical ventilation: a prospective randomized controlled trial]. Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue. 2017; 29(5): 403-6
20. Hammon WE, Connors AF, Jr., McCaffree DR. Cardiac arrhythmias during postural drainage and chest percussion of critically ill patients. Chest. 1992; 102(6): 1836-41.
21. Pathmanathan N, Beaumont N., Gratrix A. Respiratory physiotherapy in the critical care unit. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2014
22. Ackerman MH, Mick DJ. Instillation of normal saline before suctioning in patients with pulmonary infections: a prospective randomized controlled trial. American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses. 1998; 7(4): 261-6
23. Gosselink BC, C Robbeets, T Vanhullebusch, G Vanpee, J Segers. Physiotherapy in the Intensive Care Unit. Netherlands Journal of Critical Care. 2011; 15(2).

24. Ambrosino N, Carpene N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. The European respiratory journal. 2009; 34(2): 444-51
25. Crescimanno G, Marrone O. High frequency chest wall oscillation plus mechanical in-exsufflation in Duchenne muscular dystrophy with respiratory complications related to pandemic Influenza A/H1N1. Revista portuguesa de pneumologia. 2010; 16(6): 912
26. Barreiro E. Models of disuse muscle atrophy: therapeutic implications in critically ill patients. Annals of translational medicine. 2018;6(2):29.
27. Tonella RM, Ratti L, Delazari LEB, Junior CF, Da Silva PL, Herran A, et al. Inspiratory Muscle Training in the Intensive Care Unit: A New Perspective. Journal of clinical medicine research. 2017; 9(11): 929-34.
28. Bissett BM, Leditschke IA, Neeman T, Boots R, Paratz J. Inspiratory muscle training to enhance recovery from mechanical ventilation: a randomised trial. Thorax. 2016; 71(9): 812-9
29. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. Critical care medicine. 2009; 37(9): 2499-505
30. Dall' Acqua AM, Sachetti A, Santos LJ, Lemos FA, Bianchi T, Naue WS, et al. Use of neuromuscular electrical stimulation to preserve the thickness of abdominal and chest muscles of critically ill patients: A randomized clinical trial. Journal of rehabilitation medicine. 2017; 49(1): 40-8.
31. De Torres JP, Marı´n JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructiv epulmonary disease incidence and predicting factors. Am J Respir Crit Care Med 2011 Oct 15;184(8):913-9.
32. 31.Covid-19 dashboard by the center for systems science and engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available from: https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6. Accessed 2020 Oct 14.
33. 32.Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for disease control and prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–42.
34. 33.Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506.

35. 34.Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708–20.
36. 35.Vitacca M, Migliori GB, Spanevello A, Melazzini MG, Ambrosino N; COVID-19 ICS Maugeri IRCCS network, et al. Management and outcomes of post-acute COVID-19 patients in Northern Italy. Eur J Intern Med. 2020;78:159–60.
37. 36.Vitacca M, Migliori GB, Spanevello A, Melazzini MG, Ambrosino N; COVID-19 ICS Maugeri IRCCS network, et al. Management and outcomes of post-acute COVID-19 patients in Northern Italy. Eur J Intern Med. 2020;78:159–60.

BÖLÜM 7

AKCİĞER VE HAVA YOLLARININ KONJENİTAL ANOMALİLERİ

Berker OKAY

1. Giriş

Solunum burundan başlayan, alveol keselerinin kılcal damarlar ile gaz değişimi yaptığı noktada biten ve bu ikisi arasındaki tüm oluşumları kapsayan geniş bir tanımdır. Solunum sisteminin asıl amacı, vücuttaki tüm hücrelerin ihtiyacı olan oksijeni sağlamak ve karbondioksiti vücuttan uzaklaştırmaktır. Bunu da ventilasyon, perfüzyon ve difüzyon mekanizmaları ile yapar. Bu mekanizmalarda konjenital veya edinsel olarak meydana gelen anomaliler solunum bozulmasına ve çeşitli semptomlara sebep olur. Akciğer ve hava yollarının konjenital anomalileri 3 başlık altında toplanabilir (1, 2).

2. Burnun Konjenital Anomalileri

Çocuklar, burunları ile ilgili sorunları yoksa (burun tıkanıklığı, burun anomalileri vb) genellikle burunları ile solular. Özellikle yenidoğan döneminde çoğu bebek sadece burunları ile soludukları için burun anomalileri hayatı tehdit edici olabilir. Ama konjenital burun anomalileri edinsellere göre çok ender görülür. Nazal kemik eksikliğine bağlı nazal hipoplazi, malformasyon sendromlarına eşlik eden burnun konjenital yokluğu (arini), supernumeri burun delikleri, duplikasyonlar veya tek burun deliği konjenital anomalileri arasında sayılabilir (3, 4).

2.1. Koanal Atrezi

En sık görülen konjenital burun anomalisi 1/7000 canlı doğumda görülen koanal atrezidir (1). Burun ve farenks arasında gaz geçişini engelleyen bir septum mevcuttur. Koanal atreziye sahip çocukların yarısından çoğunda eşlik eden ek konjenital anomaliler de mevcuttur. En sık CHARGE sendromu (kolobom, kalp hastalığı, koanal atrezi, büyüme-gelişme geriliği, merkezi sinir sistemi

anomalileri, genital anomaliler ve sağırlık dahil kulak anomalileri) ile birliktelik gösterir (5).

Tek taraflı atrezilerde semptomlar hafif olacağı için doğumda detaylı muayene edilmeyen bebeklerde tanı gecikebilir, iki taraflı atrezilerde ise genelde solumak için fazla çaba sarf eden yenidoğan kliniği ile hızlıca tanı konur (1, 2). Bu sebeple ülkemizde de dahil olmak üzere her doğum sonrası yenidoğanların burun deliklerinin açıklığı sonda yardımı ile kontrol edilmekte ve erken tanı şansı sağlanmaktadır. Yenidoğanın solunum eforu ile siyanoze olması ve sonrasında ağlamakla siyanozunun düzelmesi tipiktir (5).

Koanal atrezi saptanan yenidoğanlarda solunumun devam etmesi için ağız açıklığının korunması (airway, delikli emzikler, entübasyon vb) standart yaklaşım olarak kabul edilir (1, 2). Bilateral atrezisi olan siyanotik çocuklarda entübasyon ve trakeostomi gibi girişimler ile solunum yolu hızlıca korumaya alınmalıdır. Asıl tedavi cerrahi girişim ile transnazal onarımdır (5).

2.2. Burnun Diğer Konjenital Anomalileri

Nazal septumun konjenital perforasyonu sıklıkla sifilis, tüberküloz gibi konjenital enfeksiyonlara bağlı oluşur. Septumla alakalı en sık anomali ise septum deviasyonudur ve genellikle semptomsuz veya hafif klinik ile seyreder. Uyku apne sendromu veya zorlu solumaya yol açıldığında ve kozmetik sebeplerle sık yapılan bir cerrahi işlem ile düzeltilebilir (1, 2).

Priform apertür stenozisi ise ender görülen bir kemik anomalisidir ama doğumun hemen sonrasında nazal obstruksiyon ile bulgu verebilir (1, 2).

Dermoidler, gliomalar ve ensefaloseller intranazal yerleşimli olabilir ve sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilirler. İntrakranial bağlantılarının olma ihtimaline karşı cerrahi olarak çıkartılmaları gerekir (6-8).

Diğer nazal kitleler ise hemanjiomlar, nazal polipler ve rabdomiyosarkoma gibi tümoral sebeplerdir. Bir uzman tarafından ileri tetkikleri ve cerrahi ile ortak tedavi planlaması gerektirir (1, 2).

3. Larinks, Trakea ve Bronşun Konjenital Anomalileri

Larinks akciğerleri koruyan bir valv olmanın yanı sıra solunum sisteminin geçiş organı da olduğu için konjenital laringeal anomaliler havayolu tıkanıklığına sebep olabilecekleri gibi beslenme sorunları, aspirasyonlar ve konuşma bozukluklarına da yol açabilirler. Faringeal anomaliler ise genellikle uykuda daha ağır seyreden obstruksiyonlar gösterir. Aksine uyanıklık anında daha ağır obstruksiyon yapan sebepler laringeal, trakeal ve bronşiyal sebeplerdir ve bu anomalilerdeki bulgular

eforla artar. Ayrıca trakea ve bronşun konjenital anomalileri, erken dönemden itibaren başlayan ciddi solunum sıkıntısına sebebiyet verebilir. Tanısal işlem ve cerrahi gerekliliği belirleyen en önemli unsurlar havayolu tıkanıklığına sebep olan durum veya lezyonun şiddetidir. Ayrıca kronik tıkanıklık büyüme gelişme geriliğine de yol açabilir (1, 2).

3.1. Laringomalazi

Konjenital laringomalazi kıkırdağın supraglottik yapıları gelişimsel sebeplerle tam destekleyememesine bağlı oluşan, benign seyirli bir anomalidir (2). Çocuklarda en sık görülen konjenital laringeal anomalidir ve çocukluk çağında stridorun en sık sebebidir. Laringomalazi tam olarak inspirasyon sırasında subglottik yapıların çökmesini ifade eder (9). Stridora neden olan konjenital laringeal anomalilerin %60'ından laringomalazi sorumludur. Stridor tipik olarak supin pozisyonunda, inspiratuar komponentli ve ağlama, beslenme gibi aktivite durumlarıyla artan alçak tınılı bir sestir (10). Ses kısıklığı laringomalazi için karakteristik bir bulgu değildir (9). Belirtiler genellikle yaşamın ilk 2 haftasında çıkar ve 1-2 yaş civarında kendiliğinden gerileyerek düzelir (11). Laringoskop ile görüde omega şekilli epiglotun inspriyumda kollabe olması tanı koydurucudur (12). Tanı fleksibl laringoskop ile konulabilse de yarısına yakınında eşlik eden havayolu anomalileri olduğu için bronkoskopi yapılması önerilir. Büyüdükçe spontan iyileşme olduğu için tanı sonrası izlem yeterli olsa da şiddetli tıkanıklıklarda cerrahi girişim gerekebilir. Ağır obstruksiyonu olan hastalar ile beslenme bozukluğu, gelişme geriliği, uyku apnesi ve ağır dispnesi olan hastalar cerrahi olarak epiglottoplastiden fayda görür (12).

3.2. Konjenital Subglottik Stenoz

Çocukluk çağı stridorunun en sık ikinci nedenidir. Subglottis bebeklerde havayolunun en dar yeridir (13). Stridorla beraber tekrarlayan veya tedaviye dirençli krup tipik olarak görülür. Hafif olgularda ilk solunum yolu enfeksiyonuna kadar bulgu vermeden seyredebilir (14). Direkt grafilerle tanısı konulabilse de direkt laringoskopi ile doğrulanmalıdır. Ağır olgularda cerrahi girişim planlanmalıdır. Daha hafif olgularda balon dilatasyon denenebilir (13).

3.3. Vokal Kord Paralizisi

Stridorun en sık üçüncü sebebi ise konjenital vokal kord paralizisidir. Unilateral paraliziye konjenital kardiyak anomaliler eşlik edebilir. Bilateral paralizi durumunda ise konjenital santral lezyonlar açısından inceleme yapılması

önerilmektedir (1). Bilateral paralizi tipik olarak fonatuar ses veya inspiratuar çığlık olarak kendini gösteren yüksek tınılı bir stridora neden olur. Unilateral paralizi de ise aspirasyon, öksürük ve boğulma sık görülür. Ağlama genellikle zayıf ve güçsüzdür (2). Fleksibl laringoskopi ile tanı konulduktan sonra altta yatan sebepler ve eşlik edebilecek anomaliler açısından ayrıntılı tetkik gerekir. Ayrıca çocuk nöroloji ve kardiyoloji konsultasyonları da yapılmalıdır. Genellikle 6-12 ay içinde spontan olarak kendiliğinden düzelmesi beklenir, ama bilateral paraliziler ve eşlik eden ek konjenital anomalilerde cerrahi müdahale gerekebilir (15).

3.4. Konjenital Laringeal Perdeler ve Atrezi

Konjenital laringeal perdeler çoğunlukla glottis seviyesindedir ama subglottik uzantıları mevcutsa subglotik stenoza neden olabilirler (2). Boğuk ses, ses kısıklığı ve stridor kliniği ile ortaya çıkabilir (16). Subglottik stenoz yoksa havayolu obstruksiyonu çok enderdir (1). Radyolojik görüntülemeler ile tanıdan şüphelenilse bile direkt laringoskopi gerekir. Genellikle basit bir insizyon veya dilatasyon tedavi için yeterlidir (17).

Laringeal atrezi tam bir glottik perde şeklinde olur ve sıklıkla trakeal aganezi ve trakeoözofagial fistül ile birliktelik gösterir. Laringeal atrezili hastalarda, doğum sonrasında ağır solunum sıkıntısı ortaya çıkar ve sıklıkla ölümcüldür (16).

3.5. Konjenital Subglottik Hemanjiom

Konjenital sublottik hemanjiomların yarattığı havayolu obstruksiyonlarının semptomları tipik olarak hayatın ilk birkaç ayı içinde başlar (1). Stridor hem inspirituar hem exprituar olsa da inspiratuar fazda daha belirgin duyulur (2). Krupun semptomları olan havlar tarzda öksürük ve kaba-boğuk ses tipiktir. Hastaların yarısından fazlasında yüzünde de hemanjiomlar vardır (18). Radyografik görüntüleme ile şüphelenip direkt laringoskopi ile tanılı konulur. Vasküler lezyonlar yaşla beraber kendiliğinden gerilediği halde, havayolu obstrüksiyonu mevcudiyetinde müdahale gerekebilir (18). Propranolol ile sistemik tedavi birinci basamak tedavisidir (19).

3.6. Laringoseller ve Sakküler Kist

Laringosel, laringeal sakküllerin hava ile dolarak anormal dilatasyona uğramasıdır (2). Tipik olarak asemptomatiktir ama aralıklı olarak boğuk ses,

disfaji ve dispneye neden olabilirler (20). Semptomlar epizodiktir çünkü laringoseller aralıklı olarak hava ile dolarlar (20). Sakküler kistler ise, içlerinin hava değil mukus dolu olması ve laringeal bağlantısının bulunmaması ile laringosellerden ayrılır (1). Direkt laringoskopi ile tanı konulabilir, tam boyut ve uzanımlarını görmek için tomografi tercih edilir (1).

3.7. Posterior Laringeal Yarık ve Laringotrakeoözefageal Yarık

Laringael yarık nadir bir durum olup, arka krikoidin füzyon hatasıdır (21). Orta hat defekti sebebiyle oluşan posterior laringeal yarık hastalarında aspirasyon çok sık görülür, ayrıca stridor ve disfaji de beklenen bulgulardır (1). Şiddetli vakalarda yarık aşağıya doğru ilerleyebilir, bunun sonucunda trakea ve özefagus ayrılması gerçekleşmez ve laringotrakeoözefageal yarık oluşur (1). Ailesel veya başka konjenital anomaliler ile birlikte görülebilir (22). Genellikle ilk bulgu aspirasyon ve beslenme zorluğudur (2). Direkt laringoskopinin yanı sıra eşlik edebilecek konjenital anomalilerin tespiti için bronkoskopi de yapmak önemlidir (22). Tedavi açısından cerrahi tamir ile beraber laringoplasti veya trakeostomi gerekebilir.

3.8. Trakeal Stenoz, Trakeal Perde ve Atrezi

Semptomlar hayatın ilk bir yılı içinde klinik olarak kendini gösterir (1). Eşlik eden pulmoner veya kardiyak anomaliler olabilir. Tanı için en iyi metot bronkoskopidir. Cerrahi tedavi seçenekleri stenozun tipine ve klinik duruma bağlıdır (1, 2).

3.9. Trakeomalazi, Bronkomalazi

Trakea ve ana bronşun kıkırdak malazisi bebeklerde persistan hışıltıya sebep olur (2). Kıkırdak yapıların yeterli solunum yolu açıklığı sağlayamaması sebebiyle görülmektedir (23). Hışıltı kroniktir ve patlayıcı tarzda öksürük ile beraber olabilir ve bronkodilatörlere yanıt vermeyen solunum semptomları tipiktir (23). Hayatın ilk aylarında semptomlar görülmeye başlanır (1). Trakeomalazi ve bronkomalazinin konjenital formları genellikle prematür bebeklerde görülür (24). Konjenital laringomalazi, trakeaözefageal fistül, vasküler halka gibi durumlar bu hastalıklara eşlik edebilir (23). Tüm santral havayollarının tutulumu (laringotrakeobronkomalazi) ender olsa da görülebilmektedir (24). Bronkoskopi ile tanı konulur. Hafif belirti ve bulgular yaş ile gerileyebileceği için izlem yeterlidir, ama ciddi vakalarda trakeostomi gerekebilir (25).

4. Konjenital Akciğer Anomalileri

4.1. Pulmoner Agenezi ve Aplazi

Pulmoner agenezide tüm akciğer ile birlikte bronş kökü veya karina yokluğu da söz konusudur, ama aplazide sadece akciğer yokluğu mevcuttur (1). Tek taraflı agenezi/aplazilerde az sayıda ve özgül olmayan belirti vardır, hastaların ancak üçte biri yaşarken tanı alabilir (2). Diğer akciğerin kompansatuar büyümesi gaz değişiminin devamlılığı sağlar ancak mediastinal kayma skolyoz ve havayolu kompresyonların neden olur (26). Özellikle sağ akciğer yokluğunda aorta trakeaya bası yapabileceği için, sol pulmoner ageneziye göre daha sık morbidite ve mortalite yaratır (2).

Pulmoner agenezi VACTERL sekansı (vertebral anomaliler, anal atrezi, konjenital kalp hastalığı, trakeoözefageal fistül, renal anomaliler ve ekstremite anomalileri) ve merkezi sinir sistemi ve kardiyak anomaliler ile birlikte seyredebilir (1, 2).

Göğüs radyografisi ne kadar yol gösterici olsa da tanının kesinleştirilmesi için tomografi gerekir. Çoğu vaka takip ve konservatif tedavi ile izlenir (1, 2).

4.2. Pulmoner Hipoplazi

Hem alveol sayısında hem de havayolu oluşum miktarında azalmayı tanımlar (1). Alveol sayısı ve bronşial dallanmada azalma ile karakterizedir (26). Hipoplazi, oligohidroamnios veya torasik distrofi sebebiyle olabileceği gibi intrauterin bozukluklara sekonder gelişim aksaklığı sebebiyle de görülebilir (2). En sık diafragma hernisine bağlı olarak görülür (26). Ağır vakalar genellikle yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı sebebiyle tanı alırken daha hafif olgular solunum yolu enfeksiyonu geçirene kadar asemptomatik seyrederek daha geç dönemlerde tanı alabilir. Ağır ve bilateral hipoplazik durumlar ölümle sonuçlanabilir. Hafif olgularda ventilasyon ve oksijen desteği, sağ kalımı önemli ölçüde arttırır (27).

4.3. Konjenital Kistik Adenoid Malformasyon (KKAM)

Konjenital pulmoner adenoid malformasyon normal akciğer dokusuyla beraber displastik ve hamartamatöz dokunun beraberliği ile karakterizedir ve genellikle bir loba veya akciğere sınırlıdır (1). Bu konjenital pulmoner hastalık 1-4/100.000 doğumda görülür (2). 5 farklı tipi vardır. Tip 0'da lezyonlar küçük, sert ve düzensizdir. Tip 1'de (%55-60) 2 cm'den büyük tek veya çoklu kist vardır ve prognoz iyidir. Tip 2'de (%40) çok sayıda mikrokist (2 cm'den küçük) mevcuttur ve diğer konjenital anomalilerle beraber görülebilir, prognozu Tip

1'e göre kötüdür. Tip 3'te (%<10) ise lezyon soliddir ve bronşiyal benzeri yapılar mevcuttur, prognozu en kötü tip budur. Lezyonlar büyük, sert kitleler şeklindedir ve lezyon sıklıkla lobu içerir. Tip 4'te ise lezyonlar büyük, ince duvarlı ve akciğer etrafında yerleşimlidir (27, 28).

Embriyojenik olarak terminal bronşiyol yapılarının yanlış gelişme kaynaklı olması muhtemeldir. Anormal gelişimin kesin sebebi henüz belli değildir. Doğum öncesi ultrasonografi ile tanınabilir. Kesin tanı için tomografi kullanılır (29).

Genellikle yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı şikayetleri başlar, hafif olgularda daha ileri dönemlerde tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülene kadar tanı gecikebilir (1). Çok küçük lezyonları olan çocuklarda ise göğüs ağrılarının olduğu orta çocukluk dönemine kadar tanı konulamayabilir (30). Pnömotoraks ender olan ama görüldüğünde tanı açısından düşünülmesi gereken bir bulgusudur. Ayrıca radyolojik görüntüsü diafragma hernisi ile karıştırılabilir (31).

Mikrokistik olgularda lob eksizyonu, makrokist mevcudiyetinde aspirasyon yapılabilir. Semptomatik hastalarda cerrahi tedavi kaçınılmazdır. Asempomatik dahi olsa lezyonların gerileme ihtimalinin çok zayıf olması (%5-10) ve malign potansiyelleri bulunması sebebiyle 1 yaş civarında cerrahi önerilmektedir (31).

4.4. Pulmoner Sekestrasyon

Trakeabronşial ağaç ile bağlantısı olmayan ve bir veya daha fazla anormal sistemik arterden beslenen fonksiyonu olmayan akciğer dokusudur (27). Akciğerin gelişiminin konjenital anomalisidir (1). Sekestrasyon içindeki akciğer dokusu kanlanmasını sistemik arterlerden alır ve kanın dönüşüne ve anatomik özelliklerine göre intralober ve ekstralober olarak adlandırılır. Ekstralober sekestrasyon, normal akciğerden anatomik olarak ayrılan bir kitledir ve ayrı bir plevrası vardır. Sekestrasyon dokusu göğüste yer işgal eden bir kitledir ve kanlanması olmasına rağmen gaz alışverişine katkıda bulunmaz. Havayollarına, özefagusa fistülleşebilir, içinde gastrik veya pankreatik doku ihtiva edebilir, kistler görülebilir (32).

Fizik muayenede sekestrasyon bölgesinde perküsyonda matite ve oskültasyonda solunum seslerinde azalma olabilir (1, 2). İntralober sekestrasyon genellikle alt loblarda (%98) görülür ve kendisine ait plevrası yoktur. Hastalar enfeksiyon ve hemoptizi ile başvurabilir. Ekstralober sekestrasyon ise erkeklerde sık görülür ve nerdeyse tamamen soldadır. Plevra ile sarılı ve diafragma hernisi

ile sık görüldüğü için kolon, vertebra anomalileri ve pulmoner hipoplazi sık eşlik eder (30). Ağır vakalar solunum ve kalp belirtileri ile başvururken kalan hastalar çoğunlukla asemptomatiktir (1).

Akciğer grafisi ile tanı konulabilse de cerrahi öncesi lezyonun yayılım ve kanlanmasını göstermek için kontrastlı tomografi önemli bir yol göstericidir. İntrapulmoner sekestrasyon için lezyonun veya lobun cerrahi olarak çıkartılması önerilirken ekstrapulmoner sekestrasyonda etkilenen alanın çıkartılması gerekir (33).

4.5. Bronkojenik Kistler

Bronkojenik kistler ilk trimesterde trakeal divertikülün anormal tomurcuklanması sonucu oluşur (1). Sıklıkla orta mediastinumda görülse de akciğerlerin herhangi bir yerinde bulunabilir. Kistler 10 cm'e kadar uzayabilir, duvarları incedir ve içinde hava, püy, mukus, kan olabilir (34). Tanı genellikle kistin büyüyerek bası semptomlarına yol açması sonrasında konulur. Bazen kistin enfeksiyonu ile bası semptomları oluşmadan da erken tanı alabilmesi mümkündür (35). En sık başvuru şikayetleri ateş, göğüs ağrısı ve öksürüktür. Akciğer grafisi ve tomografi ile hava sıvı seviyesi içeren kistler görülebilir. MRG ile anatomi, cerrahi öncesinde net şekilde saptanabilir. Semptomatik kistlerin tedavisi uygun antibiyoterapi sonrası cerrahi ekzisyondur (1, 2).

4.6. Konjenital Pulmoner Lenfanjiektazi

Akciğer içerisinde büyük genişlemiş lenfatik kanallar ile karakterize konjetinal bir akciğer hastalığıdır (1). Artmış damar içi basınç, venöz obstruksiyon veya generalize bir hastalık sebebiyle görülebilir. Ağır durumlarda yenidoğan döneminde dispne ve siyanoz görülebilir. Difüzyonun bozulması ve kompliyansın azalması sebebiyle solunum bulguları oluşur. Akciğer grafisinde yaygın ve yoğun şekilde retiküler dansiteler saptanır. Tomografi sonrası tanıdan şüphelenilerek kesin tanı için biyopsi yapmak gerekir (1, 2).

Tedavi destek tedavisi şeklindedir ve oksijenlenme, mekanik ventilasyon, beslenme desteğini ve diüretik kullanımını içerir (1).

4.7. Konjenital Akciğer Hernisi

Akciğerin normal sınırlarından dışarı taşmasıdır (1). Beşte biri konjenitaldir. Konjenital akciğer hernilerinin yarıdan fazlası servikal herni şeklindedir, genellikle skalen ve sternokleidomastoid kaslar arasında boşlukta gelişir.

Öksürük, ağlama gibi durumlarda fark edilen boyun şişliği ilk bulgudur, genellikle fizik muayenede başka bulguya rastlanmaz. Çoğu asemptomatik vaka görüntüleme yapılmadığı sürece fark edilmez. Spontan gerileme şansı olduğu için çoğu vakada tedavi gerekli değildir. Kozmetik nedenler hariç cerrahi gerekliliği çok nadirdir (1).

4.8. Konjenital Lober Amfizem

Lokalize obstruksiyon sebebi olduğu için, yenidoğan döneminde şiddetli solunum sıkıntısına yol açabilir (27). Ailesel olabilmekle beraber, bronşiyal kartilajda konjenital eksiklik, aberran damarların eksternal basısı, bronşiyal stenoz, bronşiyal eğilme gibi durumlara bağlı da görülebilir (1). Çoğu hasta yenidoğan döneminde bulgu verirken, öksürük, retraksiyon, hışıltı, takipne gibi solunumsal bulgular ile kendini gösterir (30). Günümüzde antenatal ultrason ile doğum öncesinde tanı mümkündür (36). Çok ender (yaklaşık %5) olarak bulgular okul çağı veya ergenlik dönemine kadar olmayabilir (30).

Etkilenen lob distansiyon sebebiyle fonksiyonel değildir. Etkilenen lobun ipsilateralinde atelektazi görülebilir. Distansiyon artarsa mediastinum karşı tarafa kayabilir. Siyanoz ve şiddetli solunum sıkıntısı durumunda acil cerrahi müdahale ile segmentin veya lobun ekzisyonu hayat kurtarıcıdır (37).

4.9. Bronkobiliyer Fistül

Sağ orta lob bronşu ile sol hepatik duktal sistem arasında fistül sebebiyle bağlantı yaratan konjenital bir malformasyondur (1). Tanı genellikle erişkin dönemde konulsa da erken çocukluk döneminde ağır bronkopulmoner enfeksiyonlara yol açabilir. Tanı için bronkografi ve endoskopi gerekirken, tedavi cerrahi rezeksiyondur (1).

4.10. Primer Siliyer Diskinezi

Siliyanın yapısal ve işlevsel anormalliği ile ilişkili nadir görülen, genetik geçişli bir hastalıktır (38). Kronik öksürük, sinüzit ve otit triadı ile kendini gösterir. Çoğu hasta yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı ile bulgu verir (39). Siliya örneklerinin elektron mikroskobunda incelenmesi günümüzde halen geçerliliğini koruyan tanı koyma yöntemidir. Kesin tanı için genetik testler son zamanlarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Özel bir tedavisi yoktur, fizyoterapi ve egzersizler ile solunum yollarının temizlenmesi tedavinin ana kısmını oluşturur (40).

4.11. Sürfaktan Metabolizmasının Konjenital Hastalıkları

Sürfaktan üretiminde meydana gelen bozulmalar yüzey geriliminin artmasına ve atelektaziye sebep olur. Ayrıca sürfaktanın koruyucu özelliğinin yokluğunda tekrarlayan akciğer enfeksiyonları sık görülür. Genellikle yenidoğan döneminde bulgu verir (1).

KAYNAKLAR

1. Kliegman R. et all. 18.Bölüm Solunum Sistemi, Nelson Textbook Of Pediatrics, 21.edition, Elsevier Limited. Yurdakök M. Çev-ed. İstanbul, 2020, 2180-2233.
2. Federico et all. Chapter 19: Respiratory Tract and Mediastinum. Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (Lange), 23.editions. Editor: William W. Hay. McGraw-Hill Education, New York, 2018:500-550.
3. Zhang MM, Hu YH, He W, Hu KK. Congenital arhinia: A rare case. Am J Case Rep 2014; 15:115.
4. Williams A, Pizzuto M, Brodsky L, Perry R. Supernumerary nostril: a rare congenital deformity. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1998; 44:161.
5. Hengerer AS, Brickman TM, Jeyakumar A. Choanal atresia: embryologic analysis and evolution of treatment, a 30-year experience. Laryngoscope 2008; 118:862.
6. Bratton C, Suskind DL, Thomas T, Kluka EA. Autosomal dominant familial frontonasal dermoid cysts: a mother and her identical twin daughters. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001; 57:249.
7. Cambiaghi S, Micheli S, Talamonti G, Maffeis L. Nasal dermoid sinus cyst. Pediatr Dermatol 2007; 24:646.
8. Paller AS, Pensler JM, Tomita T. Nasal midline masses in infants and children. Dermoids, encephaloceles, and gliomas. Arch Dermatol 1991; 127:362.
9. Carter J, Rahbar R, Brigger M, et al. International Pediatric ORL Group (IPOG) laryngomalacia consensus recommendations. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 86:256.
10. Dobbie Am, White DR. Laryngomalacia. Pediatr Clin N Am 2013;60:893-902.
11. Isaac A, Zhang H, Soon SR, et al. A systematic review of the evidence on spontaneous resolution of laryngomalacia and its symptoms. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 83:78.

12. Thompson DM et al. Lryngomalacia:factors that influence disease severity and outcomes of management. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2010;18(6):564
13. Lang M, Brietzke S. A systematic review and meta-analysis of endoscopic baloon dilation of pediatric subglottic stenosis. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;150(2):174.
14. Blanchard M, Leboulanger N, Thierry B, et al. Management specificities of congenital laryngeal stenosis: external and endoscopic approaches. Laryngoscope 2014; 124:1013.
15. King EF, Blumin JH. Vocal cord paralysis in children. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009;17(6):483.
16. Ahmad SM, Soliman AM. Congenital anomalies of the larynx. Otolaryngol Clin North Am 2008;40(1):177-191.
17. Lawlor CM, Dombrowski ND, Nuss RC, et al. Laryngeal Web in the Pediatric Population: Evaluation and Management. Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 162:234.
18. Huoh KC, Rosbe KW. Infantile hemangiomas of the head and neck. Pediatr Clin North Am 2013;60(4):937-949.
19. Elluru RG, Friess MR, Richter GT, et al. Multicenter Evaluation of the Effectiveness of Systemic Propranolol in the Treatment of Airway Hemangiomas. Otolaryngol Head Neck Surg 2015; 153:452.
20. Civantos FJ, Holinger LD. Laryngoceles and saccular cysts in infants and children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992; 118:296.
21. Ojha S. Et al. Type 1 laryngeal cleft: a multidimensional management algorithm. JAMA Otlartgol Head Neck Surg 2014;140(1):34-40.
22. Johnston DR, Watters K, Ferrari LR, Rahbar R. Laryngeal cleft: evaluation and management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014; 78:905.
23. Garden KA et al. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults:an in-depth review. Chest 2005;127:984.
24. Wallis C, Alexopoulou E, Antón-Pacheco JL, et al. ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children. Eur Respir J 2019; 54.
25. Goyal V, Masters B, Chang A. Interventions for primary (intrinsic) tracheomalacia im children. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD005304 (PMID: 23075914).
26. Berrocal T. et al. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: Embryology, radiology, and pathology. Radiographics 2004:24(1):17

27. Biyyam D., Chapman T., Ferguson M., Deutsch G., Dighe M. Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2010;30(6):1721-1738.
28. Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation - a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Histopathology 2002; 41:424.
29. Gornall AS, Budd JL, Draper ES, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. Prenat Diagn 2003; 23:997.
30. Wall J., Coates A. Prenatal imaging and postnatal presentation, diagnosis, and management of congenital lung malformations. Curr Opin Pediatr 2014;26(3):315-319.
31. Sauvat F, Michel JL, Benachi A, et al. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. J Pediatr Surg 2003; 38:548.
32. Gezer S, Taştepe I, Sirmali M, et al. Pulmonary sequestration: a single-institutional series composed of 27 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133:955.
33. Parikh DH, Rasiah SV. Congenital lung lesions: Postnatal management and outcome. Semin Pediatr Surg 2015; 24:160.
34. Eber E. Antenatal diagnosis of congenital thoracic malformations: early surgery, late surgery, or no usrgery? Semin Respir Crit Care Med 2007;28(3):355-366.
35. Maung KH, Low C, Knight LC, Cullinane CJ. Multiple cervical bronchogenic cysts. J Laryngol Otol 2006; 120:145.
36. Stanton M, Davenport M. Management of congenital lung lesions. Early Hum Dev 2006; 82:289.
37. Mei-Zahav M, Konen O, Manson D, Langer JC. Is congenital lobar emphysema a surgical disease? J Pediatr Surg 2006; 41:1058.
38. Davis S. Et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. Am J Repis Crit Care Med 2015;191(3):316-324.
39. Hosie P. et al. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children:30 years' experience. J Pediatr Child Health 2014;51(7):722-726.
40. Knowles M., Daniels L., David S., Zariwala M., Leigh M. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. Am J Respir Crit Care Med 2013;188(8):913-922.

BÖLÜM 8

NON İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON

Melek SÜZER ASLAN

Solunum yetmezliği yoğun bakım ünitelerinde gerek kabul sırasında gerekse de takip sürecinde oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Bu sıklık son 3 yıldır COVİD-19 pandemisi nedeni ile de belirgin şekilde artış göstermiştir. Hastalara gerekli etyolojiye yönelik tıbbi tedavi uygulanırken solunum yetmezliğinin düzelmesi için gereken cevap verme süresinde solunum desteği sağlamak gerekmektedir. Bu süreçte en kritik nokta hastanın mekanik ventilatör desteğine ihtiyacı var mı yok mu sorusuna verilecek cevaptır.

1. Mekanik ventilasyon endikasyonları nelerdir?

1. Solunum iş yükünün artması (solunum sayısı > 35/ dk, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, burun kanadı solunumu, abdominal solunum)
   Solunum iş yükünün artması ile ilgili muayene bulgularına bu süreçte müdahale edilmezse kısa bir süre sonra hastanın bunu daha fazla devam ettiremeyerek solunum yetmezliğine gireceğine işaret eder.
2. Solunum yetmezliği (PaO_2/ FiO_2 <200, PCO_2 > 45mmHg, Ph <7.35)
3. Solunum durması

Klinisyen hastaya mekanik ventilasyon endikasyonu koyduktan sonra bu tedaviyi non-invaziv ya da invaziv şekilde sağlayabilmektedir. İnvaziv ventilasyon bir endotrakeal tüp ya da trakeostomi kanülü aracılığı ile olurken, non-invaziv ventilasyon (NIV) ventilatör ile hasta arasındaki bir arayüz (oronazal maske, tam yüz maskesi gibi) aracılığıyla olmaktadır. Her ikisinde de ventilasyon pozitif basınç ile sağlanmaktadır (1).

2. Mekanik ventilasyonu hangi yolla uygulayalım, İnvaziv? Non-invaziv?

1. Mevcut tablo NIV' e yanıt verecek bir süreç mi?
2. NIV' e kontrendike bir durum var mı?
3. Hastanın tercihi nedir?

NIV' in invaziv ventilasyona olan en büyük avantajı entübasyonun gerekmemesi ve invaziv ventilasyonun beraberinde getirdiği başta ventilatör ilişkili pnömoni olmak üzere birtakım risklerin NIV uygulandığında azalması ve böylece hastanede yatış ve diğer enfeksiyöz süreçlerin de azalıyor olmasıdır (2). NIV' de ventilatör ilişkili pnömoni sıklığı < %5 olarak bildirilmektedir (1). NIV komplikasyonları genellikle azdır ve çoğunluğu kullanılan maskeler ile ilgilidir. Bununla beraber uyanık hastada zor tolere edilmesi NIV' in en büyük dezavantajıdır. Tüm hastalar olası avantaj ve dezavantajlar açısından bilgilendirilmeli ve mümkünse non invaziv yöntemler invaziv yöntemlere tercih edilmelidir. NIV' de başarının en önemli komponenti hastanın uyumudur. Bu nedenle hastalar sürecin her adımı hakkında bilgilendirilmeli ve motive edilmelidir. Belli aralıklarla uygulamaya ara verilmesi hasta uyumunu arttırmaktadır. En ağır klinik tabloda bile 4 saate bir hastanın tolere edebilmesi için bir süre ara verilmesi önerilmektedir (1).

Bunlarla birlikte invaziv ventilasyon için hastanın yoğun bakım ünitesine yatması gerekirken NIV serviste, acilde, hatta evde bile uygulanabilmektedir. İnvaziv mekanik ventilasyonda sıklıkla hastanın sedatize edilmesi gerekirken, NIV' de çok nadiren sedasyon gerekmektedir. NIV' de hasta sekresyonlarını kendisi çıkarabilirken invaziv mekanik ventilasyonda aspire edilmesi gereklidir.

Dikkat edilmesi gereken nokta mekanik ventilatör desteği kararının vakit kaybetmeden verilmesi ve hemen başlanması, hastanın cevap ya da cevapsızlığının yakından takip edilmesi, NIV tercih edildiği durumlarda hasta uygulamaya olumlu bir cevap vermiyorsa süreç uzatılmadan invaziv ventilasyona geçilmesidir.

Bir hastaya NIV uygulayabilmek için hastanın bilinci açık olmalı (hiperkapniye bağlı bilinç bozukluğu istisnadır), sekresyonlarını yönetebilmeli (yeterli öksürük ve yutma fonksiyonu), maske ve yüz uyumu sağlanabilmelidir (1).

3. Hangi hastaların NIV'den fayda görmesi beklenir?

1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut alevlenmesine bağlı hiperkapnik solunum yetmezliği
2. Akut kardiyojenik pulmoner ödem

3.1. KOAH Akut Alevlenmeye Bağlı Hiperkapnik Solunum Yetmezliği

Bu hastalarda $PaCO_2$ > 45 mmHg veya pH < 7.35, solunum sayısı artmıştır ve sıklıkla >24/ dk' dır. Bu grupta medikal tedaviye ek olarak NIV uygulanması prognozu olumlu etkilemektedir. Hatta başlangıç olarak bilevel NIV (BiPAP olarak da bilinir –Bilevel Positive Airway Pressure-) uygulamasının denenmesi önerilmektedir (3). Birçok çalışma ve metaanalizlerden elde edilen sonuç BiPAP tedavisinin bu hasta grubunda belirgin yarar sağladığı yönündedir (4-9). Bir metaanalizde tek başına standart tedavi ile kıyaslandığında standart tedaviye NIV eklenmesi durumunda mortalite %46, entübasyon ise %65 azalmıştır (9). Ayrıca NIV hastanede kalış süresini, NIV ile ilişkisi olmayan komplikasyonları da azaltır ve uygulandığı ilk saatin sonunda arter kan gazında belirgin düzelme sağlar (pH artar, PCO_2 düşer ve PaO_2 yükselir) (9).

BiPAP modunun öncelikli tercih ediliyor olmasına rağmen diğer tüm NIV modları da (CPAP -Continue positive Airway Pressure-, PSV- Pressure Support Ventilation-, NAVA-Neurally Adjusted Ventilatory Support-gibi) KOAH akut alevlenmeye bağlı solunum yetmezliğinde başarı sağlamaktadır (4-11). Ancak bu modların alveoler ventilasyonu BiPAP kadar iyi düzeltemediği düşünülmektedir (3). Buna rağmen hastanın uygulanan bir moda uyum sağlayamaması ya da hasta ventilatör uyumsuzluğu yaşandığı durumlarda beklemeden diğer modlar denenerek NIV' den optimum yarar sağlanması için elden gelen yapılmalıdır.

KOAH alevlenmede artan solunum işinin yaklaşık %65' i oto-PEEP' e bağlıdır. Yaklaşık 5 cmH_2O eksternal PEEP uygulanması oto-PEEP' in yenilmesi için yeterlidir (1).

3.2. Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem

Bu hasta grubunda NIV ile kalbin hem ön yükü hem de ard yükü azalır ve ekspiryum sonu alveoler kapanma önlenir. Akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında mod olarak CPAP önerilmektedir, çünkü CPAP modu ile ilgili kanıtlar daha fazladır, ancak hiperkapnik akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında BiPAP da tercih edilebilir (3).

Akut kardiyojenik pulmoner ödemle ilgili yapılan meta-analizlerde medikal tedaviye ek olarak NIV desteği verilmesi ile mortalitenin ve entübasyona gidişin azaldığı, hastanın hem laboratuvar hem de klinik olarak iyileştiği tespit edilmiştir (4, 7, 12-19).

4. Hangi Hastaların NIV' den Daha Az Yarar Göreceği Düşünülür?

Bu hastalarda da NIV elbette tercih edilebilir ancak yarar görme oranlarına ilişkin veriler yukarıda bahsedilen hastalar kadar belirgin ölçüde yeterli değildir.

4.1. Akut Hipoksemik Nonhiperkapnik Solunum Yetmezliği (Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödeme Bağlı Olmayan)

Bu hasta popülasyonunun çok heterojen olması nedeniyle hasta bazında düşünülüp karar verilmesi daha uygundur. Bu hastalara NIV, yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) veya düşük akımlı oksijen tedavilerinden biri uygulanabilir. Hangi tedavi seçeneğinin tercih edilmesi gerektiği solunum yetmezliğinin etiyolojisine göre değişse de genel olarak bu hastalarda NIV ya da HFNO tedavisi önerilmektedir (3). KOAH akut alevlenme ve akut kardiyojenik pulmoner ödem hastalarını dışlayarak yapılan bir meta-analizde düşük akımlı oksijen tedavisine kıyasla NIV' in entübasyona gidişi ve hastane mortalitesini azalttığı tespit edilmiştir (20). Yine başka bir meta-analize göre akut hipoksemik solunum yetmezliği olup da NIV veya HFNO' dan biri ile tedavi edilenler düşük akımlı oksijen ile tedavi edilenlerle kıyaslanmış ve NIV grubunda mortalite daha düşük bulunmuş. Aynı meta-analizde varılan başka bir sonuç da her üç yöntemin de uygulanması ile entübasyona gidiş azalmıştır (21).

4.2. KOAH Akut Alevlenmeye Bağlı Nonhiperkapnik Solunum Yetmezliği

Amerika Toraks Derneği bu popülasyonda NIV kullanılmamasını önermektedir (4). Ancak bu önerinin kesinliği düşüktür ve duruma göre değerlendirme yapılması önerilmiştir. Yine de bu hasta gruplarında hiperkapni gelişmesini önlemek için de NIV uygulanması düşünülebilir ve tedavi kararları hasta bazında değerlendirilmelidir.

4.3. Pnömoni

Bu hastalarda bazı veriler NIV' in faydalı olduğunu düşündürmektedir. Eğer pnömoniye bağlı akut hipoksemik solunum yetmezliği olan bu hastalar sekresyonlarını yönetebiliyorlarsa BiPAP faydalı olabilir (22-27). Etiyolojileri birbirinden farklı olan akut hipoksemik solunum yetmezlikli hastalarda NIV kullanımı ile mortalite ve entübasyona gidişte azalmanın en belirgin olduğu grup pnömoni grubu olarak tespit edilmiştir (22). Başka bir çalışmada da yaş ile NIV' den fayda görme arasında bir ilişki kurulmuş ve pnömoniye bağlı gelişen akut solunum yetmezliğinde 65 yaş üstü bireylerin NIV' den daha az yarar gördüğü gösterilmiştir (27).

Sınırlı olmakla beraber bazı veriler influenza ve MERS vakalarında NIV uygulanmasında yüksek başarısızlık oranları tespit etmiştir (28,29). Yine Covid-19 kaynaklı hipoksemik solunum yetmezliğinde de NIV kullanımından tipik olarak kaçınılması önerilmektedir (3).

4.4. İmmümkompremize Hastalar

Bu hasta grubunun entübe edilmesi halinde oluşabilecek enfeksiyöz komplikasyonların progresyon ve kontrol güçlüğü göz önünde bulundurulması ile tedaviye ilk olarak NIV ile başlamak olağan görülmektedir. Ancak bu hastalarda hipoksemik solunum yetemezliğine neden olan etiyoloji ya da hastalığın kendisi nedeni ile solunum yetmezliği kötüleşebilir, bu nedenle yapılan çalışmalardan da çelişkili sonuçlar çıkmaktadır. Bu grup hastalar yoğun bakım ünitelerinde çok yakın takip edilmeli ve entübasyon eşikleri diğer hasta gruplarından daha düşük tutulmalıdır (3).

Yapılan bir çalışmada akut hipoksemik nonhiperkapnik solunum yetmezliği olan immünkompremize hastalarda invaziv mekanik ventilasyon veya düşük akımlı oksijene kıyasla NIV ile entübasyona gidişte, yoğun bakım mortalitesi ve yoğun bakımda kalış süresinde azalma ile ilişki bulunmuştur (24, 30-32). Aynı hasta grubuna yönelik yapılan başka bir çalışmada ise tek başına oksijene kıyasla NIV' in mortaliteyi azaltmadığı tespit edilmiştir (33). Ancak burada oksijen uygulanan hastaların neredeyse yarısı HFNO terapisi altındaydı bu nedenle HFNO' nin de PEEP uyguladığı göz önüne alınırsa NIV' den fayda görülmedi gibi bir sonuca neden olmuş olabilir.

4.5. Akut Respiratuar Distres Sendromu(ARDS)

Bu hasta grubunun çoğunluğunda invaziv mekanik ventilasyon gerekmektedir ve NIV için kanıtlar çok kısıtlıdır. Bununla beraber NIV uygulanmasına dair herhangi bir kontrendikasyonu olmayan hafif ARDS olgularında ilk basamak olarak BiPAP tercih edilebilir (3).

4.6. Astım Alevlenmesi

NIV astım alevlenmesine bağlı akut hipoksemik solunum yetmezliğinde yaygın olarak kullanılmakla beraber mortalite veya entübasyon üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir, veriler kısıtlıdır (34-41). Yine de entübasyon eşiği düşük olması şartı ile medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda kısa süreli olarak NIV uygulanması önerilmektedir (3).

4.7. Ekstübasyon Sonrası Solunum Yetmezliği

Ekstübasyon sonrası reentübasyonu önlemek için rutin olarak NIV kullanılması önerilmemekle beraber ekstübasyon başarısızlığı riski olan bazı hastalarda kullanılması önerilmektedir (25). Bu hastalar ekstübasyon öncesi spontan solunum denemesi yapıldığı sırada kompanse hiperkapni gelişen hastalar ile kalp yetmezliği olan hasta grubudur. Bu süreçte hem NIV hem de HFNO kullanılmaktadır (3).

4.8. Postoperatif Solunum Yetmezliği

Bu hasta grubunda da hem NIV hem de HFNO uygulanabilmektedir.

4.9. Göğüs Travmasına Bağlı Solunum Yetmezliği

Bu hasta grubunda ise NIV yönünden kesin bir kontrendikasyon belirtilmemiştir (3).

Tüm bu yukarıda belirtilen durumlardan başka entübasyon öncesi preoksijenizasyon sürecinde veya entübasyonun reddedildiği durumlarda ya da palyatif amaçlı NIV uygulanabilmektedir (3).

5. NIV'in Kontrendike Olduğu Durumlar Var mıdır ?

5.1. Mutlak Kontrendikasyon

Acil entübasyonun yapılması gereken durumlar (Kardiyopulmoner arrest, anstabil kardiyak aritmi gibi) (3).

5.2. Rölatif Kontrendikasyon

1. Solunum sistemi dışında organ yetmezliğinin olması
   - Glaskow Koma Skalası(GKS) < 10
   - Ciddi üst gastrointestinal sistem kanaması
   - Hemodinamik instabilite
2. Nörolojik ya da fasyal cerrahi, travma veya deformite varlığı
3. Ciddi hava yolu obstrüksiyonu
4. Mekanik ventilasyon desteğinin uzun süreli (>4 -7 gün) olacağının öngörülmesi
5. Yakında geçirilmiş özefageal ya da gastrik cerrahi
6. Çoklu kontrendikasyon varlığı

Bunların varlığında mümkünse NIV' den kaçınılmalıdır (3).

6. NIV'i Nerede Uygulayalım?

NIV servis, acil servis, hasta transferi ya da yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gibi kullanım yeri açısından geniş bir alana sahiptir. NIV özellikle hipoksemik solunum yetmezliğinde ya da uygulamanın başarısız olabileceğini gösteren bulgular varlığında uygulama yeri olarak YBÜ tercih edilmelidir.

Hastanın pH < 7.3 ise, NIV uygulandığının ilk 1-2 saati içinde gerek laboratuvar gerekse klinik olarak düzelme sağlanamıyorsa mutlaka YBÜ' de NIV uygulanmalıdır (1).

7. NIV'in Başarısız Olabileceğini Düşündüren Durumlar Nelerdir?

Yüksek APACHE II skoru, pnömoni, yapışkan ve bol sekresyon, diş sorunu olması, hipoksemik solunum yetmezliği, kötü beslenme, bilinç bozukluğu olması, yakın hemodinamik monitörizasyon gerekliliği durumunda NIV başarısızlıkla sonuçlanabilir ve her an hastanın entübe edilmesi gerekebilir bu nedenle hastanın daha yakından izlenmesi ve olası bir invaziv mekanik ventilasyona geçiş senaryosu nedeni ile takip YBÜ'de yapılmalıdır (1).

8. NIV'de Maske

Maske hasta uyumu ve NIV başarısı için en önemli komponenttir denebilir. Bu nedenle yüz için en uygun büyüklükte maske seçilmeli ve yüze oturması, hastaya uyumu en iyi ölçüde sağlanmalıdır.

Nazal maskeler klostrofobisi olanlar için ya da beslenmeye daha iyi müsaade etmesi, iletişim ve sekresyonları yönetilebilmesi açısından daha uygun olması ve kusma durumunda daha düşük aspirasyon riski nedeni ile tercih edilebilir. Nazal maske kullanımında ağız kapalı olmalı ve optimum basıncın hava yollarına uygulandığından emin olunması gerekir. Bu sağlanamıyorsa yüz maskesine geçilmesi önerilmektedir. Akut solunum yetmezliği durumunda yüz maskesinin nazal maskeye göre daha etkin olduğu ve dakika ventilasyonunu daha iyi artırdığı gösterilmesi nedeni ile de akut solunum yetmezliği durumunda yüz maskesi tercih edilmelidir (42).

Yüz maskelerinde özellikle burun köküne bası nedeniyle oluşabilecek bası yaralarını önlemek amacı ile tüm yüz maskeleri ya da helmet tipi maskeler kullanılabilir. Helmetlerin lokal komplikasyonlar açısından diğer maskelere üstün olduğu ve hasta uyumu açısından da diğerlerinde daha iyi tolere edildiği bildirilmiş olmakla beraber etkinlik açısından diğerlerinden bir farkı bulunamamıştır (43).

NIV hem yoğun bakım ünitelerindeki standart ventilatörler hem de NIV için yapılmış özel ventilatörler aracılığıyla uygulanabilir. Bu iki uygulama arasında dikkat edilmesi gereken nokta NIV için özel yapılmış ventilatörlerin ekspiryum havası için ekstra bir çıkışının olmamasıdır. Bu nedenle bu ventilatörlerin kullanılması durumunda ekspiryum havasının çıkışını sağlamak için ya maskede tek yönlü valf olmalı ya da maske ile ventilatör devresi arasında ekspiryum çıkışına izin veren tek yönlü valf veya whisper olduğu kontrol edilmelir. Aksi takdirde hastada CO_2 retansiyonu oluşur.

9. Sık Kullanlan NIV Modları

Hastalara ventilatör desteği basınç kontrollü ya da volüm kontrollü modlar aracılığıyla verilebilir. Basınç kontrollü modlar hasta tarafından daha iyi tolere edilmeleri nedeni ile tercih edilmektedir. Volüm kontrolü modlar ise nöromuskuler hastalıklar ya da spontan solunumu yeterli olmayan hastalarda verilecek volümü garantilemek açısından tercih edilmektedir.

9.1. PSV

İnspiryum sırasında hastaya pozitif basınç verilmesi ile solunum iş yükü azaltılır ve dakika ventilasyonu artmış olur. Bu moda hastanın spontan solunumunun yeterli olması gereklidir, bilinç bulanıklığı durumlarında yeterli tidal volüme ulaşmak mümkün olamayabilir (1).

9.2. CPAP

Hem inspiryumda hem de ekspiryumda pozitif basınç uygulanmasıdır.

9.3. BiPAP

Genelikle inspiryumda daha yüksek, ekspiryumda daha düşük pozitif basınç uygulanır. Daha fizyolojiktir ve hasta uyumu yüksektir (1).

10. Bilinmesi Gereken Tanımlar

10.1. PEEP (EPAP)

Ekspiryum sonu pozitif basınç demektir ve normalde sıfırdır.

10.2. Oto-PEEP

Bronkokonstriksiyon ya da takipne nedeniyle ekspiryum sonunda havanın belli bir miktarının darlığın distalinde kalarak oluşturduğu ekspiryum sonu pozitif

basınçtır. KOAH akut alevlenmede sonunum yetmezliğinden sorumlu olan durumdur ve hastanın tedavi edilmesi için eksternal PEEP uygulanarak oto-PEEP' in yenilmesi gerekir. Genellikle 5 cmH_2O eksternal PEEP uygulaması yeterli olur (1).

10.3. IPAP

İnspiratuvar pozitif hava yolu basıncı demektir. Başlangıçta IPAP 15 cmH_2O ayarlanabilir.

11. NIV Tedavisi Sırasında Ek Uygulamalar

O_2 desteği saturasyon % 90 olacak şekilde sık aralıklarla kontrol edilerek verilmeli ve hiperoksiden kaçınılmalıdır.

NIV sırasında aerofaji sık görülmekle beraber rutin nazogastrik sonda takılması gerekli değildir. Bulantı-kusma ya da gastrik distansiyon gelişen hastalarda gerekli olabilir.

NIV' de sedasyon sıklıkla gerekmemesine rağmen yapılması gerekiyorsa da solunumu ve bilinci baskılamayan ajanlar ile yapılmalıdır. Bu nedenle NIV alan hastalarda tercih edilen sedasyonel ajanlar haloperidol ve deksmetadomidindir (1).

12. Hastanın Takibi

NIV aldığı sırada hastalar hem hekim hem de hemşire tarafından yakın takip edilmeli, uygun pozisyonda (45° yarı oturur pozisyon) ve maske hasta yüzüne tam oturmuş şekilde minimum kaçak ile ventile olup olmadığı kontrol edilerek, ventilatör alarmlarının duyulabildiği, hasta takip monitörünün okunabildiği en iyi mesafeden izlenmelidir. Hastanın solunum sıkıntısı, bilinci ve maske ya da hava akımı ile ilgili sıkıntılar sık sık kontrol edilmelidir. NIV başlaması ile sonlunum sayısı ve hasta eforunun rahatlayıp rahatlamadığı gözlemlenmelidir. Pulse oksimetre, arter kan gazı takipleri ve NIV cihazı üzerindeki solunum mekanikleri değişimleri takip edilmelidir. Tüm bunlarla beraber solunum yetmezliğine neden olan etiyolojiye yönelik izlemler de yapılmalıdır.

Solunum sayısının NIV başlandıktan sonra 1-2 saat içinde normale dönmesi en önemli başarı göstergelerinden biridir. Ayrıca yardımcı solunum kaslarının kullanımında azalma, paradoksik solunumun düzelmesi gibi fizik muayene bulguları da NIV başarısının bir göstergesidir (6). İlk 2 saatte pH ve PCO_2 takibi için sık arter kan gazı takibi gerekse de hastada olumlu gelişmeler gözlemlendikçe takip aralığı açılabilir.

NIV' e cevap veren etiyolojinin olması, asidozunun ciddi olmaması (7.10 < pH < 7.35), ciddi derecede olmayan hiperkapni (45mmHg < PaCO2 < 92mmHg), ilk 1-2 saat içinde kalp hızı, solunum sayısı ve eforunda düzelme, takip arter kan gazlarında düzelmeler olması (solunum sayısında %20 azalma, PCO_2' de %20 düşme, SO_2 ya da PaO_2' de %20 artma, O_2 gereksiniminde azalma, asidozun düzelmesi) NIV tedavisinde başarılı sonuç göstergeleridir (44-45).

13. NIV Komplikasyonları Nelerdir?

En sık görülen maske ile ilgili oluşan komplikasyonlardır. Rahatsızlık hissi, eritem ya da bası yaraları olabilir. Yüze en uygun maske kullanımı ile bu sorunlar minimize edilebilirler. Hava akışı ile ilgili olarak nazal konjesyon, ağız kuruluğu, sekresyonlarda kuruma görülebilir, bunu önlemeye yönelik olarak nemlendirilmiş hava akımı kullanılması uygun olabilir. Aspirasyon pnömonisi, hipotansiyon ve pnömotoraks gelişimi de olabilecek komplikasyonlardır ancak diğerlerinden daha az ve < %5' tir (1). Hem bilinç takibi hem sekresyonların çıkarılmasına dair yakın takip edilmesi hem de uygulamanın yarı oturur pozisyonda yapılmasına dikkat ederek aspirasyon pnömonisi riskine karşı hasta korunabilir. Uygulama sırasında gelişen hipotansiyonu önlemek için basınç düşürülebilir.

Yüksek Akımlı Nazal Oksijen

Isıtılmış ve nemlendirilmiş havanın nazal kanüller aracılığıyla yüksek akım (tipik olarak > 40 L/ dakika) ile uygulanmasıdır. Nemlendirilmiş hava ile sekresyonlar yumuşamakta hasta tarafından daha kolay çıkarılmasını sağlamaktadır ve ayrıca solunum iş yükü azalmakta, hava yolu kuruması engellenerek epitelyum hasarı minimize edilmektedir (46). Büyük miktarda O_2 verilmesi ile nazofaringeal ölü boşluğun yıkanarak ventilasyonun etkinliğini artırılabilir (47). Yetişkinlerde yapılan birçok çalışma, bebekler ve yenidoğanlara benzer şekilde, HFNO' nin ekspirasyon sonunda PEEP etkisi (CPAP etkisi) yaptığını göstermiştir (48). PEEP etkisi ağız kapalı iken en fazladır. Her 10 L/ dk akış artışı, ağız kapalıyken yaklaşık 0,7 cmH_2O, ağız açıkken 0,35 cmH_2O PEEP oluşturmaktadır (48). Solunum sıkıntısı çeken hastalar, standart O_2 terapi sistemlerinin akış hızını aşan bir solunuma sahiptir, bu hızlı inspiratuvar çekiş nedeni ile standart sistemleri verdiği akışı da aşarak oda havasını da akışa kattıklarından inspire edilen FiO_2' nin azalmasına neden olmaktadırlar. Ancak HFNO ile hastanın solunum

sıkıntısı anındaki inspiratuvar akışı cihaz yenerek daha az oda havasının inspire edilmesini, böylece ayarlanan FiO_2' nin hastaya daha garantili verilmiş olmasını sağlar (49). Ağız açık olarak solunan durumlarda bu etki azalacaktır. Yüksek akımın tidal volümde artış ve solunum sayısında azalma yaparak solunum paternini iyileştirdiği gösterilmiştir (50).

KAYNAKLAR

1. Karakurt S. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon. Marmara Medical Journal 2011; 24 (1):44-58
2. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. JAMA 2000; 284:2361.
3. Robert C Hyzy, Jakob I McSparron, Polly E Parsons, Geraldine Finlay (2022). Noninvasive ventilation in adults with acute respiratory failure: Benefits and contraindications 15 Mayıs 2022 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-ventilation-in-adults-with-acute-respiratory-failure-benefits-and contraindications?search=noninvasive%20positive %20pressure%20ventilation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 adresinden erişildi.
4. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017; 50.
5. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995; 333:817.
6. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. Ann Intern Med 2003; 138:861.
7. Williams JW, Cox CE, Hargett CW, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure. Duke Evidence-based Practice Center; Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville, MD 2012.
8. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, et al. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA Intern Med 2014; 174:1982.

9. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2017; 7:CD004104.
10. Tajamul S, Hadda V, Madan K, et al. Neurally-Adjusted Ventilatory Assist Versus Noninvasive Pressure Support Ventilation in COPD Exacerbation: The NAVA-NICE Trial. Respir Care 2020; 65:53.
11. Hansen KK, Jensen HI, Andersen TS, Christiansen CF. Intubation rate, duration of noninvasive ventilation and mortality after noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA). Acta Anaesthesiol Scand 2020; 64:309.
12. Masip J, Roque M, Sánchez B, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. JAMA 2005; 294:3124.
13. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, et al. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema--a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2006; 10:R69.
14. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, et al. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. Ann Emerg Med 2006; 48:260.
15. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. N Engl J Med 2008; 359:142.
16. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med 2010; 152:590.
17. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. Lancet 2000; 356:2126.
18. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD005351.
19. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, et al. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). Intensive Care Med 1999; 25:21.
20. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, et al. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med 2017; 45:e727.

21. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2020; 324:57.
22. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:1438.
23. Zhang Y, Fang C, Dong BR, et al. Oxygen therapy for pneumonia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD006607.
24. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med 2001; 344:481.
25. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1585.
26. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. Chest 2010; 138:114.
27. Valley TS, Walkey AJ, Lindenauer PK, et al. Association Between Noninvasive Ventilation and Mortality Among Older Patients With Pneumonia. Crit Care Med 2017; 45:e246.
28. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Ann Intern Med 2014; 160:389.
29. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Cochrane Database Syst Rev 2016; 3:CD010406.
30. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with Pneumocystis carinii pneumonia. Intensive Care Med 2002; 28:1233.
31. Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA 2000; 283:235.
32. Wang T, Zhang L, Luo K, et al. Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory

failure: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2016; 16:129.

33. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2015; 314:1711.
34. Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T, et al. Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation. Ann Am Thorac Soc 2016; 13:1096.
35. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. Chest 2003; 123:1018.
36. Shivaram U, Miro AM, Cash ME, et al. Cardiopulmonary responses to continuous positive airway pressure in acute asthma. J Crit Care 1993; 8:87.
37. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. Chest 1996; 110:767.
38. Patrick W, Webster K, Ludwig L, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1005.
39. Fernández MM, Villagrá A, Blanch L, Fernández R. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. Intensive Care Med 2001; 27:486.
40. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12:CD004360.
41. Althoff MD, Holguin F, Yang F, et al. Noninvasive Ventilation Use in Critically Ill Patients with Acute Asthma Exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202:1520.
42. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 283-91. 32-BTS Guideline. Non invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thorax 2002; 57: 192-211. 33-Mehta S, Hill NS. Non invasive ventilation. State of the Art. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 540-77.

43. Rocco M, Dell'Utri D, Morelli A, et al: Noninvasive ventilation by helmet or face mask in immunocompromised patients: A case-control study. Chest 126:1508–1515, 2004.)
44. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 1998; 339:429.
45. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. JAMA 2000; 284:2352.
46. Hasani A, Chapman TH, McCool D, et al. Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis. Chron Respir Dis 2008; 5:81.
47. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. Intensive Care Med 2011; 37:1780.
48. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. Respir Care 2011; 56:1151.
49. Sim MA, Dean P, Kinsella J, et al. Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. Anaesthesia 2008; 63:938.
50. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, et al. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. Br J Anaesth 2011; 107:998.

BÖLÜM 9

İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON (WEANİNG)

Fatih SAĞ

1. Giriş

Mekanik ventilasyon çoğunlukla yoğun bakım, ameliyathane ve acil servislerde kullanılmaktadır. Solunum fizyolojisi ve vital fonksiyonları göz önüne alırsak mekanik ventilasyonu; basınç, hacim, akış ve sıvı-gaz fiziğini ilgilendiren geniş bir yelpazede incelememiz gerekir. Hastaya en uygun ventilasyon desteği ve tedavisinin sunulabilmesi için verilerin en uygun şekilde irdelenmesi gerekmektedir. En uygun mekanik ventilasyon tedavisi için hastanın kliniği ve tetkiklerinin yanında mekanik ventilatör verilerinin çok iyi analiz edilmesi gerekmektedir. Günümüzde yapay zeka ve teknolojik gelişmeler mekanik ventilasyon uygulamalarında kaydedeğer bir konumdadır.

2. Solunum Dinamikleri Ve Fizik

Solunum fizyolojisini anlamak için akışkanlar mekaniğini ve gazların davranışını irdelememiz gerekir. Bu parametreler başlıca; Direnç (Rezistans), kompliyans, akım, volüm, zaman, basınç olarak sıralanabilir.

2.1. Direnç (Rezistans)

Alveolar ventilasyonun gerçekleşebilmesi için, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında yenilmesi gereken direnç ve sürtünme kuvveti olarak ifade edilebilir. Havayolu direnci şu şekilde formülize edilebilir:

$$\text{Direnç (R)} = \text{Basınç farkı (P1-P2)} / \text{Akım (cm } H_2O\text{/ L/ sn)}$$

P1-P2; solunum işi sırasında havayolları boyunca ölçülen basınç farkını açıklar. Sert ve uzun bir tüp boyunca laminer akım söz konusu ise, “Poiseuille kanununa” göre bu şu şekilde formülize edilir:

-Basınç farkı (P1-P2)= 8.L.μ, Akım / P.r^4 hesaplanır ve formülde yerine koyarsak;

R= 8.L.μ/ P.r^4 olarak hesaplarız.

Havayolu direnci; tüp uzunluğu (L) ve gaz vizkositesi (μ) ile doğru orantılı iken, tüp yarıçapının 4. kuvveti ile ters orantılıdır.

Aslında gaz akışının laminer ya da türbülan olmasını asıl belirleyen faktör; akım hızı, tüp çapı, ve gaz vizkositesinin hesaba katıldığı Reynold sayısı ile belirlenir. Reynold sayısının 1000 üzerinde olması laminer akım, 1500 üzerinde olması türbülan akım olarak değerlendirilmektedir (1).

Mekanik ventilatör uygulamasında havayolu direncini etkileyen birçok faktör vardır. Mekanik ventilatör devre ve bağlantı halkaları, entübasyon tüpünün özellikleri (çapının dar olması ve kıvrım yapması), sekresyonlar, havayoluna ait patolojiler olarak ifade edilebilir. Havayolu direncini arttıran bu faktörler, akım paterninin türbülan olmasına yol açar. Türbülan akım, laminer akımda direnç ve akım artışı ile karakterizedir. Mekanik ventilatörde takip edilen hastaların havayolu direnci sabit akımlı modlarda hesaplanabilir. Havayolu direnci spontan solunumda 0,6-2,4 cmH_2O/ L/ sn, mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda 8-10 cm H_2O/ L/ sn olarak hesaplanabilir (2).

2.2. Kompliyans

Kompliyans (C) havayollarında 1 cmH_2O basıncın yarattığı volüm değişimi olarak ifade edilebilir. Elastans ise kompliyansın tersidir ve ventilasyon sonunda eski haline dönebilme kapasitesi olarak tanımlanır.

C= Volüm değişimi (V1-V2) / Basınç farkı (P1-P2)

Normal spontan solunumda kompliyans 150-200 ml/cmH_2O, yenidoğanlarda 6-8 ml/cmH_2O, mekanik ventilatör altındaki hastalarda 50-100 ml/cmH_2O olarak hesaplanabilir (3). Hasta için en uygun PEEP değerlerinin kompliyans ile sıkı ilişkili olduğu yönünde birçok çalışma mevcuttur (4). Hastanın total kompliyansı akciğer ve göğüs duvarı kompliyansından hesaplanabilir. Havayollarında gaz akışı yokken ölçülen kompliyans Statik Kompliyans (Pplato) , havayollarında gaz akışı mevcut iken ölçülen ise Dinamik Kompliyans (Ppeak) olarak ifade edilebilir. Havayolları darlıklarında ve spazm patolojilerinde, ARDS, akciğer ödemi, interstisyel akciğer hastalığı, abdominal kompartman sendromunda, gebelerde, obezlerde ve solunum devrelerine bağlı olağan dışı durumlarda kompliyans azalmaktadır. Havalanma artışının olduğu, amfizematöz akciğer kliniğinde kompliyans artabilmektedir.

2.3. Zaman Sabiti

Zaman sabiti, bir alveolün kararlı hacmine (63%) ulaşma süresidir. Total alveolar hacmini hesaba katarsak, inspiryum veya ekspiryumun 63%¢ ünün gerçekleşmesi için gereken zamandır. Kompliyans (C) ve Rezistansın (R) çarpımına eşittir. Zaman sabitinin 3 katı, akciğerlerin 95%¢nin, 5 katı ise 99%¢nun ventilasyonun tamamlanması için gereken süredir (1). Mekanik ventilatör altındaki hastalarda uygun ekspiryum süresi ayarlanamaz ise, hiperinflasyon ve hava hapsine yol açabileceği için oto-PEEP oluşmasına sebep olacaktır. Oto-PEEP riskini en aza indirmek için, mekanik ayarı yapılırken zaman sabitinin 3-4 katı ekspiryum süresi ayarlanması önerilmektedir (5).

2.4. Solunum İşi ve Gücü

Solunum sisteminde basınç ve volüm değişimine karşı uygulanan birim zamandaki enerji olarak tanımlanabilir. Normal solunum işi 0,3-0,7 J/ L olarak ifade edilirken solunum gücü normal erişkin için 4-8 J/ dk olarak hesaplanır (1).

2.5. Havayolu Basınçları

İnspiryum sonunda havayolunda ölçülen en yüksek basınç Pik basıncı, inspiryum sonunda 1-2 saniyelik duraklamanın sonunda tüm havayolunda eşit olarak ölçülen basınç ise Plato basıncı(Pplato) olarak tanımlanır. Pik ve plato basınçları kompliyans ile doğrudan ilişkilidir. Kompliyansın arttığı durumlarda basınçlar azalmaktadır. Kompliyansın ciddi derecede azaldığı ARDS'de, Pplatonun 30 cmH_2O' un altında ve düşük tidal hacim uygulaması mortaliteyi azaltmaktadır (6). Ortalama havayolu basıncı ise, bir solunum döngüsü boyunca basınç-zaman grafiğinin altında kalan alan olarak tanımlanmıştır. Bu basınç; inspirasyon süresi, PEEP, Pik Basıncı, Akım hızı ve solunum dalgası tipiyle hesaplanır. Havayolu direnci artışını gösteren Transairway basınç, Ppik-Pplat farkına eşittir. Bronkospazm, sekresyon, endotrakeal tüp çapı, ödem ve devre tıkanıklarına bağlı artış gösterir (1).

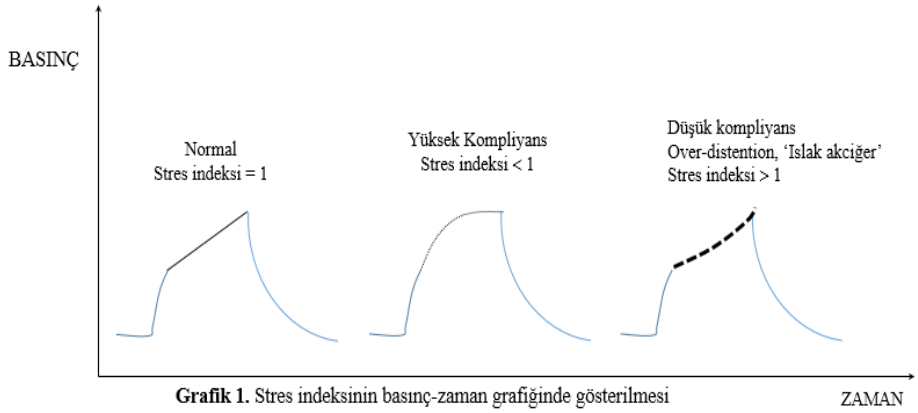
2.6. Oto-PEEP

Ekspiryum sonunda akciğerlerdeki havanın yeterince boşlamamasına bağlı olarak alveollerde hava birikimi olarak tanımlanır. Bu durum dinamik hiperinflasyon olarak tanımlanır. Uzun inspiryum süresi, artmış tidal volüm, kısa ekspiryum süresi, artmış solunum frekansı, akciğer kompliyansı ve rezistansında artış, intrabronşiyal sekresyon ve pıhtılar, ileri derece ventilatör-hasta uyumsuzluğuna

bağlı olarak oto-PEEP ortaya çıkabilmektedir. Özefagusa yerleştirilen 10 cm uzunluğunda ve 10 ml hacminde balona sahip özefagus basınç ölçüm tekniği ile Plevral basınç(Pplevral) eşdeğer olarak hesaplanabilmektedir. Oto-PEEP mekanik ventilatör altında spontan solunumu olan hareketli hastalarda özefagus basınç ölçüm teknikleri ile yapılırken, spontan solunum ve aktif hareketi olmayan hastalarda ekspiryum sonunda 2 saniyelik duraklatma ile ölçülen basınçtan ayarlanan PEEP değerinin çıkarılması ile hesaplanır. Oto-PEEP' in yarattığı fazladan solunum yükünü azaltmak için oto-PEEP' in 2/3' ü kadar eksternal PEEP verilmelidir.

2.7. Stres İndeksi

Akımın sabit olduğu volüm kontrollü ventilasyon modlarında analiz edilen bir parametredir(Grafik 1). Alveollerin aşırı gerilmesine bağlı ve kompliyansın ciddi derecelerde azaldığı grafik değerlendirmesi; stres indeksi >1.



Grafik 1. Stres indeksinin basınç-zaman grafiğinde gösterilmesi

3. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Spontan solunumu olmayan veya yetersiz olan hastalara ihtiyaç duydukları akım ve hacimlerin istenilen süre ve aralıklarla desteklenmesi ya da sağlanması amacı ile mekanik bir cihaz kullanılarak gerçekleştirilen solunum uygulamalarına mekanik ventilasyon denilir (7). Günümüzde kullanılan mekanik ventilasyona benzer tarifler ve uygulamalar, 16. Yüzyılda Paracelsus ve Andreas Vesalius tarafından invaziv mekanik ventilasyon olarak kabul edilebilecek şekilde ifade edilmiştir. İlk yapay solunum cihazı 1911' de yapılmıştır. Aktif mekanik ventilasyon uygulamaları 1955 yılında Avrupa' daki Polio salgınında kullanılmış

olup, teknolojik gelişmelerin de katkısıyla günümüzdeki seviyeye gelmiştir. Mekanik ventilasyon; pozitif basınçlı ve negatif basınçlı çalışma prensiplerine sahiptir. Günümüzde kullanılan ventilatörler pozitif basınçlı invaziv veya non-invazivdir.

Ventilasyon modları hastanın soluma çabasına ve mekanik ventilatör desteğine göre gruplandırılabilir. Endikasyonlar geniş bir yelpazede incelenmekte olup, Tablo 1' de gösterilmiştir. Ventilasyon modlarının adlandırılması üretici firmalar arasında çok fazla farklılık göstermekte olup, ventilasyon modlarının temelde çalıştığı solunum fizyolojisi dinamikleri esas alınır. Genel olarak spontan/ yardımcı modlar, zorunlu modlar ve dual modlar olarak incelenebilir.

Tablo 1. Mekanik Ventilasyon Endikasyonu Yaratabilen Durumlar

I) AKCİĞER ve HAVA YOLU PATOLOJİLERİ	Pnömoniler, Aspirasyon, İnhalasyon, Radyasyon, Covid-19 tutulumu, Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS), Astım Atak, KOAH Alevlenmesi, İnterstisyel Tutulumlar
II) KARDİYAK PATOLOJİLER	Akut miyokard İnfarktüsü, Kardiyomiyopati, Kardiyojenik Pulmoner Ödem, Konjestif Kalp Yetmezliği
III) SOLUNUM SİSTEMİ TUTULUMU	Myastenia Gravis, Guillain Barre Sendromu, Tetrapleji, Konjenital patolojiler
IV) SİSTEMİK HASTALIKLAR	Şok, Sepsis, Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS), İleri derece/son dönem Karaciğer Yetmezliği
V) CERRAHİ ve TRAVMA	Göğüs Travması, Kardiyovasküler Cerrahi, İntrakranyal ve Maksillofasyal Cerrahi
VI) DİĞER	İntoksikasyon, Deliryum

3.1. Yardımcı/Spontan Modlar

Hastanın spontan solunumu mevcut olup, ventilatör spontan solunuma destek verir. Bu modlar CPAP/ PEEP (Sürekli Pozitif Basınçlı Ventilasyon), PSV (Pozitif Basınçlı Ventilasyon)

3.1.1. Pozitif Basınçlı Ventilasyon (PSV):

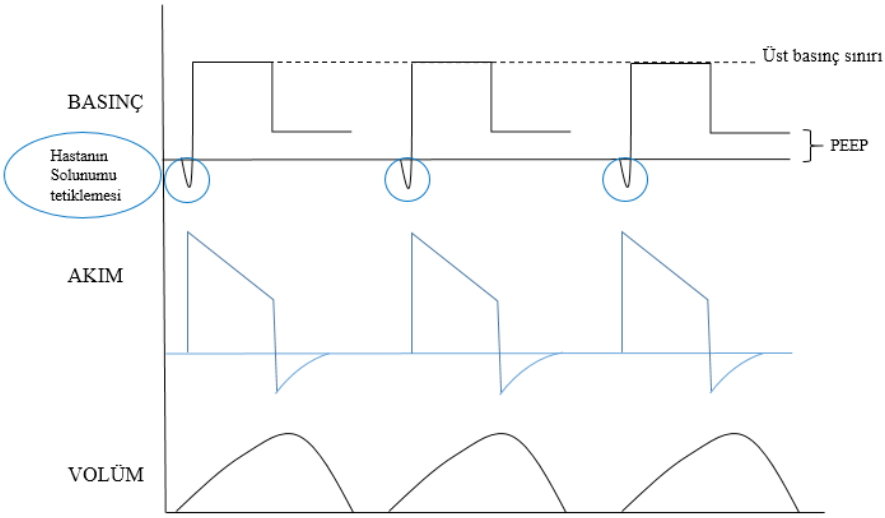
Spontan soluma çabası yeterli olan ve genellikle mekanik ventilasyondan ayırma, ekstübasyon (weaning) planlanan hastalarda kullanılır. Basınç destekli,

hasta tetiklemeli akım döngülü bir moddur (Grafik 2). Bu mod, çoğunlukla Senkronize İntermittant Zorunlu Ventilasyon (SIMV) modu ile birlikte kullanılır. Basınç desteği, inspiratuar ve ekspiratuar tetikleme hassasiyeti, FiO_2 ve PEEP değerleri ayarlanır.

Solunum frekansı, inspiryum zamanı ve tidal hacim (Vt) hasta tarafından belirlenir. Ön planda frekans ventilatör hasta uyumunun değerlendirilmesi açısından önemlidir. Hastanın ventilatörü tetiklediği her çaba havayolu basınç artışı ile desteklenir. Ayarlanan hedef basınca ulaşıldıktan sonra inspiryum sonlanır. Weaning amacıyla PSV modunda takip edilen hastaların arter kan gazı tetkikleri ve sürekli end-tidal CO_2 değerleri titizlikle irdelenmelidir. Özellikle FiO_2, destek basıncı ve PEEP değerleri her hastaya özel ayarlanmalı, PSV modunun amacına hizmet etmelidir. Astım, KOAH, obezite tanısı olan özel durumlarda FiO_2 ve PEEP titrasyonu titizlikle uygulanmalıdır. Özellikle KOAH hastalarında, hipoksik ve hiperkapnik solunumsal cevap göz önüne alınmalıdır. Solunum frekansı, bazal PCO_2 değeri baz alınarak ayarlanmalı, SpO_2 değeri: % 90-92 aralığında tutulmalı ve PaO_2 bazal değeri göz önüne alınmalıdır (1). Hastanın PSV modunda takip edilmesi için hemodinamik olarak stabil olması ve vital fonksiyonlarını olumsuz etkileyecek durumların ortadan kaldırılması gerekmektedir. Yüksek doz inotrop tedavisi alan ve spontan soluma çabası olan hastanın PSV modunda takip edilmesi çok tehlikelidir. Oksijen sunumu yetersizliği ve negatif nitrojen dengesine yol açacağından bu hastalarda spontan soluma çabası weaning için değerlendirilmemelidir.

İntrakraniyal cerrahi ve yüksek riskli operasyon uygulanan spontan solunumu mevcut hastalarda PSV modu hastanın klinik ve hemodinamik değerlendirilmesine göre uygulanmalı, gerekirse spontan solunum baskılanmalı, zorunlu ventilasyon modları ile takip edilmelidir. Spontan soluma sırasında havayolu direnci hasta eforunu ve ventilatör uyumunu belirleyen önemli faktörlerdir. Hasta ventilatör uyumu olmayan durumlarda mekanik ventilasyon modu hasta için katastrofik sonuçlara yol açabilmektedir; barotravma, ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VILI), pnömotoraks, oto-PEEP, hemodinamik instabilite, ventilasyon/ perfüzyon dengesizliği ve solunum kasları atrofisi (8, 9). Hasta ventilatör uyumsuzluğu (asenkroni), geliştirilen yeni modlarda (NAVA: Neurally Adjusted Ventilatory Assist) geleneksel modlara göre daha az görülebilmektedir. Nöral Kontrollü Ventilasyon (NAVA) modunda, diyafragmanın elektriksel verileri ile solunuma yardımcı olunur ve hasta ventilatör uyumu arttırılır (10).

Endotrakeal tüp çapının 7 mm'den küçük olması, tüp içi sekresyon varlığı, pozisyona bağlı devre ve tüpte bükülmeye bağlı havayolu direnci artışı, PSV modundaki hastanın çok fazla solunum eforu harcamasını gerektirecektir. Hastada PSV moduna geçilmeden önce, özellikle yaşlı ve hepatorenal organ yetersizliği olan hastalarda, opioid (morfin), benzodiazepin ve kas gevşeticilerin (roküronyum, panküronyum) uzamış etkilerine karşı gerekli agonist-antagonist ajanlar uygulanabilir.



Grafik 2. PSV modunun basınç, akım ve volüm dalgasının grafik üzerinde gösterilmesi

3.2. Geleneksel Zorunlu/Destek Modlar

Bu modlarda hastanın spontan solunumu yoktur ya da hasta PSV/ CPAP moduna uyumsuz soluma çabası içindedir. Sürekli Zorunlu Ventilasyon (P-CMV, V-CMV), Asiste-Kontrollü Zorunlu Ventilasyon (A/C MV), Aralıklı Zorunlu Ventilasyon (IMV), Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon (SIMV) olarak sıralanabilir.

3.2.1. Sürekli Zorunlu Ventilasyon (CMV, Continious Mandatory Ventilation):

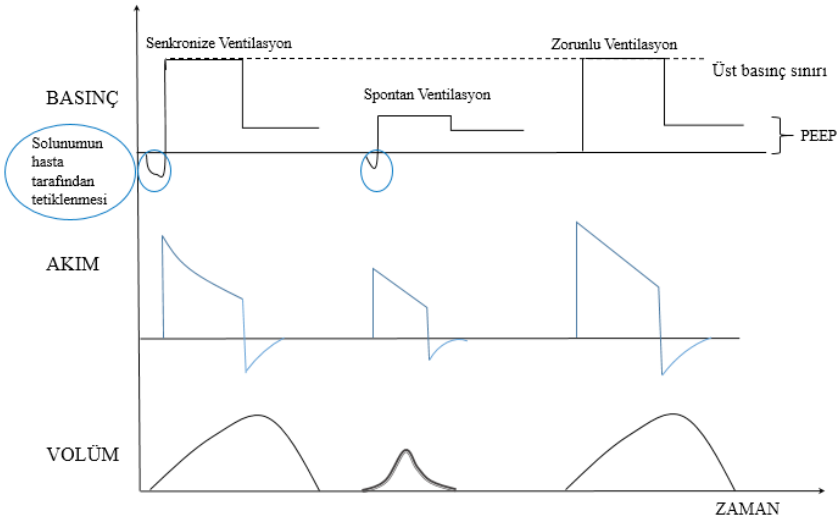
Sürekli zorunlu kontrollü ventilasyon, spontan solunumun devre dışı kaldığı istenilen hacim ya da basınçta ventilasyonun uygulandığı moddur. Bu modda volüm, basınç ya da akım üst sınırı ayarlanabilir. Spontan solunumun olmadığı veya olmaması gereken klinik durumun yaratılması için sedoanaljezi hatta

nöromüsküler blok uygulanmalıdır. Çoklu travma, yüksek riskli cerrahi sonrası ve ARDS gibi tablolarda bu mod ayarlanabilir. Sürekli zorunlu ventilasyon modunun komplikasyonları; sedasyon, analjezi, nöromüsküler ajanlara bağlı yan etkiler, ventilatör ilişkili enfeksiyon, derin ven trombozu, diyafram atrofisi, deliryum (11). Sürekli (kontrollü) mekanik ventilasyon modunda ayarlanan parametreler; FiO_2, PEEP, üst basınç sınırı (Pmaks), moduna göre tidal hacim (Vt) ya da inspiryum basıncı (Pi), solunum sayısı, volüm ayarlıda akım, İ:E oranı olarak sıralanabilir. Volüm ayarlı modda, mekanik ventilatör hedeflenen hacmi ulaşmak için kompliyansa ve havayolu direncine karşı havayolunda gerekli basıncı yaratır. Eğer ayarlanan üst basınç limitine ulaşıldığı halde yeterli volüm dönüşü sağlanamamışsa gerekli noktalar gözden geçirilmelidir. Üst basınç limitleri ve plato basınçları dikkatli takip edilmelidir. Basınç ayarlı modda ise mekanik ventilatör hedeflenen basıncı yaratır ve inspiryum ekspiryum döngüsüne ayarlanan İ:E süresinde devam eder. Yeterli hacmin yaratıldığı dikkatli takip edilmelidir.

3.2.2. Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon (SIMV)

SIMV modu spontan solunum ve ventilatör destek solunumundan oluşan bir moddur. Hastanın basınç ya da hacim tetiklemesi ile oluşan solunum çabasının ventilatörler uyumlu şekilde tamamlandığı Zorunlu Ventilasyon modunun alt grubudur (Grafik 3). Ventilatör hasta eforunu algıladığı anda, zorunlu ventilasyon hasta solunumuyla uyumlu devam ettirilir. Hasta eforunun yeterli olmadığı zaman diliminde zorunlu mekanik ventilasyon ayarlanan zorunlu frekansta zaman tetiklemeli olarak sağlanır. SIMV modunda belirlenen soluk sayısı kadar destek sağlanır. A/C modda ise, hastanın her eforu ventilatör tarafından destekleniyordu. Daha fazla spontan solunumlar hastanın belirlediği hacim ve frekansta olur. Belirli solunum desteğinin sağlandığı bu modda hastanın kas gücü aktiftir ve hemodinamiyi olumlu etkilediği söylenebilir. Ancak ileri derecede ventilatör hasta uyumsuzluğu solunum işini arttırabilir.

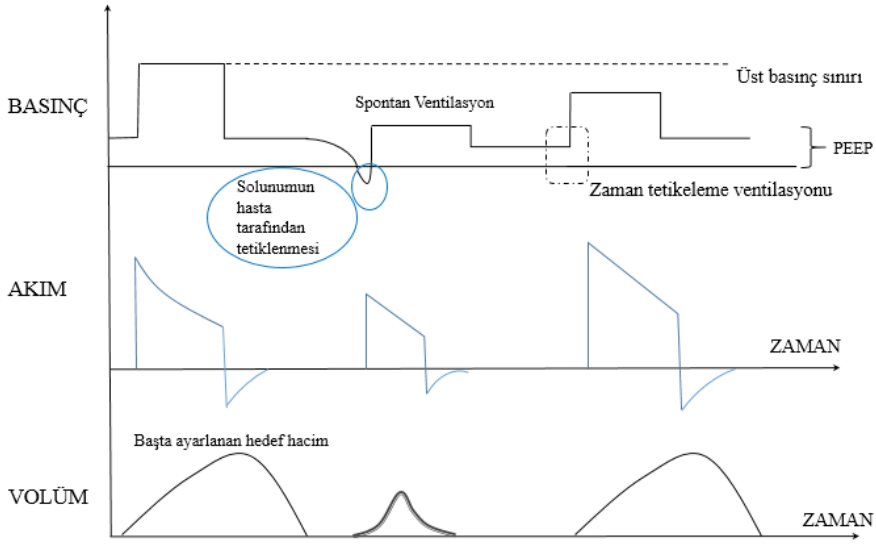
Zorunlu Mekanik Ventilasyon ve A/C modlarına göre weaning hazırlığı için PSV+SIMV modu tercih edilir. Solunum merkezi, solunum kaslarını uyarırken, ventilatör desteği ile uyumsuz bir sürecin ortaya çıkması muhtemeledir. Bu durumda solunum işini arttıracaktır. Weaning hazırlığı yapılan hastalarda basınç desteğinin sağlanması bu açıdan yerinde bir ayarlama olacaktır. Ayarlanan ventiltör parametreleri; tidal hacim, FiO_2, PEEP, üst basınç sınırı, solunum sayısı, akım ve inspiratuvar tetik hassasyetidir.



Grafik 3. SIMV modunun basınç, akım ve volüm dalgasının grafik üzerinde gösterilmesi

3.2.3. Yardımcı/ Assiste Kontrollü Ventilasyon (A/C):

Zorunlu mekanik ventilasyon modunda solunum hasta eforuyla başlatılabilirse ortaya çıkan yeni ventilasyon tanımı olarak A/C mod ifade edilebilir. Ayarlanan parametreler; inspiryum tetik hassasiyeti, FiO_2 oranı, PEEP, üst basınç sınırı (Pmaksimum), moduna göre tidal hacim (Vt) ya da inspiryum basıncı (Pi), solunum sayısı, volüm ayarlıda akım, İ:E oranı olarak sıralanabilir. Hastanın tetiklediği her solunum çabası A/C modda desteklenir. Solunum frekansını ve tidal hacmi sonuçta hasta belirler. Solunum, inspiryum çabası (tetiklemesiyle) başlatılır. Başta ayarlanan yedek solunum sayısının altına düşülürse ventilatör (ayarlanan frekans ve zaman tetiklemesi ile) devreye girerek başta ayarlanan frekansa ulaşılmasını sağlar (Grafik 4,5). Ventilatör desteği basınç ya da hacim ile sağlanır. Zorunlu ventilasyon modu gibi, akım, basınç ve hacim üst sınırları ayarlanır. Spontan solunuma izin veren A/C modda solunum kasları ventilasyona aktif katıldığı için teorik olarak hastanın mekanikte kalma süresi kısalacaktır. Böylelikle mekanik ventilasyon kaynaklı komplikasyonların riski azalacaktır. Bunun yanında hasta ventilatör uyumsuzluğunun yarattığı olumsuz tabloları beraberinde getiren A/C modda; hiperventilasyon, sedo-analjezi tedavisinin güçlükle ayarlanabilmesi ve solunum işinin artması gibi komplikasyonlar görülebilmeketedir. Mekanikten ayrılma sürecini hızlandırabilen bu modda, aksine mekanikten ayrılma (weaning) süresini uzattığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.



Grafik 4. A/C- Volüm Kontrol modunun basınç, akım ve volüm dalgasının grafik üzerinde gösterilmesi

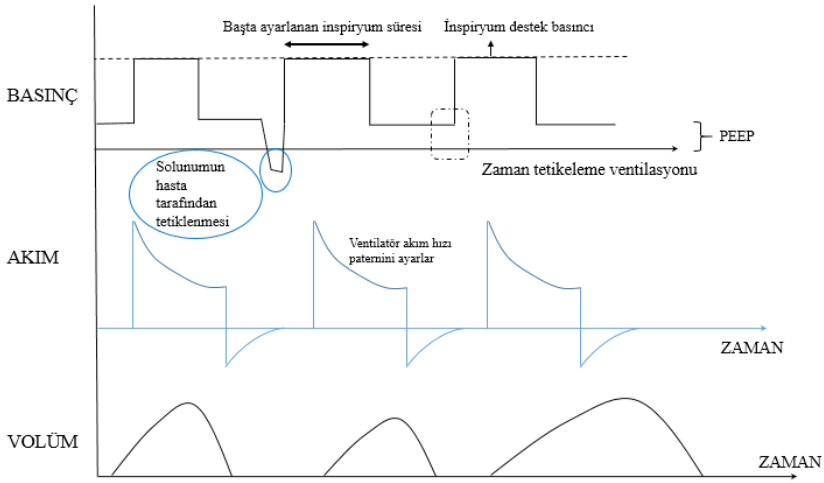
3.3. Dual/ Karma Modlar

Geleneksel modlar sadece basınç destekli/ayarlı ya da hacim destekli/ayarlı modlar olarak ayarlanır. Hacim ayarlı modlarda istenilen hacim elde edilir ancak bu hacim için yaratılan havayolu basıncı tehlikeli sınırlara ulaşabilmektedir. Benzer şekilde basınç ayarlı modlarda hedef basınç yaratılır ancak volüm hastaya yetersiz gelebilmektedir. Geliştirilen son modlar dual/karma modlar olarak, hacim ve basınç desteğinin kombine olarak ayarlanabildiği, hastaya düşük dakika ventilasyonu veya azalmış solunum iş yükü ile yeterli tidal hacmin sağlanabildiği modlardır. Havayolu Basıncı Dalgalı/Salınımlı Ventilasyon (Airway Pressure Release Ventilation, APRV), İki fazlı Pozitif Havayolu Basınçlı Ventilasyon (BIPAP, BiLevel, BiPhasic, DuoPAP), basınç ayarlı ve hacim garantili alt modlar ise; Autoflow, APV, PRCV, Adaptif Destek Ventilasyon (ASV) sayılabilir (7). Bu modların açılımları ve özellikleri ilgili kısımlarda açıklanacaktır.

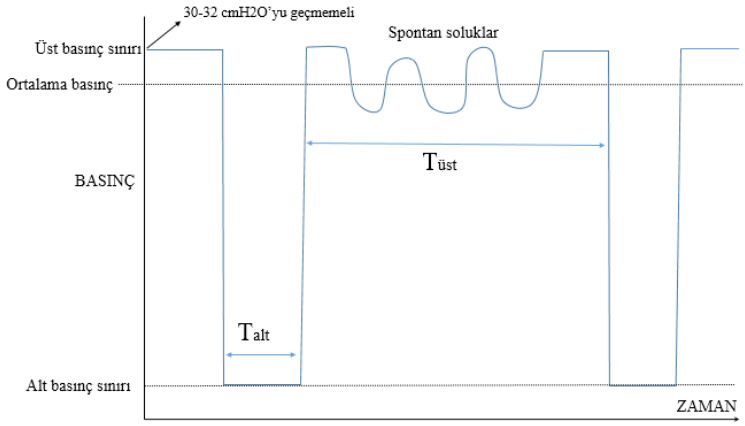
3.3.1. Havayolu Basıncı Dalgalı Ventilasyon (APRV):

Kompliyansın azaldığı ve yeterli tidal hacim için tehlikeli basınçlara çıkıldığı ARDS hastaları için geliştirilen bu modda, basınç hedeflenir, tetikleme ve döngü zaman ayarlıdır. Havayoluna yüsek ve sabit basınç uzun süre uygulanır, aralıklı

olarak bu basınç değeri düşürülür (Grafik 6). APRV modunda, çok yüksek akımlı aktif valv sistemi mevcuttur ve solunumun her aşamasında spontan solunuma da izin vererek hasta-ventilatör uyumunun arttırılması amaçlanır. Bu modda temel amaç, yeterli alveolar açılma sağlanarak oksijenizasyonun iyileştirilmesidir. Aralıklı basınç düşüşlerinde CO_2 atılımı hedeflenir. Ayarlanan parametreler, alt-üst basınçlar ve bunların uygulanacağı sürelerdir: $P_{üst}/P_{alt}$ ve $T_{üst}$ ve T_{alt} . Tidal hacim ve dakika ventilasyonun elde edilmesi bu parametrelerin ayarlanması ile sağlanır. Örneğin; zaman süreleri ($T_{üst}$ ve T_{alt}) azaltılarak frekans arttırılır veya basınçlar arasındaki fark arttırılarak ($P_{üst}$-P_{alt}) daha fazla tidal hacim elde edilir. Ekspiryum süresi, 0,4-0,6 sn ve akciğer koruyucu ventilasyon amaçlanarak, tidal hacim hedefi 4-6 ml/kg olmalı. İnspiryum süresi 4-6 sn ve frekans 8-12 /dk olacak şekilde önerilir. Spontan solunumlar sırasında plato basınçlarının 30-32 cmH_2O'yu geçmemeli. Hasta eforunun solunum işine ortak olduğu bu modda, ciddi havayolu tıkanıklığı durumunda tehlikeli olabilir. APRV modu, kompliyansın azaldığı, ARDS ve ALI (Akut Akciğer Hasarı) gibi durumlarda önerilmekle beraber, travma hastalarında mekanik ventilatördeki gün sayısını arttırabileceği çalışmalarda görülmüştür (12). APRV modu spontan solunuma izin verdiğinden hemodinamiye olumlu etkilerde bulunur ve yarattığı havayolu basınçları rekruitment sağlar (7).



Grafik 5. A/C, Basınç kontrol modunun basınç, akım ve volüm dalgasının grafik üzerinde gösterilmesi



Grafik 6. APRV modunun basınç-zaman grafiğinde incelenmesi

3.3.2. İki fazlı Pozitif Havayolu Basınçlı Ventilasyon (BIPAP, BiLevel, BiPhasic, DuoPAP):

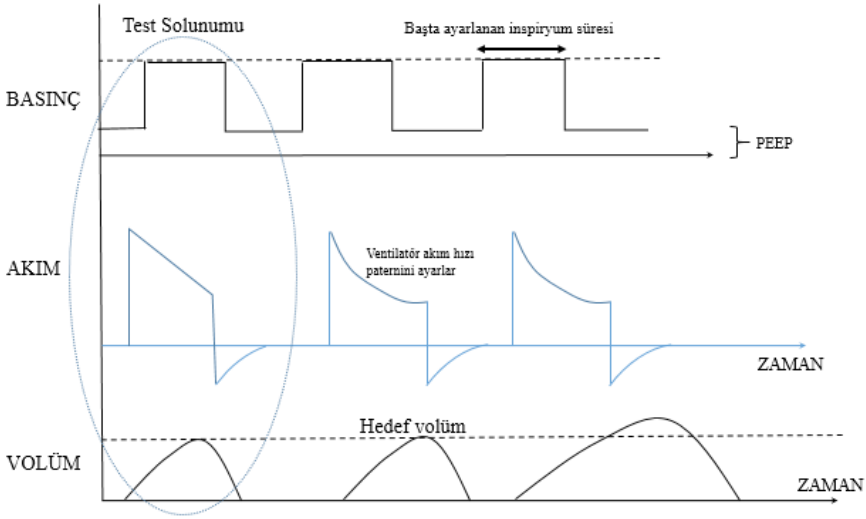
APRV ile çok benzer olan BIPAP modunda T_{alt} süresi daha uzundur ve ters ventilasyon uygulanmaz. Ventilasyon sırasında I:E oranı ayarlanarak (genel yaklaşım 1:1 ile 4:1 arasında) APRV modu gibi uygulanabilir. İki Fazlı Ventilasyonun adı, firmalar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Burada anlatılan BIPAP modu, invaziv mekanik ventilatör içindir. Spontan solunuma izin vermesi ve hemodinamiye olan etkileri APRV ile aynıdır. Ventilatör hasta uyumu daha iyidir ve ventilasyon/ perfüzyon dengesini olumlu etkiler. Sedasyon ihtiyacını azaltır ve weaning sürecini hızlandırır. Ayrıca BIPAP ve BiLEVEL adlandırması non-invazif ventilasyon mekaniklerinde de tercih edilmektedir. Yoğun bakım ve servislerde kullanılabilen bu mod KOAH ve interstisyel akciğer tanısı olan hastaların eve taburculuklarında (homevent) tercih edilebilmektedir.

3.3.3. Basınç Ayarlı ve Hacim Garantili Modlar:

Basınç hedefli ventilasyon sırasında gerekli hacmin elde edilmesi için hasta eforuna göre mekanik ventilatör inspiryum basıncını arttırıp/ azaltarak gerekli hacmin elde edilmesini sağlamayı amaçlar. Hasta ventilatör uyumunu artırır, ventilatör ayar değişikliği azalır, gerekli ve yeterli tidal hacim sağlanır ve weaning sürecini hızlandırır. Bu etkiler uygulamada kanıtlanmamıştır. Ayrıca hemodinamik ve metabolik instabilitesi mevcut hastalarda solunum işini arttırabileceği unutulmamalıdır. Ayarlama; FiO2, PEEP, frekans, tidal volüm, inspirasyon süresi ile yapılır.

3.3.3.1. Basınç Hedefli Volüm Kontrollü Ventilasyon (PRVC)

Özellikle zorunlu ve geleneksel modlarda tidal hacim; akciğer dinamiklerine ve hasta eforuna bağlıdır. PRVC modu, hastanın gerekli ve yeterli tidal hacmi alması için havayolu basınçlarını düzenler. Aynı özelliklere ve farklı adlandırmalara sahip modlar; Adaptif Basınç Kontrol (APC), AutoFlow, Volüm Hedefli Basınç Kontrollü/ Volüm Kontrollü olarak sayılabilir. Tidal hacmin arttığı durumlarda, inspiryum basıncı düşürülür, azaldığı durumda ise inspiryum basıncı arttırılır. Hasta eforunun varlığında tidal hacmin üst sınırını kontrol etmek zor olabilir. PRVC modu hastaya gerekli minimum tidal volümü ayarlamayı hedefler. Amaç yüksek tidal hacmin yaratığı akciğer hasarını en aza indirmektir. İnspirasyon zamanı, solunum frekansı, FiO_2, PEEP, Tidal volüm ayarlanır. İlk uygulamada 10 cmH_2O ile zorunlu ventilasyon yaptırılır. Bu soluk esnasında ölçülen akım, basınç, hacim ve kompliyans ile hedeflenen tidal hacme ulaşılması için gereken basınç ayarlanır (Grafik 7). Devamındaki 3 soluk, tidal hacmin en az 75%' ine ulaşılmasını garanti eder. Ardından gelen solunumlarda 1-2 cmH_2O' lik basınç değişimleri ile hedeflenen tidal hacim korunur (7). PRCV modunun teorideki özellikleri ile uygulamada benzer modlara üstünlüğü henüz kanıtlanmamıştır.



Grafik 7. PRVC modunun basınç, akım ve volüm dalgasının grafik üzerinde gösterilmesi

3.3.3.2. AutoFlow

Drager ventiltörlerle kullanılan, zorunlu ventilasyon (IPPV) veya yardımcı (SIMV) modlar ile ventilasyon yapılırken seçilebilen bir fonksiyon olarak

tanımlanabilir. Normalde kare dalga şeklinde akımın yerine azalan dalga paterni ile inspiryum yapılır. Kullanıcı tarafından ayarlanmış tidal hacmin elde edilmesi hedeflenir. Sonuçta, basınç hedefli ve hacim garantili bir mod uygulanmış olur ki; yeni nesil modların birbirine benzerliğ bu noktada ön plana çıkmaktadır.

3.3.3.3. Zorunlu Dakika Ventilasyonu (MMV)

Mekanik ventilatörden ayrılma sürecinde A/C ve SIMV modlarına ek olarak ayarlanabilen, kapalı döngü kontrolü olan ilk moddur. Uygulayıcı tarafından ayarlanan dakika ventilasyonuna ulaşılması hedeflenir. Mekanik ventilatör bu modda dakika ventilasyonu (MV) = frekans (f)*tidal hacim(Vt) denklemine göre ayarlama yapacaktır. Denklemde MV'nin sabit olması için f ile Vt arasındaki ters orantı dikkate alınmalıdır. Yüksek frekans alveolar ventilasyonu azaltıp ölü boşluk ventilasyonuna yol açacaktır. Benzer şekilde düşük frekans ise artmış Vt ye yol açarak oto-PEEP oluşumu ve volütravmaya zemin hazırlayacaktır. Bu modda, yüksek frekans ve düşük Vt sınırları ayarlanmalıdır.

3.3.3.4. Adaptif Destek Ventilasyon (ASV)

Zorunlu mekanik ventilasyondan weaninge kadar giden süreçte kullanılabilen kapalı döngü kontrollü ventilasyon modudur. Spontan solunumu olmayan hastada, basınç kontrollü, hacim ve frekans hedefli, zaman tetiklemeli SIMV modu gibi çalışır. Bu modun önceliği spontan solumalara müsade etmesidir. Hasta mekanik ventilatöre bağlandığında uygulayıcı hasta boyu, cinsiyeti, FiO2, PEEP, inspiratuvar basınç sınırı ve dakika ventilasyonunun ne kadar desteklenmesi gerektiğinin bilgilerini ventilatör üzerinde ayarlar. Cihaz ideal kiloya göre dakika ventilasyonunu ve ölü boşluğunu hesaplar, solunum sistemi rezistans, kompliyansı ile PEEP değerlerini ölçer. Bu değerleri kullanarak Least Squares Fitting yöntemi ile her soluk için zaman sabitini hesaplar. Ardından en az 3 zaman sabitesi ile frekans üst sınırını belirler. ASV modunun hasta akciğer mekaniğine göre ayarlamaların otomatik değiştirilmesi, hasta-ventilatör uyumunun daha iyi olması ve weaningi sağlaması gibi avantajları bulunmaktadır (7).

4. Mekanik Ventilasyon Ve Yapay Zeka (Artıfıcal Intellıgent, Aı)

Mekanik ventilatörden ayrılma ve komorbiditelere karşı erken tanı tedavi yoğun bakım ünitelerinin tedavi temelini oluşturmaktadır. Uzamış mekanik ventilatör süresi > 7 gün olarak tanımlanır. Erken ve acele ekstübasyon ile uzamış ventilasyon yoğun bakımlarda mortaliteyi arttırır. Yapay zeka uygulamaları;

yoğun bakım ünitelerinde, sepsis tanı tedavisi, mekanik ventilatördeki hastanın durumunu analiz etme ve öngörme, skorlama ve mortalite risklerinin değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Mekanik ventilatördeki hastanın sedasyon ve analjezi tedavileri ile ventilasyon ayarlamaları klinisyenler arasında farklılık göstermektedir. Medikal ve ventilasyon tedavisinin hastaya özel bireyselleşmesi uygulamaya bağlı eksiklikleri en aza indirecektir. Yoğun bakımlarda verilen kararlar, karmaşık ve birden fazla kritik noktayı içerir. Bu noktada yapay zeka uygulamalarının kullanılması daha net ve hedefe yönelik olacaktır (13,14). Ventilasyon modlarının adlandırılmasında doğrudan ifade edilmese de geliştirilen son alt modları yapay zeka gözüyle inceleyebiliriz. Bu alt modlar; Intelligent ASV, Smartcare/ PS, AuotoFlow, NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assist) (7).

4.1. Intelligent ASV

ASV modunun gelişmiş versiyonudur. Solunum dinamiklerini analiz edebilen ve üzerine PaO_2 ile end-tidal CO_2 analizi yapabilen ASV ventilasyonu otomatik olarak düzenler. Ventilatör otomatik PEEP ayarını yaparken kardiyovasküler değerlendirmeler dikkatle takip edilmelidir.

4.2. Smartcare/PS

Smartcare/PS tam olarak bir ventilatör modu değildir. Ekstübasyon sürecinde etkin olan ek özelliklerin uygulaması olarak tanımlanabilir. Genellikle erişkin hastalar için kullanıllır. Weaning planlanan hastada PSV modu aktifleştirildikten sonra devreye giren bir uygulamadır. Solunum parametreleri monitorize edilir ve frekans:15-25/dk, Vt >300-350 ml, $etCO_2$ < 55 mmHg gibi yaklaşık fizyolojik değerler baz alınır. Ardından destek basıncı 2-4 cmH_2O azaltılır. Ardından solunumun vital değerleri analiz edilir. Stabil ise destek basıncı azaltılmaya devam edilir. Hasta bu şekilde weaninge hazırlanır. PEEP değeri < 5 cmH_2O ise hasta spontan solunumunda takip edilir. Smartcare/ PS uygulaması, hemodinamik olarak stabil, nörolojik değerlendirmesi doğal, metabolik durumu fizyolojik değerlerde olan, sedasyon ve analjezi rezidü etki altında olmayan hastalarda yapılır. Aslında bu kriterler, herhangi bir ventilasyon modunda da ekstübasyon planlanan hastalar için de geçerlidir.

4.3. AutoFlow

AutoFlow modu önceki başlıklarda anlatıldı. Bu kısımda bahsedilme sebebi, bu modun solunumsal dinamikleri analiz ederek ideal, yeterli ve gereken Vt' yi

hastaya sağlayarak ventilasyonu gerçekleştirmesidir. Frekans ve Vt arasındaki ilişkiyi analiz eden AutoFlow volüm kontrollü bir moddur; inspiratuar akım ve basıncı otomatik düzenler. İnvaziv mekanik ventilatörde kullanılan bu mod, non-invaziv ventilasyonda da kullanılabilmektedir.

4.4. Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)

NAVA bir ventilasyon modu değildir. Özefagus alt ucuna yerleştirilen diyafragmadan aldığı elektriksel iletiler ile inspiryumda basınç desteği sağlayan yardımcı bir uygulamadır. Diyafragmadan gelen sinyallerin gücü ile inspiryumda sağlanan destek basıncı koreledir. NAVA uygulaması ile PSV modunu karşılaştıran çalışmalarda; NAVA' da hasta ventilatör uyumsuzluğu ve döngü gecikmesi azalmış, tetikleme gecikmesinde de yarı yarıya kısalma sağlandığı gösterilmiştir (7).

5. Mekanik Ventilatörden Ayırma (Weaning)/ Ekstübasyon

Fizyolojik duruma ters bir uygulama olan mekanik ventilasyon olabildiğince hızlı sonlandırılmalıdır. Hastanın kliniği ve tetkileri uygun olduğu en kısa sürede ekstübasyon planlanmalıdır. Weaningin geciktirilmesi mortalite ve morbidite artışına yol açar, benzer şekilde erken yapılan ekstübasyon da mortalite ve morbidite artışına yol açmaktadır. Avrupa solunum Derneği' nin weaning konferansında (2007) hastalar ekstübasyon sürecinde 3 gruba ayrılmıştır. İlk grup, ilk ekstübasyon denemesinde başarılı olunan, hastaların %60-70' ini oluşturan gruptur. Mortaliteleri düşüktür, %5 olarak ifade edilebilir. İkinci grup, ilk denemede başarısız olunan , 7 gün içerisinde başarılı ekstübasyon yapılan gruptur. Hastaların 25%' lik kısmını oluştururlar ve mortaliteleri %25 olarak öngörülür. Kalan grup ise %10-15' lik grubu oluşturur, ilk denemede başarısız olunan ve weaning süresi 7 günden fazla süren hasta grubudur (15). Ekstübasyon başarısızlığının en önemli sebebi kas güçsüzlüğüdür. Ventilatörde kalınan süre uzadıkça sedo-analjezi artmaktadır. Obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda artan steroid kullanımı ile kas güçsüzlüğü gelişme riski daha çok artar. Kas gevşetici ajanlardan kaçınılması, glisemik takibin uygulanması, sedasyon ve analjezik ajanların azaltılması, spontan solunuma izin veren modların kullanılması ventilatörde kalma süresini kısaltacaktır.

Erken dönemde(24-48 saat) veya birinci grupta, spontan solunum denemelerinde ve weaningde başarısız olma sebepleri; Oto-PEEP, artmış solunum işi, küçük çaplı endotrakeal tüp, metabolik alkaloz, yetersiz

beslenme, hiperkalorik/ aşırı karbonhidrat ile beslenme, sol kalp yetmezliği, elektrolit dengesi bozukluğu (hipofosfatemi, hipokalemi, hipokalsemi, hipo ve hipermagnezemi), enfeksiyon/ ateş, major organ yetmezliği, hipotiroidi, kritik hastalık nöropatisi/ miyopatisi, nöropsikiyatrik bozukluklar, deliryum olarak sıralanabilir.

Ekstübasyon planlanan hastada solunum yetmezliği nedeni iyi değerlendirilmeli ve yeterli oksijenizasyonun sağlandığı tetkik edilmelidir; PaO_2/ FiO_2 >200 mmHg, PEEP<5 cmH_2O. Kardiyovasküler sistem muayenesi ve stabilizasyonunda emin olunmalı, inotrop, vazopressör desteğinin gerekmediğinden emin olunmalıdır. Nörolojik muayene ve hastanın günlük hayatında Glaskow koma skorlaması baz alınarak bilinç oryantasyon ve kooperasyon değerlendirilmelidir. Analjezik, sedatif ve kas gevşeticilerin rezidü etkisinin kalmadığından emin olunmalıdır. Ateşi olmamalı, metabolik açıdan stabil olmalı, pH> 7.25 ve hemoglobin> 8 g/dl olmalıdır. Hastanın havayolu refleks gücü yerine gelmiş olmalı; öksürebilmeli ve yeterli inspiryum basıncı oluşturabilmelidir. Laringeal ödem olmadığından emin olunmalıdır. 110 ml' den fazla kaf kaçak testi fikir vermesi ve havayolu ödeminin dışlanması açısından yardımcı olabilir. Bu değerlendirmeler ekstübasyon için tek başına yeterli olmayabilir. Avrupa Solunum Derneği Weaning Uzlaşı Toplantısında ekstübasyon hazırlığında göz önüne alınması gereken kriterler ve parametreleri açıklamıştır (16).

Klinik Değerlendirme

- Yeterli Öksürük/ Yutkunma refleksi
- Aşırı/fazla havayolu sekresyonlarının olmaması
- Entübasyon sebebi patolojinin kontrol altına alınması/ tedavi edilmesi

Objektif Değerlendirme

- Klinik stabil durum: nabız < 140/dk, sistolik kan basıncının 90-160 mmHg aralığında olması, çok düşük vazopressör infizyonu
- Stabil metabolik durum
- Yeterli Oksijenasyon: SpO_2 > %90 ve FiO_2 < 0.4 ya da PaO_2/ FiO_2 > 150 mmHg,

PEEP < 8 cmH_2O

- Yeterli pulmoner fonksiyon: solunum frekansı (f < 35/ dk), MIP < (-20) - (-25) cmH_2O, Vt >5 ml/ kg, VC >10 ml/kg, f/ Vt < 105 soluk/ min/ L

- Respiratuar asidozun olmaması
- Analjezik ve sedatif ajanların rezidü etkisinin kalmaması, bilinçlilik hali

Kısaltılan ifadeler; MIP: Maksimal İnspiratuvar Basınç, Vt: Tidal Hacim, VC: Vital Kapasite.

Türk Yoğun Bakım Derneği (17) tarafından tanımlanan weaning kriterleri ise şu şekilde ifade edilelebilir;

Tek Değişkenli Kriterler

- Soluk hacmi (VT) > 5 ml/ kg
- Vital kapasite (VC) > 10 ml/ kg
- Solunum frekansı < 35/ dak
- Dakika ventilasyonu (VE) < 10-15 L/ dak
- Maksimum istemli ventilasyon (MVV) = 2 x VE
- Maksimal inspirasyon basıncı (PImax) < -25 cm H_2O
- Po.ı £ 4.2 cmH_2O

Çok değişkenli kriterler

- Hızlı-yüzeyel solunum indeksi (F/ VT) < 105 soluk/ dak/ L
- (Po.ı) x (F/VT) £ 450 cmH_20/ soluk/ L
- VD/ VT < 60% (VD: Ölü Boşluk)
- CROP > 13
- Solunum İşi (WOB) > 5 j/ dk
- Basınç Zaman İndeksi (PTI) < 0.15
- Gerilim Zaman İndeksi (TTI) < 0.15
- Basitleştirilmiş Weaning İndeksi (SWI) < 9/ dk

Havayolu Tıkanma Basıncı, Po.ı olarak ifade edilir ve nöromüsküler fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır. KOAH hastalarında eşik değer 6.0 cmH_2O olarak bulunmuştur. Kompliyans-Solunum sayısı, Oksijenasyon ve Basınç indeksi; CROP indeksi olarak tanımlanır.

$CROP = (Komp_{dinamik}) \times (Pimax) \times (PaO_2/ PAO_2)/ F$

Alveolar oksijen basıncı, $PAO_2 = (PB-47) \times FiO_2 - PaCO_2/ 0.85$ şeklinde hesaplanır. Formülde PB atmosferik basınçtır ve Pimax ise maksimal inspirasyon gücüdür. Pulmoner gaz değişimini ve solunum gereksinimi ile solunumsal nöromüsküler rezerv arasındaki dengeyi değerlendirir.

Yang ve Tobin tarafından, 1991' de tanımlanan Hızlı-yüzeyel Solunum İndeksi (F/ VT) weaning başarısını tahmin etme değeri en yüksek olan indekstir. Kısa sürede yapılır ve hastanın eforunu gerektirmeden tekrarlanabilir. Spontan solunumda T parçasında ya da 5 cmH_2O CPAP altında ölçülmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Nimet Ş. Olgularla Yoğun Bakım Protokolleri. Editör: Nimet Ş. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, Türkiye, 2019.
2. Hess DR, Kacmarek RM. Essentials of mechanical ventilation, edition 3, New York, 2012, McGraw-Hill.
3. Yuan Lei. Medical Ventilator System Basics, A clinical Guide. Ed Yuan Lei, Oxford Universty Press, Oxford, United Kingdom, 2017:11-12.
4. Lucangelo U, Bernabe F, Blanch. Lung mechanics at the bedsid: make it simple. Cuurent Opin Critical Cera. 2007; 13:64-72.
5. Chatburn RL, Volsko TA: Mechanical ventilators. In wilkins RL, Stoller JK, Kacmarek, RM, Editors: Egan¢s fundamentals of respiratory care, ed 9, St Louis, 2009, Mosby.
6. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSnet): Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Eng J Med 2000; 342:1301-08.
7. Yüksel K. Temel Anestezi. Editör: Yüksel Keçik, Neslihan A., Dilek Y., Zekeriyya A., Necmettin Ü. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, Türkiye, 2016: 1009-1026.
8. Kampolis, Christos F., et al. "Comparison of advanced closed-loop ventilation modes with pressure support ventilation for weaning from mechanical ventilation in adults: A systematic review and meta-analysis." Journal of Critical Care 68 (2022): 1-9.
9. Costa, Roberta, et al. "A physiologic comparison of proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors (PAV+) versus pressure support ventilation (PSV)." Intensive care medicine 37.9 (2011): 1494-1500.
10. Yonis, Hodane, et al. "Patient-ventilator synchrony in Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) and Pressure Support Ventilation (PSV): a prospective observational study." BMC anesthesiology 15.1 (2015): 1-9.
11. Morandi, Alessandro, Nathan E. Brummel, and E. Wesley Ely. "Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE'approach." Current opinion in critical care 17.1 (2011): 43-49.
12. Maung, Adrian A., et al. "Compared to conventional ventilation, airway pressure release ventilation may increase ventilator days in trauma

patients." Journal of Trauma and Acute Care Surgery 73.2 (2012): 507-510.

13. Lovejoy, Christopher A., Varun Buch, and Mahiben Maruthappu. "Artificial intelligence in the intensive care unit." Critical Care 23.1 (2019): 1-3.
14. Hanson III, C. William, and Bryan E. Marshall. "Artificial intelligence applications in the intensive care unit." Critical care medicine 29.2 (2001): 427-435.
15. Boles, Jean-Michel, et al. "Weaning from mechanical ventilation." European Respiratory Journal 29.5 (2007): 1033-1056.
16. Boles, Jean-Michel, et al. "Weaning from mechanical ventilation." European Respiratory Journal 29.5 (2007): 1033-1056.
17. Mekanik Ventilasyondan Ayırma (Weaning) Rehberi. https://www.yogunbakim.org.tr/data/pdf/03122015_weaning-abbas.pdf (Son erişim tarihi: 27 Ağustos 2022, Türkiye)

BÖLÜM 10

MEKANİK VENTİLASYONA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

Onur KÜÇÜK

Mekanik ventilasyon, akciğer hastalığının akut döneminde veya ameliyat sonrasında kan gazı değişimini sağlamak ve solunum kaslarına akciğerin havalandırılmasında yardımcı olmak için kullanılan bir yaşam destek sistemidir (1). İnvaziv ve noninvaziv ventilasyon olarak ikiye ayrılabilir.

Noninvaziv ventilasyon (NIV), genellikle bir yüz maskesi olan alternatif bir arayüz aracılığıyla sağlanır (1). NIV bağlı komplikasyonlar ayrıca tartışılmalıdır.

İnvaziv mekanik ventilasyon, bir endotrakeal veya trakeostomi tüpü aracılığıyla akciğerlere pozitif basınç verilmesi olarak tanımlanır (1). Mekanik ventilasyonda inspirasyon sırasında, belirlenmiş bir hava karışımı (yani oksijen ve diğer gazlar) merkezi hava yollarına zorlanır ve ardından alveollere ilerler. Akciğerler genişlerken, alveoler basınç artar. Bir sonlandırma sinyali (genellikle akış veya basınç), ventilatörün havayı merkezi hava yollarına zorlamayı durdurmasına ve merkezi hava yolu basıncının düşmesine neden olur. Ekspirasyon, yüksek basınçlı alveollerden düşük basınçlı merkezi hava yollarına akan hava ile pasif olarak gerçekleşir. Pozitif basınçlı mekanik ventilasyon, normal fizyolojik solunumdan önemli ölçüde farklıdır. Bu, hem akciğerler hem de periferik organlar üzerinde çeşitli olumsuz fizyolojik sonuçlara yol açar. Bu fizyolojik sonuçlar mekanik ventilasyonun yarattığı artan intratorasik basınçla ilişkilidir (2).

Bu bölümde invaziv mekanik ventilasyonun pulmoner ve diğer periferik organlar üzerindeki olumsuz fizyolojik etkilerini detaylı olarak tartışacağız.

1. Pulmoner Komplikasyonlar

Normal spontan ventilasyonda, insanlar belirli genlik ve zaman içinde solunum paternini değiştirebilir ve metabolik dalgalanmaların bir sonucu olarak

ventilasyon hızını artırabilir veya azaltabilir. Nefes almanın doğal mekanizması negatif intratorasik basınçlara bağlıdır. Öte yandan mekanik ventilatörler; operatör tarafından seçilen bir tidal hacim (V_T), pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP), solunum hızı (RR) ve inspiratuar hava yolu akışı (V^I) kullanarak solunum sistemine basınç verir. Mekanik ventilasyondaki hastalar pozitif basınçla ventile edilir (3). Bu mekanik nefes değişkenlerinin uygulanması, olumsuz bir prognoz ile ilişkili olan pulmoner dokuda hasara neden olabilir (4).

1.1. Barotravma

Tanım: Pulmoner barotravma, normal şartlar altında, bulunmadığı yerlerde ekstra alveolar havanın bulunmasıdır. Mekanik ventilasyonun bir komplikasyonudur ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (5). Barotravma, en sık olarak ekstra alveolar bölgelerde hava birikmesine yol açan alveolar rüptürden kaynaklanır. Fazla alveolar hava daha sonra pnömotoraks, pnömomediastinum ve deri altı amfizem gibi komplikasyonlara neden olabilir (6). NIV uygulanan hastalarda barotravma insidansı invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalara göre çok daha düşüktür (7). Mekanik ventilasyondan barotravma geliştirme riski yüksek olan hastalar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, interstisyel akciğer hastalığı (ILD), *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi predispozan akciğer patolojisi olan bireylerdir (7).

Epidemiyoloji: Pulmoner barotravma insidansı büyük ölçüde mekanik ventilasyon için altta yatan endikasyona bağlıdır. Birkaç deneme ve meta-analiz, prevalansı %0 ile %50 arasında tahmin etmiştir (3,8). 2000'li yılların ortalarında akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin uygulanmasından bu yana, oran farklı popülasyonlar arasında ortalama %10'luk bir insidansa sahiptir (9). Yapılan çalışmalarda;

- ARDS olan hastalar için düşük tidal hacimli ventilasyonla ilgili iki randomize kontrollü çalışmada, tüm çalışma gruplarında barotravma oranı yaklaşık %10'du (9, 10).
- 5183 mekanik ventilasyon uygulanan hastanın çok merkezli prospektif bir kohort çalışmasında, pulmoner barotravma insidansı %3'tü (11). İnsidans mekanik ventilasyon nedenine göre değişiyordu: KOAH (%3), astım (%6); kronik ILD (%10), ARDS (%7) ve pnömoni (%4).
- ARDS'li hastalardan (2270 hasta) oluşan 14 çalışmanın bir başka meta-analizinde, barotravma insidansı %0 ila 49 arasında değişti, ancak analize dahil edilen bir prospektif kohortta %12'di (3).

Patogenez ve risk faktörleri: Barotravma, yüksek basınçların neden olduğu travmayı ifade ederken; volütravma, mekanik ventilasyon sırasında akciğerin aşırı gerilmesinin neden olduğu yaralanmayı ifade eder. Bu kavramlar birbiriyle ilişkilidir (12). Barotravma ile ilişkili olası mekanizmalar ve etiyolojiler Tablo 1'de listelenmiştir (13). Mekanizmalar, alveollerin kendiliğinden yırtılmasını ve doğrudan yaralanmayı içerir.

Tablo 1. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda olası barotravma mekanizmaları (13)

Spontan alveolar rüptür
Ventilatör yönetimi ile ilgili - Aşırı tidal hacim, yüksek plato basıncı ve/veya PEEP nedeniyle alveolar aşırı gerilme
Birincil hastalık nedenli (örneğin, ARDS, astım, ILD, KOAH, nekrotizan pnömoni)
Yanlışlıkla alveoler aşırı gerilme - Sağ ana bronş entübasyonu, şiddetli santral hava yolu obstrüksiyonu, pnömonektomi - Manuel havalandırma (balon-maske valf havalandırması)
Doğrudan yaralanma
Travma (delici, künt)
Resüsitasyon (ağızdan ağza, manuel ventilasyon)
Entübasyon girişimleri sırasında hava yolu yırtılması veya perforasyonu
Biyopsi veya cerrahi
Merkezi hat yerleşimi
Torasentez
Başarısız göğüs tüpü yerleştirme
Transbronşiyal biyopsi veya bronşiyal fırçalama

Barotravma riskini artıran ventilatör basınçları:

- Yüksek plato basıncı – Plato basıncı (Pplat), küçük hava yollarına ve alveollere uygulanan basıncı temsil eder. Barotravmanın meydana geldiği eşik bir Pplat değeri yoktur, ancak Pplat ne kadar yüksekse barotravma riski de o kadar fazladır. Literatürde, yapılan 14 klinik çalışmanın (2270 ARDS hastası) meta-analizi, pulmoner barotravma ile Pplat >35 cm-H_2O

veya statik uyum <30mL cm-H_2O arasında güçlü bir ilişki olduğu göstermiştir (3). Tersine, Pplat ne kadar düşükse, barotravma riski o kadar düşüktür (14).

Pplat rutin olarak mekanik ventilatörlerde ölçülmez. Pplat'ı belirlemek için, klinisyen ventile edilen hastaya bir inspiratuar nefes tutma (genellikle 0,5 ila 1 saniye) uygulamalı ve nefes tutma sırasında hava yolu basıncını ölçmelidir.

- Yüksek tepe basıncı – Pplat'a benzer şekilde, barotravmanın meydana geldiği tepe basıncı (Ppeak; tepe inspiratuar basıncı [PIP] olarak da bilinir) için mutlak bir eşik yoktur ve genel olarak ne kadar düşükse o kadar iyidir (15).

  Ppeak çoğu ventilatörde rutin olarak görüntülenir ve her solunum döngüsü sırasında ölçülen en yüksek hava yolu basıncıdır. İnspiratuar akış direncinin üstesinden gelmek için gereken toplam basıncı, akciğer ve göğüs duvarının elastik geri tepmesini ve her nefesin başlangıcında var olan alveolar basıncı temsil eder. Bu nedenle, Ppeak kısmen Pplat tarafından belirlenir, öyle ki Ppeak >35 cm-H_2O olduğunda hastalar alveolar aşırı gerilme ve dolayısıyla barotravma riski altındadır (15). Ppeak, Pplat'tan daha yüksektir ve iki değer arasındaki fark hava yolu direnci ile ilgilidir. Daha büyük farklar, daha fazla hava yolu direncini gösterir (örneğin, astım alevlenmesi) (16).

  Barotravmanın bir öngörücüsü olarak Ppeak'in değerine ilişkin çelişkili veriler, Ppeak'in pulmoner barotravma öngördürücü olarak Pplat'ından daha az güvenilir olduğunu düşündürmektedir (17). Birkaç çalışma, Ppeak'in çeşitli etiyolojilere bağlı olarak mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pulmoner barotravmayı öngörmediğini bulmuştur (6). Buna karşılık, başka bir çalışma tepe hava yolu basınçları 50 cm-H_2O'dan düşük olan hastalarda pulmoner barotravmanın meydana gelmediğini bulmuştur (18).

- Yüksek seviyelerde PEEP – Geçmişte, çoğu uzman, ARDS'de yüksek PEEP seviyelerini barotravma için potansiyel bir risk faktörü olarak değerlendirmiştir. Bununla birlikte, birçok çalışma, yüksek düzeyde PEEP veya rekrutman manevraları kullanan açık akciğer ventilasyon stratejilerinin (yani, hedef Pplat ≤30 cm-H_2O olan düşük tidal hacim) barotravma riskini artırmadığını bildirmiştir (19).

- Diğer — Ventilasyon modunun (yani, basınç-hacim kontrollü ventilasyon); basınç (örn, Pplat ≤30 cm H2O) ve hacim sınırlı yaklaşımlar kullanıldığında (örn, tidal hacim 6 mL/kg ideal vücut ağırlığı) barotravmaya neden olmadığı görülmektedir (20).

  Tanı, değerlendirme ve yönetim: Barotravmanın yaygın belirtileri arasında; pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperitoneum, subkutan amfizem veya bunların kombinasyonları bulunur. Daha az görülen belirtiler arasında pnömoperikardiyum, bronkoplevral fistül, tansiyon pnömotoraks, subplevral hava kisti ve hava embolisi yer alır (21). Belirti ve semptomlar; rutin göğüs radyografisinde asemptomatik veya atipik bir bulgudan takipne, taşikardi, akut solunum sıkıntısı ve derin hipoksemiye ve nadiren hemodinamik kollaps, obstrüktif şok veya ölüme kadar değişir (22). Ayrıca, ventilatör verilerinde asenkroni, tepe ve plato basınçlarında akut bir yükselme ve/veya ekspire edilen tidal hacimde akut bir azalmayla da ortaya çıkarabilir.

  Pulmoner barotravma tipik olarak radyografik olarak teşhis edilir. Tanı için kritik olan, özellikle risk altında olanlarda (örneğin, yüksek Pplat ve ARDS hastaları) yüksek şüphedir, günlük fizik muayene, ventilatör ve göğüs radyografisi verilerinin gözetimi erken tanı için önemlidir. Göğüs radyografisi, pnömotoraks, pnömomediastinum, subkutan amfizem ve pnömatosel, subplevral hava koleksiyonları ve pulmoner interstisyel amfizem (PIE) gibi pulmoner barotravmanın diğer daha az yaygın belirtilerinin varlığını belirleyebilir. Göğüs röntgeni çekilmiş ancak değerlendirme için yetersizse, göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilebilir (22).

  Yönetim ilkeleri, eş zamanlı olarak şunları gerçekleştirmeyi içerir (23):

- Barotravmanın spesifik sonucunun yönetimi (pnömotoraks, pnömomediasten, pnömoperitonyum, deri altı amfizem, PIE, pnömoperikardiyum, hava embolisi)
- Ventilatör yönetimi (Tidal hacmi ve PEEP'i düşürerek ve sedasyonu artırarak -nöromüsküler blokaj dahil- plato basıncını düşürmek)
- Altta yatan tıbbi durumun yönetimi (Astım, KOAH, ARDS)

Herhangi bir tipte pulmoner barotravma tespit edildiğinde, izlenecek mekanik ventilatör stratejileri Tablo 2'de özetlenmiştir (23).

Tablo 2. Barotravma ve alveoloplevral fistül kaynaklı hava sızıntısı olan hastada ventilatör yönetimi için stratejiler

●	Kabul edilebilir alveolar ventilasyona izin veren en düşük mekanik solunum frekansını kullanarak hem ortalama hava yolu basıncını hem de pozitif basınçlı solunum frekansını azalt: - Mümkünse hastayı tamamen ayır - Kısmi ventilasyon desteğini (ör. Düşük frekanslı senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) veya basınç desteği), toplam ventilasyon desteğine (ör., asist kontrol, yüksek hızlı SIMV veya basınç kontrollü ventilasyon) tercih et - Solunum alkalozundan kaçın veya düzelt (dakika ventilasyonunu en aza indir) - İzin verilen hiperkapniyi kullan (dakika ventilasyonu azalt ve arteriyel PCO_2'nin yükselmesine izin ver)
●	Etkili (ekspiryum) tidal hacmi 5 ila 8 mL/kg ile sınırla
●	İnspirasyon süresini ve dolayısıyla ortalama hava yolu basıncını en aza indir: - İnspirasyon-ekspirasyon oranını düşük tut (örn., 0.33) - Yüksek inspiratuar akış hızı kullan (örn. 70 ila 100 L/dak) - İnspirasyon sonu duraklama ve ters oranlı ventilasyondan kaçın - Tek kullanımlık olmayan (düşük sıkıştırılabilir hacimli) ventilatör devresi kullan
●	PEEP'i en aza indir (hem PEEP, hem oto-PEEP)
●	Akciğer genişlemesini koruyan en küçük göğüs tüpü aspirasyonunu kullan
●	Spontan hareketler sızıntıyı şiddetlendirirse, hastayı ağır şekilde sedasyona tabi tut (olağandışı durumlarda nöromüsküler blokaj da gerekli olabilir)
●	Pozisyon farklılıklarını keşfet ve sızıntıyı artıran hasta pozisyonlarından kaçın
●	Bronkospazm ve ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonunun diğer nedenlerini tedavi et
●	Yalnızca hava kaçağı klinik olarak hastanın durumunu kötüleştiriyorsa (örneğin, solunumsal asidoz ile ilişkili inatçı hipotansiyon veya aritmiler), özel veya geleneksel olmayan önlemleri düşün (örneğin, bağımsız akciğer ventilasyonu, yüksek frekanslı jet ventilasyon, göğüs tüplerine PEEP, vb.)
●	Mekanik ventilasyonu mümkün olan en kısa sürede kesmek amacıyla altta yatan solunum yetmezliği nedenini tedavi et

Tek bir strateji barotravmayı önlemese de, tipik olarak plato basıncını sınırlama (Pplat ≤30 cm-H_2O) (10, 14) ve düşük tidal hacimli ventilasyon (6 ila 8 mL/kg ideal vücut ağırlığı) (10) akciğer koruyucu ventilatör yaklaşımında kullanılır. Altta yatan predispozan durum çözülene ve hasta mekanik ventilasyondan

ayrılana kadar barotravma riski ortadan kaldırılmaz. Düşük tidal hacimli ventilasyon yaklaşımı yani akciğer koruyucu ventilasyon ayarları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Akciğer koruyucu ventilasyon ayarları (10)

İlk ventilatör ayarları	
Tahmini vücut ağırlığını (PBW) hesapla	
erkek =	50 + 2.3 [yükseklik (inç) - 60] **VEYA**
	50 + 0.91 [yükseklik (cm) - 152.4]
kadın =	45,5 + 2,3 [yükseklik (inç) - 60] **VEYA**
	45,5 + 0,91 [yükseklik (cm) - 152,4]
Modu volüm asist kontrole (VAC) ayarla - İlk tidal hacmini 6 mL/kg PBW'ye ayarla	
Başlangıç ventilatör hızını temel dakika ventilasyonuna uyacak şekilde ≤35 nefes/dk olarak ayarla	
Sonraki tidal hacim ayarları	
Plato basınç hedefi: Pplat ≤30 cm-H_2O	
En az dört saatte bir ve PEEP veya tidal hacimdeki her değişiklikten sonra 0,5 saniyelik inspiratuar duraklama ile inspiratuar plato basıncını kontrol et - Pplat >30 cm-H_2O ise, 1 mL/kg PBW olacak şekilde tidal hacmi 5'e veya gerekirse 4 mL/kg PBW'ye düşür - Pplat <25 cm-H_2O ve tidal hacim <6 mL/kg ise, Pplat >25 cm-H_2O veya tidal hacim = 6 mL/kg olana kadar tidal hacmi 1 mL/kg PBW arttır - oto-PEEP veya şiddetli dispne oluşursa, Pplat ≤30 cm-H_2O kalırsa tidal hacim 7 veya 8 mL/kg PBW'ye kadar yükseltilebilir.	
Arteriyel oksijenasyon ve PEEP	
Oksijenasyon hedefi: PaO_2 = 55-80 mm-Hg veya SpO_2 = %88-95	
Oksijenasyon hedefine ulaşmak için aşağıdaki FiO_2/PEEP kombinasyonları kullanılır:	

FiO_2	0,3	0,4	0,5	0.6	0.7	0,8	0.9	1.0
PEEP	5	5 - 8	8 - 10	10	10 - 14	14	14 - 18	18 - 24

PEEP, belirli bir FiO_2 için minimum değerden başlayarak uygulanmalıdır.

PaO_2: arteriyel oksijen parsiyel basıncı; SpO_2: oksihemoglobin doygunluğu; FiO_2: inspire edilen oksijenin fraksiyonu.

Tedaviler başlatıldıktan sonra, gerekirse daha fazla ventilatör ayarlaması yapılabilmesi için hastalardan bir saat içinde arteriyel kan gazı alınmalıdır. Tüm hastalar rutin klinik muayene ve yaşamsal belirtilerin, ventilatör ayarlarının ve radyografi verilerinin düzenli olarak değerlendirilmesi ile yakından izlenmelidir (10).

Prognoz: Mekanik ventilasyon sırasında pulmoner barotravma, artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (11, 18). 20 ülkedeki 361 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) gerçekleştirilen prospektif bir kohort çalışmasında, 12 saatten fazla mekanik olarak ventile edilen 5183 hastanın %2,9'unda barotravma saptandı. Barotravma gelişen hastalarda mortalitede %51'e karşılık %39'luk bir artış görüldü (11).

1.2. Ventilatör Kaynaklı Akciğer Hasarı (VILI)

Tanım: Mekanik ventilasyonla yaralanma kavramı, John Fothergill'in bir hastanın ağızdan ağza solunum yoluyla başarılı bir şekilde resüsitasyonundan sonra, ağızdan ağza ventilasyonun resüsitasyonda makine körüğünden daha iyi bir seçenek olabileceği görüşünü dile getirdiği 1744 yılına dayanmaktadır (24). 1952 çocuk felci salgını sırasında araştırmacılar, mekanik ventilasyonun neden olduğu yapısal akciğer hasarlarını belgelemiştir (25). 1967'de 'solunum akciğeri' terimi, mekanik ventilasyon uygulanan ve akciğerlerinde yaygın alveolar infiltratlar ve hiyalin membran oluşumu gösteren hastaların ölüm sonrası akciğer patolojisini tanımlamak için kullanılmıştır (26). Ventilatör kaynaklı akciğer hasarı için daha fazla doğrulayıcı kanıt, ARDS hastalarında düşük tidal hacimli ventilasyonun yüksek tidal hacimli ventilasyondan üstün olduğunun kanıtlandığı dönüm noktası ARDS Nett çalışmasından gelmektedir (10).

Burada birkaç farklı kavramı açıklamak gerekir:

- Ventilatör kaynaklı akciğer hasarı (VILI), tedavi sırasında mekanik ventilasyonun neden olduğu veya mekanik ventilasyonun alevlendirdiği hava yollarını ve parankimi etkileyen akut akciğer hasarıdır (14).
- Ventilatörle ilişkili akciğer hasarı (VALI), klinikte bir hastada gelişen akciğer hasarının solunum düzeninden mi yoksa hastanın altta yatan akciğer durumunun kötüleşmesinden mi kaynaklandığını belirlemek zordur. Bu nedenle, akciğer hasarı ile mekanik ventilatör arasında nedensel bir ilişki kanıtlanamıyorsa, VALI terimi kullanılır (14).

- Kendinden kaynaklı akciğer hasarı (SILI), spontan solunum çabalarına bağlı oluşturulan aşırı tidal hacmin neden olduğu akciğer hasarıdır (27).

  Epidemiyoloji: VILI belirtileri ARDS'den neredeyse ayırt edilemez olduğundan, gerçek insidans bilinmemektedir. ARDS'li hastalar, akciğer zaten yaralanmış olduğundan daha fazla akciğer hasarı riski altındadır. ARDS dışı nedenlerle entübe edilen 332 mekanik ventilatörlü hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, ilk beş gün içinde hastaların %24'ünde ventilatör kaynaklı akciğer hasarı gözlemlendi (28).

  Patogenez ve risk faktörleri: Alveolar aşırı gerilme, atelektravma ve biyotravma mekanik ventilasyon sırasında VILI'nin başlıca mekanizmalarıdır, ancak her bir mekanizmanın göreceli önemi bilinmemektedir (29). Alveolar hasar, yüksek alveoler geçirgenlik, interstisyel ve alveolar ödem, alveolar kanama, hiyalin membranlar, fonksiyonel sürfaktan kaybı ve alveolar kollaps ile sonuçlanır (ARDS'de gözlenenlere benzer bulgular) (14).

  Başlıca mekanizmalar:

- Alveolar aşırı gerilme (volütravma) — Volütrauma, akciğer ünitelerinin artmış transpulmoner basınç ile aşırı gerilmesinden kaynaklanan akciğer hasarını temsil eder (30). Hayvan çalışmaları, kendi başına yüksek hava yolu basıncından ziyade yüksek tidal hacimlerin akciğer hasarına neden olduğunu göstermiştir (31). ARDS dışındaki nedenlerle entübe edilen hastalarda, yüksek tidal hacimlerden kaynaklanan aşırı distansiyonun da VILI riskini arttırdığı gösterilmiştir (28).

  Alveolar aşırı gerilme için büyük tidal hacimler her zaman gerekli değildir. Heterojen konsolidasyon veya atelektazi olduğunda (örneğin, ARDS'li hasta), açık alveollere her nefeste orantısız bir hacim iletilir. Bu, vücut ağırlığına dayalı geleneksel tidal hacimlerin verilmesine rağmen bölgesel alveolar aşırı gerilmeye ve VILI'ye neden olabilir (32). Benzer bir süreç, şiddetli fibrozis gibi akciğer kompliansı azaldığında veya tek akciğer ventilasyonu sırasında bir tidal nefesin iki akciğer yerine yalnızca bir akciğere dağıtıldığı durumlarda da söz konusudur (32).

- Atelektotravma — Hayvan modelleri, siklik alveolar genişlemenin (inspirasyon sırasında) ve kapanmanın (ekspirasyon sırasında) yakındaki alveoller ve hava yollarında hasara neden olan kesme kuvvetleri

oluşturduğunu göstermiştir (33). Spesifik olarak, atelektatik olmayan alveoller, solunum sırasında açılan ve kapanan komşu atelektatik alveollerin zararlı etkisine maruz kalırlar. Bu süreç, döngüsel atelektazi veya atelektotravma olarak adlandırılır. Sürfaktan tükenmesi veya işlev bozukluğu atelektotravma gelişmesinde rol oynayabilir (34).

- Biyotravma (inflamasyon) — Biyotravma, ventilatör tarafından indüklenen yaralanmış akciğer içindeki hücrelerden inflamatuar mediatörlerin salınımı ile karakterize edilir (35). Hayvanlarda, hem alveolar aşırı gerilmenin hem de atelektotravmanın, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, interlökin (IL)-6, IL-8, matris metalloproteinaz-9 ve nükleer faktör kappa (NF-$_k$B) dahil olmak üzere inflamatuar mediatörlerde (nötrofiller, makrofajlar ve alveolar epitel hücreleri) bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (35). Düşük tidal hacimli ventilasyon stratejileri ile, lavaj ve serum sitokinlerinde eşzamanlı bir azalma, mortalite üzerine yarar bildirilmektedir (10). Başka bir çalışma, serum sitokin seviyelerindeki değişikliklerin ventilasyon stratejisindeki değişikliğin ardından bir saat içinde meydana gelebileceğini göstermiştir, bu da kısa süreli zararlı ventilasyonun bile hasara neden olabileceğini düşündürmektedir (36). Kesin mekanizmalar net olmasa da, zararlı solunum stratejilerinin pulmoner fibroz gelişimine (hayvanlarda) ve çoklu organ yetmezliğinin gelişmesine (insanlarda) yol açabileceğine dair kanıtlar vardır (37, 38). Bununla birlikte, belirli durumlarda kortikosteroidler değerli olabilse de, ARDS/VILI'de inflamasyonu hedefleyen stratejilerin çoğu başarılı olmamıştır (35).

VILI için risk faktörleri arasında; yüksek tidal hacimler (tahmini vücut ağırlığının kg'ı başına >6 mL), kan ürünü transfüzyonları, asidemi (pH < 7.35) ve restriktif akciğer hastalıkları bulunur (28). Genetik varyasyonların, hastaları akciğer hasarı için yüksek risk altına soktuğu düşünülmektedir, ancak hiçbiri şu anda belirteç veya terapötik hedef olarak kullanılmamaktadır (39).

Tanı, değerlendirme ve yönetim: VILI olan hastaların klinik sunumu ve tanısal değerlendirmesi, progresif ARDS hastalarına benzerdir; en büyük fark, özelliklerin mekanik ventilasyon sırasında gelişmesidir. Mekanik ventilasyondayken, hastalar tipik olarak kötüleşen hipoksemi geliştirir veya aynı arteriyel oksijen basıncını veya arteriyel oksihemoglobin satürasyonunu korumak için daha büyük bir solunan oksijen fraksiyonuna ihtiyaç duyar. Hastalar daha taşipneik ve taşikardik hale gelir. Göğüs

radyografisi tipik olarak herhangi bir şiddette yeni veya artmış bilateral interstisyel veya alveolar opasiteler gösterir. Göğüs BT'si heterojen konsolidasyon ve atelektazinin yanı sıra aşırı gerilmiş akciğeri temsil eden fokal hiperlüsen alanları gösterir (40).

VILI, yukarıda açıklanan klinik özelliklere ve mekanik olarak ventile edilen hastalarda solunum bozukluğu ve/veya ARDS'nin alternatif nedenlerinin dışlanmasına dayanan bir klinik tanıdır. Yeni pulmoner enfeksiyon ve pulmoner ödem, dışlanması gereken en yaygın etiyolojilerdir. Ancak kritik hastalık veya mekanik ventilasyon sonucu ortaya çıkan ek etiyolojilerin de dikkate alınması gerekir; bunlar sepsis, aspirasyon, barotravma, oto-PEEP, ilaç veya transfüzyon reaksiyonları, venöz, yağ, hava veya amniyotik sıvı embolisi, karın içi şişkinlik, endotrakeal tüpün yer değiştirmesi, lober kollaps, plevral efüzyon ve akut koroner sendromları içerir (40).

VILI genellikle iatrojenik bir hastalıktır; ventile edilen hastalarda önlenmesi önemlidir. VILI-VALI'dan şüphelenilen hastalar için yönetim stratejisi (41);

- Birinci basamak strateji: Ventilatör ayarlarını, daha fazla akciğer hasarını önlemek için ARDS olan hastalarda kullanılan akciğer koruyucu ventilasyonu (Tablo 3) takip edecek şekilde ayarlamak.
- İkinci basamak stratejiler: Birinci basamak stratejileri başarısız olduğunda uygulanır.
    - Yüksek PEEP
    - Nöromüsküler blokerler (sedasyonun yetersiz olduğu durumlarda)
    - Prone pozisyon
    - Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)

Prognoz: Ventilatöre bağlı akciğer hasarı olan hastalarda artan morbidite ve mortalite potansiyeli vardır. Biyotravmaya ikincil çoklu organ yetmezliği mortaliteye önemli bir katkıda bulunabilir, ancak daha yüksek tidal hacimlerin de mortaliteyi arttırdığı kanıtlanmıştır (28). Kapsamlı bir şekilde hasarlanmış akciğerleri olan hayatta kalan bireylerde uzun süreli solunum yetmezliği, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ve kor-pulmonale için teorik bir potansiyel vardır (40).

1.3. Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VIP)

Tanım: Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), en az 48 saat süreyle invaziv mekanik ventilasyona maruz kalan hastalarda pulmoner parankim enfeksiyonu ile tanımlanır ve hastane kökenli pnömoninin (HAP) bir parçasıdır. VIP, invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda en yaygın enfeksiyonlardan biri olmaya devam etmektedir (42).

Epidemiyoloji ve risk faktörleri: VIP'in ülkeye, YBÜ tipine ve VIP'i tanımlamak için kullanılan kriterlere bağlı olarak büyük farklılıklarla, 2 günden fazla invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %5-40'ını etkilediği bildirilmektedir (43). VIP riski mekanik ventilasyonun 5-9. günleri arasında pik yapar, oysa kümülatif insidans toplam mekanik ventilasyon süresi ile yakından ilişkilidir (44).

VIP için en önemli risk faktörü, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların komorbiditeleri ve hastalık şiddeti dahil olmak üzere altta yatan tıbbi durumlarıdır. Ventilasyon uygulanan hastalarda yaş özellikle pnömoni riski ile ilişkili görünmemektedir. Bir Avrupa kohort çalışmasının ikincil analizi , orta yaşlı (45-64 yaş) hastalarda 1000 ventilasyon günü başına 13,7 VIP, yaşlı hastalarda (65-74 yaş) 16.6 ve çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) 13.0 VIP bildirmiştir. Buna karşılık, erkek cinsiyet genellikle VIP için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (45).

Tanı ve değerlendirme: VIP tanısı geleneksel olarak şu üç kriterin birlikte bulunmasıyla tanımlanır: klinik şüphe, yeni veya ilerleyici ve kalıcı radyografik infiltrasyon ve alt solunum yolu örneklerinden alınan pozitif mikrobiyolojik kültürler (42). Skorlar tanısal doğruluğu artırmaya yardımcı olmak için önerilmiştir, en çok kullanılanı Pugin ve ark. tarafından geliştirilen Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)'dir. Bu skorun orijinal tanımı 6 değişkene dayanmaktadır (sıcaklık, lökosit değeri, trakeal sekresyon görünümü, oksijenasyon, radyografik infiltratlar ve gram boyama ile trakeal aspiratların yarı kantitatif kültürleri) ve skoru 6'nın üzerinde olan hastalar VIP açısından risk altındadır (46). Bir randomize çalışma, antibiyotiklerin ne zaman durdurulacağını belirlemek için CPIS'in kullanılmasının, sabit süreli antibiyotiklerden oluşan bir klinik stratejiye kıyasla daha az antibiyotik tüketimine yol açtığını bulmuştur. Bununla birlikte, antibiyotiklerin ne zaman başlayacağını belirlemek için CPIS'in kullanılması, özellikle kültür için alt solunum yolu örneklerinin elde edilmesiyle karşılaştırıldığında, düşük özgüllüğü nedeniyle gereksiz antibiyotik kullanımı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, son kılavuzlar VIP tanısı koymak için CPIS'i önermemektedir (47).

VIP'i teşhis etmek için yeterince doğru olan tek bir klinik kriter, biyobelirteç veya skor yoktur. Bu nedenle, yeni veya ilerleyici pulmoner infiltratlar olsun veya olmasın, ≥48 saat mekanik olarak ventile edilen hastalarda potansiyel olarak enfeksiyona atfedilebilecek yeni solunumsal bozulma belirtileri (örneğin, ateş, pürülan balgam, lökositoz, kötüleşen oksijenasyon, açıklanamayan hipotansiyon veya artan vazopressör gereksinimleri) olduğunda VIP düşünülmelidir. VIP'den şüphelenildiğinde, tanısal çalışmanın ikinci adımı mikrobiyolojik örnekleme yapmaktır (42). Genellikle iki ila üç gün süren kültür sonuçları tamamlanana kadar VIP doğrulanamaz veya hariç tutulamaz; bu nedenle tanı retrospektiftir ve bu süre zarfında ampirik tedavi devam etmektedir.

VIP'li hastalarda izole edilen yaygın patojenler; *Staphylococcus aureus* , *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer gram-negatif basillerdir. 'Clinical Trials Transformation Initiative', 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri hastanelerinde prospektif bir çalışma gerçekleştirdi: Mikrobiyolojik testler, YBÜ ortamında HAP ve VIP için çalışma kriterlerini karşılayan 539 hastanın 479'unda (%89) toplandı ve kaydedildi. 479 örneğin 308'inde (%64) en az bir kaynaktan bakteriyel bir patojen tespit edildi. *Staphylococcus aureus* (hastaların %22'si) ve *Pseudomonas aeruginosa* (hastaların %11'i) ayrı ayrı en sık izole edilen bakteriyel patojenlerdi ve hastaların %25'inde *Enterobacter* tespit edildi(48).

Önleme ve yönetim: VIP'i önlemedeki mevcut bilgiler Tablo 4'de özetlenmiştir (49).

Tablo 4. VIP önleme hakkında mevcut bilgiler (49)

Müdehale	**VIP oranları üzerinde olası etki**	**Yorumlar**
Yatak başını yükseltme	Oranları düşürebilir	Üzerinde yeterince çalışılmamış, az sayıda ve çelişkili randomize çalışmalar
Konik ve ya ultra ince poliüretan endotrakeal tüp kafı kullanma	Etkisiz	In vivo çalışmalar, bu tasarımların teorik avantajlarına rağmen sürekli olarak yüksek subklinik aspirasyon oranlarını göstermekte
Otomatik endotrakeal tüp kaf basıncı izleme	Oranları düşürebilir	İncelendi, daha fazla değerlendirmeyi hak ediyor
Subglottik salgı drenajı	Oranları düşürebilir	Kapsamlı olarak çalışılmış ancak daha düşük VIP oranlarına rağmen mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, ventilatörle ilişkili olaylar veya mortalite üzerinde hiçbir etkisi yoktur.
Klorheksidin ile ağız bakımı	Belirsiz	Kapsamlı bir şekilde çalışıldı. Açık etiketli çalışmaların meta-analizi, daha düşük VIP oranları önermektedir, ancak çift-kör çalışmaların meta-analizi hiçbir etki bulamamıştır. Ölüm oranlarını artırabilir. Tercihen steril su ile ağız bakımı
Seçici oral ve sindirim sistemi dekontaminasyonu	Muhtemelen VIP oranlarını düşürür	Kapsamlı bir şekilde çalışıldı. Hollanda araştırmalarında daha az net antibiyotik kullanımı ve daha düşük ölüm oranları.
Probiyotik kullanımı	Belirsiz	Birçok çalışma, ancak çoğu sınırlı kalitede, karışık sonuçlar.
Stres ülseri profilaksisi verilmesi	VIP oranlarını artırabilir	Gözlemsel çalışmalar ve bazı meta-analizler daha yüksek VIP oranları önermektedir ancak yakın zamanda yapılan büyük bir randomize çalışma hiçbir etki bulamadı
Entübasyona alternatif olarak yüksek akışlı oksijen veya invaziv olmayan ventilasyon, hafifletici sedasyon, erken ekstübasyon ve invaziv ventilasyona maruz kalmayı en aza indirmeye odaklanan önleme uygulamaları	Muhtemelen daha düşük VIP oranları	Daha düşük ölüm oranları ile ilişkili olabilir. Çoğu, az sedasyon ve erken ekstübasyonu teşvik etmekten yarar sağlar.

Tedavi: İntravenöz antimikrobiyal tedavi, VIP tedavisinin temel taşıdır. VIP tedavisi iki aşamalı bir süreçtir (42):

- İlk basamak ampirik tedavi: Ampirik tedavi prosedürleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. VIP'de önerilen ampirik antimikrobiyal tedavi (42)

Durum	Terapötik sınıf	Ajan
Erken VIP (< 5 gün), MDR bakteri risk faktörü olmadan*	Antipsödomonal olmayan β-laktam	Amoksisilin/klavulanik asit **VE YA** Üçüncü kuşak sefalosporin
Geç VIP (≥ 5 gün), **VE YA** MDR bakterileri için risk faktörleri	*Pseudomonas aeruginosa'ya* karşı aktif β-laktam **VE** Beta-laktam olmayan antipsödomonal ajan	Sefepim 2 g (3x1) **VE YA** Seftazidim 2 g (3x1) **VE YA** Piperasilin-tazobaktam 4 g (4x1) **VE YA** Meropenem 2 g (3x1) + Amikasin 25 mg/kg/gün **VE YA** Siprofloksasin 1200 mg/gün
Birimde bilinen MRSA kolonizasyonu veya yüksek (> %20) MRSA prevalansı	Ajan MRSA'ya karşı aktif	Vankomisin 30–45 mg/kg/gün **VE YA** Linezolid 600 mg (2x1)
Yalnızca yeni beta-laktam ajanlara duyarlı karbapenem dirençli Enterobacteriaceae veya Pseudomonas aeruginosa ile bilinen kolonizasyon	Yeni β-laktam ajanı	Seftolozan–tazobaktam 3 g (3x1) **VE YA** Seftazidim–avibaktam 2.5 g (3x1) **VE YA** Meropenem–vaborbaktam 4 g (3x1) **VE YA** İmipenem–relebaktam 1.5 g (4x1)

**MDR risk faktörleri: önceki 90 gün içinde antibiyotik tedavisi, hastanede kalış > 5 gün, VIP başlangıcında septik şok, VIP başlangıcından önce akut solunum sıkıntısı sendromu, VIP başlangıcından önce akut renal replasman tedavisi, MDR patojeni ile önceki kolonizasyon yer alır.*

VIP: Ventilatörle ilişkili pnömoni, MDR: çoklu ilaca dirençli, MRSA: metisiline dirençli Staphylococcus aureus

- İkinci basamak, klinisyenlerin aşırı antibiyotik kullanımından kaçınmaya çalışması gereken kesin tedavidir. Herhangi bir patojen bulunmazsa antibiyotikler durdurulmalıdır. Bakteriyolojik olarak kanıtlanmış VIP'li hastalarda, kültür sonuçları ve duyarlılık testleri mevcut olduğunda antibiyotikler daraltılmalıdır (50).

Tedavi süresi; hem Avrupa hem de ABD kılavuzları, fermente olmayan gram negatif basiller ile enfekte olanlar da dahil olmak üzere çoğu hastada VIP için antimikrobiyal tedavi süresinin 7 günü geçmemesi gerektiğini önermektedir (47). Daha uzun kür, bağışıklığı baskılanmış hastalar için uygun olabilir ve ampiyem, akciğer apsesi veya nekrotizan pnömonisi olan hastalar için muhtemelen gereklidir (47).

Antibiyotiklerin nebulizasyonu son yıllarda artmıştır, ancak son iki randomize kontrollü çalışma, "geleneksel patojenler" nedeniyle VIP'li hastalarda nebulize antibiyotiklerin (tek başına veya fosfomisin ile birlikte) plaseboya üstünlüğünü göstermede başarısız oldu (51, 52). Bu nedenle nebulize antibiyotiklerin kullanımı, yalnızca kolistin veya aminoglikozitlere duyarlı XDR-Gram-negatif patojenlere karşı VIP'li hastalarla sınırlandırılmalıdır.

Ayrıca; Prokalsitonin, doğrulanmış VIP'li hastalarda antibiyotik tedavisini bırakma kararı verirken yararlı olabilir ve yararlı bir prognostik belirteçtir (53).

1.4. Oto-PEEP Gelişmesi

Tanım: oto-PEEP (intrinsik PEEP olarak da adlandırılır), ekspirasyonun sonunda eksik ekshalasyon nedeniyle pozitif hava yolu basıncı olduğunda oluşur. Başka bir deyişle, önceki nefesten gelen ekspiratuar hava akımı durmadan önce inspirasyon başlar (54).

Mekanizmalar: Pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastaların oto-PEEP geliştirmeye duyarlı olmasının çok sayıda nedeni vardır (55):

- Yüksek dakika hacmi – Büyük tidal hacimler (hastanın fonksiyonel rezidüel kapasitesinden daha fazla), bir sonraki nefesten önce verilmesi gereken hacmi arttırır. Yüksek solunum hızları ekspirasyon süresini kısaltır. Her iki durumda da, bir sonraki nefes, son ekshalasyonun tamamlanmasından önce başlatılır. Yüksek dakika hacmi hasta faktörlerine (örn. ateş, enfeksiyon) veya ventilatör ayarlarına bağlı olabilir.
- Uzamış inspiratuar süre – Refrakter hipoksemili hastalarda oksijenasyonu iyileştirmek için inspiratuar sürenin uzatılması kullanılabilir. İnspirasyon süresi arttığında, ekspirasyon süresinde zorunlu bir azalma olur. Bu, eksik ekshalasyona ve oto-PEEP'e yol açabilir.
- Zamana bağlı eşitsizlik – Akciğer üniteleri heterojen olarak boş olan hastalar (örn. obstrüktif solunum yolu hastalığı olan hastalar), nispeten düşük dakika ventilasyonunda bile pozitif basınçlı ventilasyon sırasında oto-PEEP geliştirmeye özellikle duyarlıdır.

- Ekspiratuar akış direnci – Hava akışına direnç (örn. dar endotrakeal tüp, ventilatör tüpü), ekshalasyonu bozarak oto-PEEP'e neden olabilir.
- Ekspiratuar akış sınırlaması (örn., obstrüktif hava yolu hastalığı) ve değişen solunum sistemi kompliyansı (örn., ekspiratuar kas aktivitesi) benzer şekilde ekshalasyonu engelleyerek oto-PEEP'e neden olur.

Tanı, değerlendirme ve yönetim: oto-PEEP, ekspiratuar nefes tutma uygulanarak (genellikle 0,5 ila 1 saniye) ve ardından nefes tutmanın sonunda doğrudan hava yolu basıncı ölçülerek tanımlanabilir. Ventilatör dalga formları, oskültasyon ve/veya palpasyon ile de tanımlanabilir. 73 hastanın (503 gözlem) yer aldığı bir çalışmada, fizik muayene, oto-PEEP'i sırasıyla %95 ve %58'lik pozitif ve negatif prediktif değerlerle tanımlamıştır (56). Bu, fizik muayenenin oto-PEEP'i doğrulamak için yararlı olduğunu, ancak oto-PEEP'i hariç tutmak için yararlı olmadığını gösterir.

oto-PEEP, pozitif basınçlı ventilasyonun hemodinamik etkilerini şiddetlendirir, pulmoner barotravma riskini artırır ve hastanın ventilatör destekli nefesi tetiklemesini zorlaştırır. Ek olarak, oto-PEEP, ortalama alveoler basıncın ve statik akciğer kompliyansının yanlış tahmin edilmesine yol açabilir (57).

Önemli düzeyde oto-PEEP yönetimi (56):

- Ventilatör ayarlarını değiştir – Solunum hızını azalt ve / veya tidal hacmi azalt. En yararlı manevralar, ekspirasyon süresini artıranlardır: inspiratuar akış hızını artırmak, solunum hızını azaltmak veya her ikisi.
- Solunum talebini azalt – Karbonhidrat alımını, kaygıyı, ağrıyı veya ateşi (titremeyi) azaltarak solunum talebi azaltılabilir.
- Ekspiratuar akış direncini azalt – Aspirasyon, bronkodilatörlerin uygulanması ve geniş bir endotrakeal tüp kullanımı ile ekspiratuar akış direncinin azaltılması, oto-PEEP'i azaltabilir.
- oto-PEEP seviyesine kadar eksternal PEEP uygula

1.5. Diğer Pulmoner Komplikasyonlar

- Heterojen ventilasyon — Pozitif basınçlı ventilasyonun dağılımı hiçbir zaman tek tip değildir, çünkü ventilasyon miktarı akciğerler içinde bölgeden bölgeye değişen üç faktörün bir fonksiyonudur: alveolar komplians, hava yolu direnci ve bağımlılık (üst ve alt akciğer bölgeleri). Minimum hava yolu direncine sahip uyumlu, bağımlı olmayan bölgeler en iyi şekilde havalandırılacaktır. Buna karşılık, artan hava yolu direncine sahip katı,

bağımlı bölgeler en az havalandırılacaktır. Hem solunum yolu hastalığı hem de parankimal akciğer hastalığı olan hastalarda ventilasyonun heterojenliği görülür (10).

- Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu — Mekanik ventilasyon, ölü boşluk (perfüzyona göre fazla ventile edilen alanlar; V>Q) ve şantı (perfüzyona göre az ventile edilen alanlar; V<Q) etkileyerek V/Q uyumsuzluğu yaratır (10). Pozitif basınçlı ventilasyon, ventilasyonu arttırarak ölü boşluğu kötüleştirecek ancak şantı iyileştirecektir (10). Ölü boşluk, gaz değişiminde yer almayan akciğer içindeki yüzey alanını yansıtır. Anatomik ve alveolar ölü boşluğun toplamıdır. Alveolar ölü boşluk (fizyolojik ölü boşluk olarak da bilinir), yetersiz perfüzyon nedeniyle gaz değişiminde yer almayan alveollerden oluşur (yani, perfüzyona göre aşırı havalandırılmış). Pozitif basınçlı ventilasyon, perfüzyonda karşılık gelen bir artışa sahip olmayan alveollerde ventilasyonu artırarak alveolar ölü boşluğu artırma eğilimi gösterir, böylece V/Q uyumsuzluğunu ve hiperkapniyi kötüleştirir. Yetersiz alveoler ventilasyon nedeniyle gaz değişiminde yer almayan pulmoner parankimden kan akışının olduğu bir intraparankimal şant vardır. Solunum yetmezliği olan hastalarda, perfüze olmaya devam eden fokal atelektazi alanları (yani, perfüzyona göre az havalandırılan bölgeler) nedeniyle sıklıkla intraparankimal şant artar. Atelektaziyi pozitif basınçlı ventilasyonla tedavi etmek alveolar ventilasyonu iyileştirerek intraparankimal şantı azaltabilir, böylece V/Q eşleşmesini ve oksijenasyonu iyileştirebilir. Bu, özellikle PEEP eklenirse daha etkin görülür.
- Diyafram disfonksiyonu — Mekanik ventilasyonun kendisi, ventilatör kaynaklı diyafram disfonksiyonu (VIDD) olarak adlandırılan bir fenomen olan diyafram kası atrofisine neden olur. 22 hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, 18 saatten daha uzun süre pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastalardaki diyafragma kas liflerinin boyutu, üç saatten daha kısa süreyle pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastalardan alınanlarla karşılaştırılmıştır. Hem hızlı seğiren diyafragma kas liflerinin (1871'e karşı 3949 mikron^2) hem de yavaş seğiren diyafragma kas liflerinin (2025'e karşı 4725 mikron^2) ortalama kesit alanı, daha uzun süre pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastalarda önemli ölçüde daha küçüktü. Bu bulgular, mekanik ventilasyon sırasında diyafram kuvvetinin giderek azaldığını ve uzun vadeli (>24 saat) mekanik ventilasyonun, kısa vadeli (2-3 saat) mekanik ventilasyona kıyasla diyafram kası yaralanması, atrofi ve proteoliz ile ilişkili olduğunu buldu (58). Asist-kontrollü mekanik

ventilasyonun ilk 48 saatinde daha yüksek oranda kontrollü ventilasyon (>%25) alan hastalar, diyafram kalınlığında daha yüksek derecede daralma gösterdi (58). VIDD'ye oksidatif stres aracılık ediyor gibi görünmektedir. Uzun süreli mekanik ventilasyona bağlı gelişen diyafragma atrofisi; mekanikten ayırmada zorluk, YBÜ'de kalma süresinin uzaması ve daha yüksek komplikasyon riski ile ilişkilidir (58).

- Solunum kası atrofisi - Pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastalarda solunum kası atrofisi gelişebilir. Bir seride mekanik ventilasyonun ilk haftasında hastaların %22'sinde ekspiratuar kas güçsüzlüğü meydana geldi; herhangi bir spesifik klinik parametre ile ilişkili değildi ve diyafram kalınlığı ile korele değildi (59).
- Mukosiliyer motilite kaybı - Pozitif basınçlı ventilasyon, hava yollarındaki mukosiliyer motiliteyi bozabilir. 32 hastadan oluşan bir seride, mekanik ventilasyonun ilk üç günü boyunca teknesyum 99m etiketli albümin mikroküreleri kullanılarak bronşiyal mukus taşıma hızı ölçüldü. Bronşiyal mukus taşınması sıklıkla bozulmuştur ve sekresyonların tutulması ve pnömoni ile ilişkilendirilmiştir. Mukolitiklerin uygulanması yeterince çalışılmamıştır ve genel olarak rutin değildir (60). 24 saat içinde ekstübe edilmeleri beklenmeyen mekanik ventilasyon uygulanan 922 hastadan oluşan bir randomize çalışma da; salbutamol ile birlikte uygulanan mukolitik ve ya asetilsistein nebulizasyonu, ventilatörsüz günlerin sayısını, kalış süresini ve ya mortaliteyi azaltmadı, ancak daha fazla taşiaritmi ve ajitasyona neden oldu (61).

2. Sistemik Komplikasyonlar

2.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Pozitif basınçlı ventilasyon sıklıkla kalp debisini düşürür ve bu da hipotansiyona neden olabilir. Kalp debisindeki düşüşe katkıda bulunan mekanizmalar (62):

- Azalmış venöz dönüş – Venöz dönüşün miktarı, ekstratorasik sistemik damarlardan sağ atriyuma olan basınç gradyanı ile belirlenir. Pozitif basınçlı ventilasyon sırasında intratorasik ve sağ atriyal basınç artar, böylece venöz dönüş için gradyan azalır. Bu etki, oto-PEEP, uygulanan PEEP veya intravasküler hipovolemi ile belirginleşir.
- Azalmış sağ ventrikül çıkışı – Pozitif basınçlı ventilasyon sırasında alveolar genişleme, pulmoner vasküler yatağı sıkıştırır. Bu, pulmoner vasküler

direnci arttırır, böylece sağ ventrikül çıkışını azaltır. ARDS olan 21 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 30 cm-H_2O'luk bir Pplat elde etmek için PEEP'nin 5 cm-H_2O'dan titre edilmesi, kalp debisinde bir düşüş ve sağ ventrikül ard yükünde bir artış ile ilişkilendirildi (63). Bu etki, pasif bir bacak kaldırma manevrası yoluyla merkezi venöz kan hacmini artırarak hafifletildi.

- Azalmış sol ventrikül çıkışı – Artan pulmoner vasküler direnç, interventriküler septumu sola kaydırabilir, sol ventrikülün diyastolik dolumunu bozabilir ve sol ventrikül çıkışını azaltabilir.

Bu olumsuz etkilerin aksine, sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda pozitif basınçlı ventilasyon faydalı olabilir. Spesifik olarak, artan intratorasik basınç, hem venöz dönüşü hem de sol ventrikül ard yükünü azaltarak sol ventrikül performansını iyileştirebilir (62). Mekanik ventilasyonun kardiyovasküler sistem üzerindeki fizyolojik etkileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Mekanik ventilasyonun kardiyovasküler sistem üzerindeki fizyolojik etkileri

Sağ Ventrikül (RV)
- Sistemik venöz dönüşte ve RV ön yükte azalma - RV ard yükte artma - RV kontraktilitesinde bozulma (iskemik kalp hastalığında)
Sol Ventikül (LV)
- LV ön yükte azalma - Sistemik venöz dönüşte azalma - Pulmoner vasküler dirençte artma - LV ard yükte azalma - LV kontraktilitesinde bozulma - Ventiküller arası etkileşim ve buna bağlı ortaya çıkan negatif inotropi - PEEP uygulamasında koroner kan akımında değişiklik

Bu hemodinamik etkiler, göğüs kafesini çevreleyen yapılara iletilen pozitif hava yolu basıncının sonucudur. Bunun oluşma derecesi göğüs duvarı ve akciğer kompliyansına göre değişir. Hava yolu basıncının iletimi, düşük göğüs duvarı kompliyansı (örn., fibrotoraks) veya yüksek akciğer kompliyansı (örn.,

amfizem) olduğunda en fazladır; yüksek göğüs duvarı kompliyansı (örneğin, sternotomi) veya düşük akciğer kompliyansı (örneğin, ARDS, kalp yetmezliği) olduğunda en az olur (62). Pozitif basınçlı ventilasyonun hemodinamik ölçümler üzerindeki etkisi, en iyi pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) kullanılarak incelenmiştir, ancak santral venöz basınç (CVP) üzerinde benzer bir etkiye sahip gibi görünmektedir. PCWP, bir pulmoner arter kateteri (Swan-Ganz kateteri) ile ölçülür. Bir hasta pozitif basınçlı ventilasyon alırken, PCWP yapay olarak yükselir ve gerçek transmural dolum basıncını yansıtmaz (62).

2.2. Gastrointestinal Komplikasyonlar

48 saatten uzun süreli pozitif basınçlı ventilasyon, stres ülserasyonuna bağlı klinik olarak önemli gastrointestinal kanama için bir risk faktörüdür (64). Pozitif hava yolu basıncı (özellikle PEEP) ayrıca azalmış splanknik perfüzyonla ilişkilidir. Bu ilişkinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir, ancak azalmış kalp debisi ile ilişkili olabilir. Azalan splanknik perfüzyon, yüksek plazma aminotransferaz ve laktat dehidrojenaz seviyeleri olarak kendini gösterir (64).

Pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastalarda görülen diğer gastrointestinal komplikasyonlar arasında eroziv özofajit, diyare, akalküloz kolesistit ve hipomotilite yer alır (64). Bu komplikasyonların mekanik ventilasyona mı yoksa kritik hastalığa mı bağlı olduğu belirsizdir. Hipomotilite genellikle enteral beslenmeye karşı intolerans olarak kendini gösterir. Elektrolitik anormalliklerin düzeltilmesi ve gastrik motiliteyi olumsuz etkileyen ilaçlardan (örneğin afyonlar) kaçınılması gastrointestinal motiliteyi iyileştirebilir. Metilnaltrekson, opioid kaynaklı hipomotilite için aralıklı olarak kullanılmış olsa da, düzenli laksatiflere rutin olarak eklenmesinin hiçbir değeri olmadığı görülmektedir (65).

2.3. Renal Komplikasyonlar

Mekanik ventilasyon, akut böbrek yetmezliği gelişimi ile ilişkilidir (66). 29,269 kritik hastayı içeren ileriye dönük bir kohort çalışmasında, pozitif basınçlı ventilasyon, akut böbrek yetmezliği için bağımsız bir risk faktörüydü (67). Pozitif basınçlı ventilasyon sırasında böbrek hasarının mekanizması bilinmemektedir, ancak muhtemelen çok faktörlüdür. Hipotezler, inflamatuvar mediyatörlerin (örn., interlökin-6) salınımı yoluyla böbrek hasarını ve azalmış kalp debisi, artan sempatik tonus veya hümoral yolların aktivasyonu nedeniyle bozulmuş böbrek kan akışını içerir (66).

2.4. Nörolojik Komplikasyonlar

Pozitif basınçlı ventilasyon kafa içi basıncını (ICP) artırır. Bu muhtemelen, serebral venöz çıkışı bozan yüksek intratorasik basıncın sonucudur. Bir hayvan modelinde, mekanik ventilasyonun hipokampal nöronal apoptozu tetiklediği bulundu. Otopsi yapılan delirmiş hastalarda hipokampal değişiklikler sıklıkla görüldüğünden, bu bulgu, mekanik ventilasyon uygulanan kritik hastalarda benzer bir fenomen olasılığını artırmaktadır (68).

Pozitif basınçlı ventilasyon hastalarda düzensiz uykuya neden olabilir. YBÜ'deki hastalar arasında düzensiz uyku yaygındır. Bu, akut akciğer hasarı nedeniyle mekanik olarak ventile edilen 20 hastanın prospektif bir kohort çalışmasıyla gösterildi. 24 saatlik polisomnografiye göre hiçbir hastada normal uyku görülmedi (69).

Kritik hastalarda görülen düzensiz uykunun olası nedenleri olarak çevresel, hastalıkla ilgili ve tedaviyle ilgili faktörler öne sürülmüştür. Bu faktörler arasında çevresel faktörler en önemsizi olabilir. Bu, YBÜ'de mekanik olarak ventile edilen yedi hastayı ve altı sağlıklı deneği hem 24 saatlik polisomnografi hem de zamanla senkronize çevresel izleme kullanarak değerlendiren bir çalışma ile gösterildi. Hasta bakım faaliyetleri ve gürültü, uyarılmaların ve uyanmaların yüzde 30'undan azını oluşturuyordu (70).

Mekanik ventilasyon modu (özellikle basınç destekli ventilasyon) uyku kalitesini etkileyebilir. Uzmanlar, özellikle kronik solunum ve kalp yetmezliği olanlarda görülen santral apnede basınç destekli ventilasyonun neden olduğu hiperventilasyondan kaçınılmasını önermektedir. 'Society of Critical Care Medicine'ın kılavuzları, kritik hastalarda gece boyunca basınç destekli ventilasyon yerine asist-kontrollü ventilasyonun kullanımını önermektedir. Orantılı asist ventilasyon (PAV) ve nöral olarak ayarlanmış ventilasyon (NAVA) gibi daha yeni modlar ventilatör uyumsuzluğunu iyileştirebilse de, bunların uyku üzerindeki etkisi bilinmemektedir. YBÜ hastalarında uykuyu ölçmek ve uykuda solunum bozukluğunu sınıflandırmak zor olduğundan ve sedatifleri azaltmak, normal sirkadiyen ritimleri sürdürmek ve harici uyarıcıları sınırlamak gibi değişen faktörlerin etkisi bilinmediğinden, YBÜ'de uyku kalitesinin nasıl optimize edileceği bilinmemektedir (71). Bu nedenle, bu popülasyonda uykuyu iyileştirme konusunda güçlü önerilerde bulunulmadan önce bu tür sorunların ele alınması gerekir.

2.5. Diğer Sistemik Komplikasyonlar

- Sistemik kas zayıflığı – Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda yaygındır. Potansiyel nedenler arasında immobilizasyon, uzun süreli

sedatif kullanımı, nöromüsküler bloke edici ajanların kullanımı ve kritik hastalık yer alır (72). Mekanik ventilasyonun bağımsız olarak sistemik kas zayıflığına neden olup olmadığı bilinmemektedir.

- İmmun sistem hasarı — Pozitif basınçlı ventilasyon inflamasyona neden olabilir. 44 hastadan oluşan randomize bir çalışmada, büyük tidal hacimler ve düşük PEEP kullanılarak pozitif basınçlı ventilasyon alan hastaların kanlarında ve bronkoalveolar lavaj sıvısında daha küçük tidal hacimler ve yüksek PEEP verilen hastalara göre daha yüksek konsantrasyonlarda inflamatuar mediatörler saptandı (73). Bir hayvan çalışmasına göre, pozitif basınçlı ventilasyon, trakea bakterilerinin kan dolaşımına translokasyonunu da destekleyebilir. Translokasyon en çok büyük tidal hacimler ve düşük PEEP ile ventilasyon sırasında belirgindi (74).

KAYNAKLAR

1. Slutsky AS. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. Chest. 1993;104(6):1833-59.
2. Mitchell JR, Whitelaw WA, Sas R, Smith ER, Tyberg JV, Belenkie I. RV filling modulates LV function by direct ventricular interaction during mechanical ventilation. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005;289(2):H549-H57.
3. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. Intensive care medicine. 2002;28(4):406-13.
4. Tobin MJ, Mador MJ, Guenther SM, Lodato RF, Sackner MA. Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. Journal of Applied Physiology. 1988;65(1):309-17.
5. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. Jama. 1994;271(22):1772-9.
6. Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D, Anzueto A, Matthay MA, Network ARDS. Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;165(7):978-82.
7. Carron M, Freo U, BaHammam A, Dellweg D, Guarracino F, Cosentini R, et al. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive

qualitative review of randomized trials. British journal of anaesthesia. 2013;110(6):896-914.

8. Torosyan Y, Hu Y, Hoffman S, Luo Q, Carleton B, Marinac-Dabic D. An in silico framework for integrating epidemiologic and genetic evidence with health care applications: Ventilation-related pneumothorax as a case illustration. Journal of the American Medical Informatics Association. 2016;23(4):711-20.
9. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004;351(4):327-36.
10. Network ARDS. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. New England Journal of Medicine. 2000;342(18):1301-8.
11. Anzueto A, Frutos–Vivar F, Esteban A, Alía I, Brochard L, Stewart T, et al. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. Intensive care medicine. 2004;30(4):612-9.
12. Petersen GW, Baier H. Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. Critical care medicine. 1983;11(2):67-9.
13. Pingleton SK. Barotrauma in acute lung injury: Is it important? : LWW; 1995. p. 223-4.
14. Society AT. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated lung injury in ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(18):2118-24.
15. Tuxen DV, Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. American Review of Respiratory Disease. 1987;136(4):872-9.
16. Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G. Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. American Review of Respiratory Disease. 1992;146(3):607-15.
17. Manning HL. Peak airway pressure: why the fuss? Chest. 1994;105(1):242-7.
18. Schnapp LM, Chin DP, Szaflarski N, Matthay MA. Frequency and importance of barotrauma in 100 patients with acute lung injury. Critical care medicine. 1995;23(2):272-8.

19. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. Critical care medicine. 2016;44(1):32-42.
20. Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015(1).
21. Morris WP, Butler BD, Tonnesen AS, Allen SJ. Continuous venous air embolism in patients receiving positive end-expiratory pressure. American Review of Respiratory Disease. 1993;147(4):1034-7.
22. Ioannidis G, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, Lampaki S, et al. Barotrauma and pneumothorax. Journal of thoracic disease. 2015;7(Suppl 1):S38.
23. Hyzy RC, Taha AR, Muller NL. Diagnosis, management, and prevention of pulmonary barotrauma during invasive mechanical ventilation in adults. 2020.
24. Fothergill J. XI. Observations on a case published in the last volume of the medical essays, &c. of recovering a man dead in appearance, by distending the lungs with air. Printed at Edinburgh, 1744; by John Fothergill, Licent. Coll. Med. Lond. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1744;43(475):275-81.
25. D'Avignon P, Hedenström G, Hedman C. XIII. Pulmonary complications in respirator patients. Acta Medica Scandinavica. 1956;154(S316):86-90.
26. Nash G, Blen-nerhassett JB, Ponto-piddan H. RESPIRATOR LUNG SYNDROM. Canadian Family Physician. 1967:57.
27. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(4):438-42.
28. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. CRITICAL CARE MEDICINE-BALTIMORE-. 2004;32(9):1817-24.
29. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. New England Journal of Medicine. 2013;369(22):2126-36.
30. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory

distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;181(6):578-86.
31. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;151(5):1568-75.
32. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". Applied Physiology in Intensive Care Medicine: Springer; 2006. p. 303-11.
33. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. Critical care medicine. 2010;38(10):S539-S48.
34. Coudroy R, Lu C, Chen L, Demoule A, Brochard L. Mechanism of airway closure in acute respiratory distress syndrome: a possible role of surfactant depletion. Intensive Care Medicine. 2019;45(2):290-1.
35. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. Applied physiology in intensive care medicine. 2006:357-66.
36. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. Critical care medicine. 2005;33(1):1-6.
37. Cabrera-Benítez NE, Parotto M, Post M, Han B, Spieth PM, Cheng W-E, et al. Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition (EMT). Critical care medicine. 2012;40(2):510.
38. Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, Dayer J-M, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. Critical care medicine. 1996;24(3):392-7.
39. Arcaroli JJ, Hokanson JE, Abraham E, Geraci M, Murphy JR, Bowler RP, et al. Extracellular superoxide dismutase haplotypes are associated with acute lung injury and mortality. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;179(2):105-12.
40. Plötz FB, Slutsky AS, Van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. Intensive care medicine. 2004;30(10):1865-72.
41. Slutsky AS, Villar J. Early paralytic agents for ARDS? Yes, no, and sometimes. Mass Medical Soc; 2019. p. 2061-3.

42. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). European Respiratory Journal. 2017;50(3).
43. Society AT, America IDSo. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;171(4):388.
44. Forel J-M, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. Critical Care. 2012;16(2):1-10.
45. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. Critical care medicine. 2014;42(3):601-9.
46. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens J-P, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. American Review of Respiratory Disease. 1991;143(5_pt_1):1121-9.
47. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(5):e61-e111.
48. Knirsch C, Alemayehu D, Botgros R, Comic-Savic S, Friedland D, Holland TL, et al. Improving conduct and feasibility of clinical trials to evaluate antibacterial drugs to treat hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia: recommendations of the Clinical Trials Transformation Initiative Antibacterial Drug Development Project Team. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(suppl_2):S29-S36.

49. Klompas M, editor Prevention of intensive care unit-acquired pneumonia. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2019: Thieme Medical Publishers.
50. Luyt C-E, Bréchot N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. Critical care. 2014;18(5):1-12.
51. Kollef MH, Ricard J-D, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A randomized trial of the amikacin fosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of Gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS Trial. Chest. 2017;151(6):1239-46.
52. Niederman MS, Alder J, Bassetti M, Boateng F, Cao B, Corkery K, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. The Lancet Infectious Diseases. 2020;20(3):330-40.
53. Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. European Respiratory Journal. 2009;34(6):1364-75.
54. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. American Review of Respiratory Disease. 1982;126(1):166-70.
55. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). Intensive care medicine. 1995;21(6):522-36.
56. Kress JP, O'CONNOR MF, Schmidt GA. Clinical examination reliably detects intrinsic positive end-expiratory pressure in critically ill, mechanically ventilated patients. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159(1):290-4.
57. Valta P, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Milic-Emili J. Mean airway pressure as an index of mean alveolar pressure. American journal of respiratory and critical care medicine. 1996;153(6):1825-30.
58. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet J-P, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;183(3):364-71.
59. Shi Z-H, De Vries H, de Grooth H-J, Jonkman AH, Zhang Y, Haaksma M, et al. Changes in respiratory muscle thickness during mechanical ventilation: focus on expiratory muscles. Anesthesiology. 2021;134(5):748-59.

60. Konrad F, Schreiber T, Brecht-Kraus D, Georgieff M. Mucociliary transport in ICU patients. Chest. 1994;105(1):237-41.
61. Van Meenen DM, Van Der Hoeven SM, Binnekade JM, De Borgie CA, Merkus MP, Bosch FH, et al. Effect of on-demand vs routine nebulization of acetylcysteine with salbutamol on ventilator-free days in intensive care unit patients receiving invasive ventilation: a randomized clinical trial. Jama. 2018;319(10):993-1001.
62. Qvist J, Pontoppidan H, Wilson R, Lowenstein E, Laver M. Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: the effect of hypervolemia. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 1975;42(1):45-55.
63. Fougères E, Teboul J-L, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. Critical care medicine. 2010;38(3):802-7.
64. Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. Chest. 2001;119(4):1222-41.
65. Patel PB, Brett SJ, O'Callaghan D, Anjum A, Cross M, Warwick J, et al. Methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation and gastrointestinal stasis in intensive care patients. Results from the MOTION trial. Intensive care medicine. 2020;46(4):747-55.
66. Kuiper JW, Groeneveld ABJ, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. Critical care medicine. 2005;33(6):1408-15.
67. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. Jama. 2005;294(7):813-8.
68. González-López A, López-Alonso I, Aguirre A, Amado-Rodríguez L, Batalla-Solís E, Astudillo A, et al. Mechanical ventilation triggers hippocampal apoptosis by vagal and dopaminergic pathways. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188(6):693-702.
69. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. Chest. 2000;117(3):809-18.
70. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;167(5):708-15.

71. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJ, Pandharipande PP, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. Critical care medicine. 2018;46(9):e825-e73.
72. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. The Lancet. 2009;373(9678):1874-82.
73. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Jama. 1999;282(1):54-61.
74. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Marini JJ. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled Escherichia coli in dogs. Critical care medicine. 1997;25(10):1733-43.

BÖLÜM 11

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ

Behiye Deniz KOSOVALI

Günümüzde dünya nüfusunun yaş ortalamasının giderek artması, sağlık sistemine erişimin kolaylaşması ve hastanelerdeki yoğun bakım yatak sayısının artışına paralel olarak hastanelere ve yoğun bakımlara hasta yatışı her geçen gün artmaktadır. Bu durum yoğun bakım hastalarında ventilatör ihtiyacında da artışa neden olmaktadır. Ayrıca hastane kaynaklı enfeksiyonlara ve özellikle invaziv işlem ya da kullanılan cihazlarla ilgili enfeksiyonlarda da artış gözlenmektedir.

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), 1950'lerin sonlarından beri yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) bilinen bir komplikasyondur. Başlangıçta VİP, artan gram-negatif, nekrotizan pnömoninin nedeni olarak kabul edildi ve o dönemde yaygın olmayan ventilatör ve solunum terapi ekipmanlarına bağlandı (1). Daha sonraki çalışmalarda, yoğun bakım hastalarının kendi gram-negatif florası tarafından solunum yolu kolonizasyonuna sahip olduğu gösterildi. Ayrıca bu organizmaların sıklıkla endotrakeal tüp biyofilminde çoğaldığı, ventilatör devrelerinde yoğunlaştığı ve endotrakeal aspirasyon ve ventilatör devresi değişikliği sırasında sıklıkla hastalara yeniden inokule olduğu bildirildi. VİP, 1980'lerde yaygın olarak rapor edildi. Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %28'inde meydana geldiği ve en yüksek oranların entübasyonun erken döneminde (5. güne kadar günlük %3 risk) olduğu görüşü öne sürüldü (3,4).

Hastanede gelişen pnömoniler zamanla Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından erişkin, çocuk ve yenidoğanlarda hastanede yatış sırasında gelişen pnömoniler; ventilatör ilişkili pnömoni ve ventilatör ilişkili olay olarak tanımlandı (5,6).

1. Tanımlamalar

1.1. Ventlatör İlişkili Olay:

Ventilatör ilişkili olaylar, stabil veya azalan ventilatör desteği döneminden sonra ventilatör destek ayarlarında sürekli artışlarla tetiklenir (6). Yetişkinlerde 3 iç içe geçmiş ventilatör ilişkili olay vardır: 'Ventilatörle ilişkili durum (VİD)', 'enfeksiyona bağlı ventilatörle ilişkili komplikasyonlar' ve 'olası VİP' (Şekil 1).

Ventilatör ilişkili olay ≥2 günlük stabil veya azalan günlük minimum PEEP'den sonra ≥2 gün sürdürülen ≥3 cmH2O'luk günlük minimum pozitif ekspirasyon sonu basıncında (PEEP) bir artış veya ≥2 gün stabil veya azalan günlük minimum FiO2 düzeylerinden sonra ≥2 gün sürdürülen inspire edilen oksijen fraksiyonunda (FiO2) ≥%20'lik artış olarak tanımlanır.

1.2. Ventilatör İlişkili durum:

Olası enfeksiyonun eşzamanlı belirtileri olan bir ventilatör ilişkili durum olarak tanımlanır,

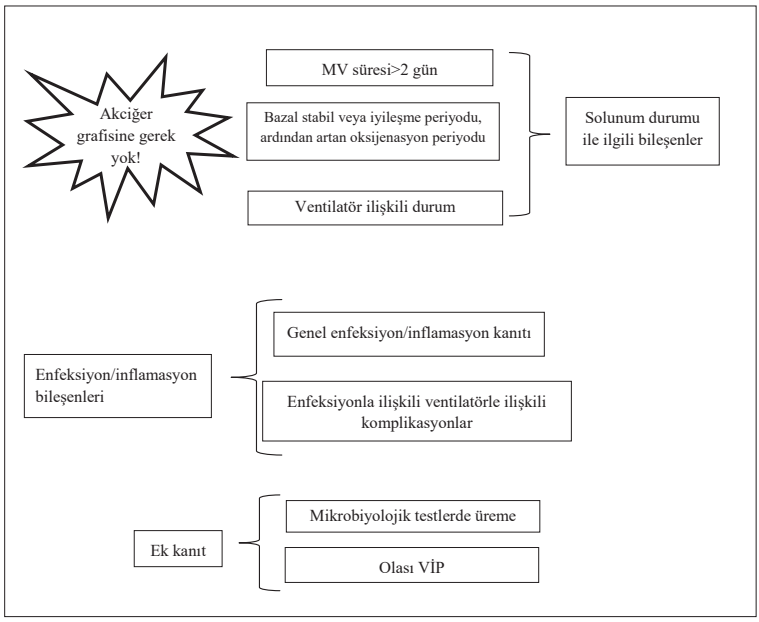
1.3. Enfeksiyona Bağlı Ventilatörle İlişkili Komplikasyonlar:

Anormal bir vücut ısısı (<36 veya >38°C) veya lökosit sayısı (≤4.000 veya ≥12.000 hücre/mm3) ve VİD başlangıcından 2 gün önce veya 2 gün sonra olmak üzere ≥4 gün devam eden 1 veya daha fazla yeni antibiyotik başlanması olarak tanımlanır.

1.4. Olası VİP:

Olası VİP, enfeksiyonun akciğerlere lokalize olabileceğini gösteren bir enfeksiyonla ilişkili ventilatörle ilişkili komplikasyon olarak tanımlanır. Pürülan solunum sekresyonları, alt solunum yolu sekresyon kültürlerinde olası patojen organizmaların üremesi, plevral sıvı kültürlerinde üreme, solunum virüsleri veya Legionella pozitifliği veya pozitif akciğer histopatoloji bulgusu gerekir (7,8,9,10) (Tablo 1).

Tablo 1. VİP'ye yaklaşım



Şekil 1. Olası VİP, Enfeksiyona bağlı ventilatörle ilişkili komplikasyonlar, ventilatör ilişkili komplikasyonlar ve ventilatör ilişkili olay şeması

2. Genel Bilgi

Hastanede gelişen pnömoninin tanı, tedavi ve izleminde yoğun bakım, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, radyoloji, mikrobiyoloji uzmanları ve hastane enfeksiyon kontrol komitesinin multidisipliner yaklaşımı gereklidir (11). Pnömoninin klinik önemine rağmen, doğru pnömoni sürveyansını öngörmek çok sınırlıdır. Pnömoni tanısı genellikle klinik, radyoloji ve mikrobiyolojik kriterler ile doğrulanır. Ayrıca, pnömoni tanısı için kullanılan belirti ve semptomlar subjektiftir ve bu da gözlemciler arasında önemli değişkenliğe yol açar.

Hastanede yatan özellikle mekanik ventilatördeki hastalar pnömoni ve diğer pulmoner komplikasyonlar açısından yüksek risklidir. Hastanede gelişen pnömoni en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyondur (12). Genel olarak 100 hastadan yaklaşık 1'i, ventilatördeki hastalarda ise her 10 hastadan 1'i etkilenir (13,14). Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalarda hastanede gelişen pnömoni oranları beklenildiği üzere son derece yüksektir. Mekanik ventilasyon tek başına hastanede gelişen pnömoni riskini 6-21 kat arttırmaktadır (15).

VİP ile ilişkili mortalite oranları, ülkemizde ve kılavuzlarda %20-50 arasında bildirilmektedir (11,16,17,18). Doğrudan VİP'e bağlı mortalitenin tahmin edilmesi zordur, bu oran yayınlanan bir metaanalizde oran %13 olarak bildirilmiştir (19). COVID-19 pandemisinde yapılan bir başka meataanalizde ise yoğun bakımlardaki COVID-19 hastalarında VİP mortalitesi %42,7 olarak bildirilmiştir (20).

3. Risk Faktörleri

Ventilatörle ilişkli pnömoni gelişimi için risk faktörleri hastayla ilişkili ve uygulanan girişim ve tedavilerle ilişkili olarak iki ana başlık altında sınıflandırılabilir (11) (Tablo 2).

Tablo 2. VİP gelişimine neden olan risk faktörleri

Hastayla ilişkili risk faktörleri	**Uygulanan girişim ve tedavilerle ilişkili**
Erkek cinsiyet	Mekanik ventilasyon
İleri yaş (>60 yaş)	Supin pozisyon
Malnütrisyon	Mide pH'sını arttıran ajanlar (H2 reseptör blokerleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri)
Ağır akut veya kronik hastalık	Önceden (özellikle geniş spektrumlu) antibiyotik kullanım öyküsü
İmmunsüpresyon	Uzamış antibiyotik kullanımı
Yakın zamanda hastane yatış öyküsü	Reentübasyon
Yanık, travma, cerrahi sonrası	Uzamış entübasyon
Bilinç bozukluğu, koma	Ventilatör devrelerinin sık değiştirilmesi
Hastalığın ağırlığı (APACHE II-SAPS II skoru)	Paralizi
Charlson komorbidite indeksi≥ 3	Kas gevşetici, kortikosteroid uygulanması
ARDS varlığı	Santral venöz kateter sayısı
Kronik akciğer hastalığı	İntrakranial basınç monitörizasyonu yapılması
Kronik böbrek yetmezliği	Yoğun bakım dışına transport
Malignite varlığı	Kontamine yardımcı ekipman
Aspirasyon	

4. Patogenez

Hastaneye yatışın ilk 48 saatinde, hastanın normal üst solunum yolları florası hastanedeki dirençli mikroorganizmalar ile yer değiştirmektedir. Yoğun bakımda sıklıkla ihtiyaç duyulan yapay hava yolu yani endotrakeal tüp, risk faktörlerinin varlığı, istilacı bakterilerin virülansı ve konak bağışıklığı arasındaki karmaşık etkileşim, VİP gelişimini büyük ölçüde belirler. Endotrakeal tüp en önemli risk faktörüdür ve tüpün varlığı tüpün etrafındaki mikroaspirasyona karşı doğal

savunma mekanizmalarının (glottis ve larinksin öksürük refleksi) ortadan kalkmasına neden olur. Böylece enfeksiyöz bakteriler alt solunum yollarına doğrudan erişim sağlar (21):

1. Mikroaspirasyon, entübasyon sırasında ortaya çıkabilen;
2. Endotrakeal tüp içinde bakterilerle (tipik olarak Gram negatif bakteriler ve mantar türleri) yüklü bir biyofilm gelişimi
3. Endotrakeal kaf çevresinde sekresyonların birikmesi ve mikroaspirasyonu
4. Mekanik savunma mekanizmasının bozulması; yerçekimine bağlı olarak sekresyonların mukosiliyer klirensinin ve hava yollarındaki mukus akışının bozulması
5. Yapay havayolunun gag refleksi ortadan kaldırması ve siliyer fonksiyonu bozması
6. supin pozisyonda yatan bilinci kapalı (sedasyona sekonder) hastada yüksek aspirasyon riski
7. Mide pH'ını nötralize eden ve üst gastrointestinal sistemde kolonizasyona neden olabilen stres ülseri profilaksisi için proton pompası inhibitörlerine ve histamin tip 2 reseptör antagonistlerine ikincil olarak bakteri yükünü artması.
8. Kontamine aeresollerin yayılımı
9. Bakteriyel translokasyon
10. Hematojen yayılım (nadir)

Patojenik materyal ayrıca mide, sinüsler, nazofarenks ve orofarenks gibi çevredeki anatomik yapılarda da toplanabilir ve normal floranın daha virülan suşlarla yer değiştirmesi mümkündür. Bu bakteri bakımından zengin materyal ventilatör tarafından uygulanan pozitif basınçla sürekli olarak alt hava yollarına doğru itilir. Ekstübasyonun ardından yeniden entübasyon VİP oranlarını artırırken, non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon kullanımı önemli ölçüde daha düşük VİP oranları ile ilişkilendirilmiştir. Altta yatan hastalığın şiddeti, önceki cerrahi ve antibiyotik kullanımı gibi konakçı faktörlerin tümü VİP gelişimi için risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Ayrıca, kritik hastalığı olan hastaların, fagositoz bozukluğuna sahip olabileceği ve hastane enfeksiyonunun ortaya çıkmasından önce bile fonksiyonel olarak bağışıklık sistemi baskılanmış gibi davranabileceği bildirilmiştir. Bu etki, nötrofil fagositik aktivitesini bozan

ve nötrofillerin fagositozunu bozan anafilatoksin C5a'nın zararlı etkilerine bağlanmıştır. Daha yakın zamanlarda, T hücrelerinin, monositlerin ve nötrofillerin kombine işlev bozukluğunun hastane enfeksiyonunun bulaşmasını öngördüğü kaydedilmiştir. Örneğin, T regülatör hücrelerinin (Treg) artması, monosit deaktivasyonu (monosit HLA DR ekspresyonu ile ölçülür) ve nötrofil disfonksiyonu (CD88 ekspresyonu ile ölçülür), sağlıklı popülasyona kıyasla kritik hasta popülasyonda enfeksiyonu öngörmede kümülatif olarak umut vaat etmiştir (10,11,21).

5. Etiyoloji

Ventilatörle ilişkili pnömoni tipik olarak bakteriyeldir ve genellikle tek bir organizmadan kaynaklanır. Ancak polimikrobiyal enfeksiyonlar da artmaktadır. En sık karşılaşılan mikroorganizmalar Staphylococcus aureus (%28,4), Pseudomonas aeruginosa (%25,2), ve diğer gram negatif bakterilerdir (%26,6). Entübasyon veya trakeostomiden kısa süre sonra yapay hava yolu patojen bakterilerce kolonize olmaya başlar ve S. aureus (MRSA), P. aeruginosa, ve Klebsiella ve Enterobacter species gibi hem gram-negatif hem de gram-pozitif ana patojenler bakterileri içerir. Yenidoğan YBÜ'deki hastalarda ayrıca Enterococcus türleri ve grup B Streptococcus riski vardır. Diğer patojenler arasında Streptococcus, Enterobacteriaceae ve Acinetobacter türleri bulunur. Anaerobik bakteriler ventilatörle ilişkili pnömoninin nadir bir nedenidir ancak polimikrobiyal enfeksiyonlarda, özellikle de pnömoni aspirasyona bağlı olduğunda rol oynayabilir. Nozokomiyal virüsler ve mantarlar, bağışıklığı yeterli konakçılarda nadir görülen pnömoni nedenleridir(10,11,12).

Ayrıca, erken pnömoni (hastaneye kabul edildikten sonra <4 gün) büyük olasılıkla antibiyotiğe duyarlı toplum kökenli organizmalardan kaynaklanır ve geç pnömoni (>4 günden) daha çok antibiyotiğe dirençli organizmalardan kaynaklanır. Ancak sık hastaneye başvuran çocuklarda bu ayrım pek yardımcı olmamaktadır (22).

6. Tanı

Ventilatörle ilişkili pnömoninin tanısı zor olabilir. Klinik, radyografik ve mikrobiyolojik verilerin bir kombinasyonunu gerektirir (21). Ventilatörle ilişkili pnömoni için altın standart tanı yöntemi akciğer dokusunda histopatolojik olarak pnömoninin gösterilmesi olsa da, pratikte uygulanabilecek altın standart bir tanı yöntemi ne yazık ki yoktur (11). Klinik

bulgular vücut sıcaklığının >38°C ya da <36°C olması, balgam ya da trakeal sekresyon miktarında artış, renginde koyulaşma ve pürülanlığında artışı, öksürük, oskültasyonda ral ya da bronşial ses saptanması, sekresyonlara bağlı olarak ronküs duyulmasıdır. Plevral effüzyon geliştiyse ilgili alanda matite saptanabilir. Arteryel kan gazı değerlendirmesinde oksijenizasyonda bozulma izlenebilir. Ventilatörde izlenen bir hastada solunum sayısında artış, tidal hacimde azalma, FiO2 ihtiyacında artma gibi değişiklikler ilk bulgu olarak saptanabilir. Laboratuvar bulgularında ise özgül olmayan enfeksiyon bulguları, lökositoz (>12×10^9 Lökosit/L) ya da lökopeni (<4.0×10^9Lökosit/L) enfeksiyon tanısını destekleyen bulgulardır(23).

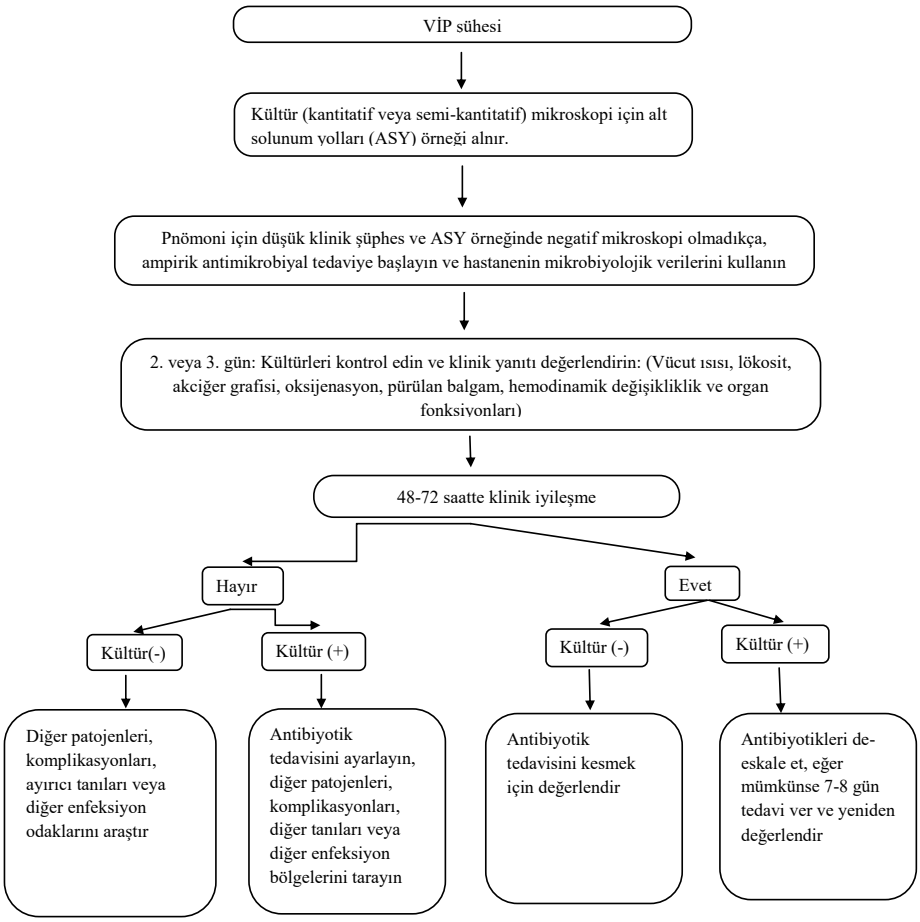
Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı için temel radyolojik görüntüleme akciğer grafisidir. Klinik bulgulara ek olarak akciğer grafisinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral effüzyon varlığında VİP tanısı düşünülmelidir. Hastaların büyük bir kısmında genellikle yoğun bakım ünitesine yatıştan itibaren anormal akciğer grafi bulguları mevcuttur ve bu durum akciğer grafisinin pnömoni açısından değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (24). Atelektazi, mukus plakları ve tıkanmalar, kalp yetmezliği ya da akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gibi ek hastalıkların varlığında grafi bulgularının VİP için tanısal değeri azalmaktadır. Tanıdaki bu sorun bilgisayarlı tomografi görüntüleme ile aşılabilir ancak kritik hastanın YBÜ dışına transferi riskli ve iş yükünü arttıran bir işlem olup her zaman mümkün olmayabilir.

Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı için en önemli basamak etkenin izolasyonu için yapılan mikrobiyolojik değerlendirmedir. Solunum yolu mikrobiyolojik örneklemesi rutin olarak tüm hastalarda tedavi öncesi yapılmalıdır. Etkenin mikrobiyolojik olarak gösterilmesi tedavinin doğru yönlendirilmesi için gereklidir (25).

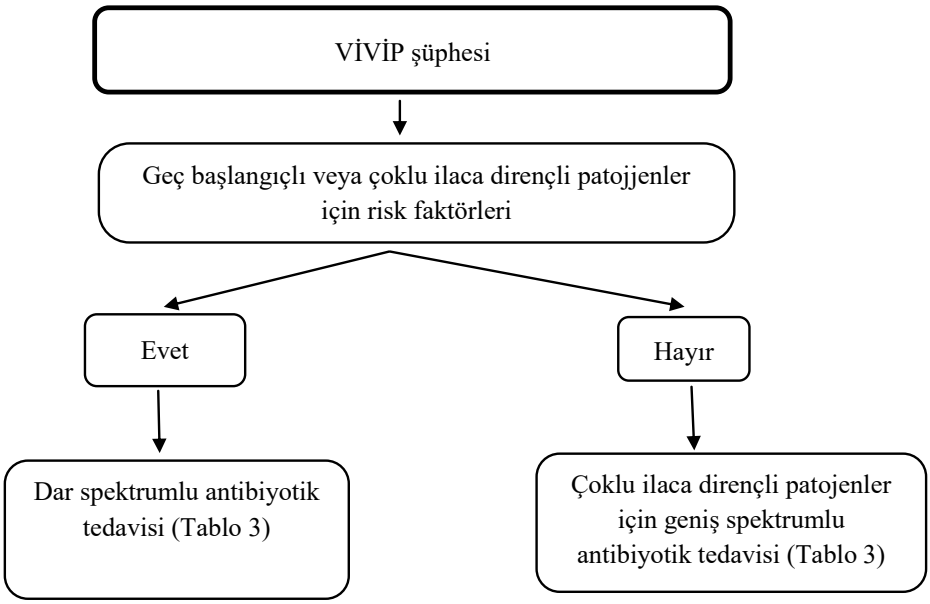
7. VİP Tedavi ve Yönetimi

Tedaviye başlamak için klinik karar verildikten sonra, şüpheli VİP tedavisine genel yaklaşım aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 2). Her hasta için antibiyotik seçimi, çok ilaca dirençli patojenler için risk faktörlerine dayanmalıdır. Geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisine, hastanede direnç oluşumunu azaltmak için seri klinik ve mikrobiyolojik verilere dayanarak antibiyotiklerde de-eskalasyon uygulanmalıdır (11,22). Antimikrobiyal aktivite spektrumu, etkili antibiyotik dozları, farmakokinetik

profilleri, antimikrobiyallerin bireysel yan etkileri ve monoterapinin rolü, konsensüs komitesi tarafından dikkatlice gözden geçirilmeli (10,11,22). Ampirik tedavi başlangıç önerileri, spesifik bir klinik ortamda baskın patojenlere ve o ünitedeki antibiyotik duyarlılığına dayalı olarak modifikasyon gerektirir. Ayrıca, bir kez solunum yolu ve kan kültürleri sonuçlandığında, patojenler belirlenir ve bunların belirli antibiyotiklere duyarlılıklarına göre antibiyoterapi başlanır veya daraltılabilir (yani, de-eskalasyon) (Şekil 3) (Tablo 3).



Şekil 2. VİP şüphesinde uygulanacak algortima



Şekil 3. VİP şüphesinde uygulanacak tedavi algoritması

Tablo 3. VİP'de antibiyoterapi seçimi

Piperasilin-Tazobaktam	+	Siprofloksasin veya Levofloksasin
Sefoperazon-Sulbaktam		
İmipenem		Aminoglikozit
Meropenem		
Sefepim		Kolistin***
Seftazidim		
**Acinetobacter baumannii sıklığı yüksek ise önerilen standart tedavi*, ** **		
Sefaperazon-Sulbaktam	+	Siprofloksasin veya Levofloksasin
Meropenem		Aminoglikozit
İmipenem		Sulbaktam
		Kolistin***

* Gram boyalı preperatında stafilokok morfolojisinde gram pozitif kok görülen hastaların tedavi rejimine Linezolid, Teikoplanin veya Vankomisin'den biri eklenmelidir.

** Tek bir risk faktörünün olması gereksiz antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Risk faktörleri sayısının artması çok ilaca direnç olasılığını artırmaktadır.

*** Karbapenemlere dirençli gram negatif bakteri sıklığınını yüksek olduğu hastanelerde Kolistin içeren kombinasyonlar tercih edilmelidir.

8. VİP Gelişimini Önleyici Stratejiler

Öneriler şu şekilde sınıflandırılır:

1) Temel uygulamalar; mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi, mortalite, ventilatör ilişkili olay, antibiyotik kullanımı ve/veya tüm hastaneler tarafından benimsenmesi gereken çok az zarar riski olan maliyetler gibi sonuçları iyileştiren temel uygulamalardır. Ayrıca, sonuç açısından tarafsız ancak maliyet tasarrufu sağlayan müdahaleler de öneriliyor (10) (Tablo 4).
2) Ek yaklaşımlar; sonuçları iyileştiren (VAE dahil), ancak bazı zarar riski taşıyan müdahaleler ve VİP veya NV-HGP oranlarını düşüren, ancak sonuçlar üzerindeki etkilerini belirlemek için yeterli veri olmadığında müdahaleler (10) (Tablo 4).

Tablo 4: Erişkin Hastalarda VİP ve/veya VAE'yi Önlemeye Yönelik Önerilerin Özeti

Kategori	**Açıklama**	**Uygulamalar**	**Kanıt düzeyi**
Temel yaklaşımlar	Uygulamaların ortalama mekanik ventilasyon süresini, kalış süresini, mortaliteyi ve/veya maliyetleri azalttığına dair kanıtlar iyi. Uygulamaların faydalar muhtemelen risklerden daha ağır basar.	Entübasyondan kaçının ve re-entübasyonu önleyin • Yüksek akışlı nazal oksijen veya NIMV güvenli ve uygulanabilir	Yüksek
		Sedasyonu en aza indirin • Diğer ajanlar lehine benzodiazepinlerden kaçının • Sedasyonu en aza indirmek için bir protokol kullanın • Bir ventilatör protokolü uygulayın	Orta
		Fiziksel aktiviteyi korumak ve iyileştirmek	Orta
		Yatağın başını 30-45'e yükseltmek	Düşük
		Diş fırçalama ile ancak klorheksidin olmadan ağız bakımı sağlayın	Orta
		Parenteral beslenme yerine erken enteral beslenme sağlayın	Yüksek
		Ventilatör devresini yalnızca gözle görülür şekilde kirliyse veya arızalıysa (veya üreticinin talimatlarına göre) değiştirin.	Yüksek

Ek yaklaşımlar	Müdahalenin bazı popülasyonlarda sonuçları iyileştirdiğine, ancak diğerlerinde bazı risklere neden olabileceğine dair kanıtlar iyi.	Antibiyotiğe dirençli organizmaların prevalansının düşük olduğu ülkelerde ve yoğun bakım ünitelerinde seçici oral veya sindirim sistemi dekontaminasyonu kullanın	Yüksek
	VİP oranlarını düşürebilir, ancak mekanik ventilasyon süresi, kalış süresi veya mortalite üzerindeki etkiyi belirlemek için veriler yetersiz.	>48-72 saat mekanik ventilasyon gerektirmesi beklenen hastalarda subglottik sekresyon drenaj portlu endotrakeal tüpler kullanın	Orta
		Erken trakeostomiyi düşünün	Orta
		Gastrik intoleransı olan veya aspirasyon riski yüksek olan hastalarda gastrik beslenme yerine postpilorik beslenmeyi düşünün.	Orta
Genellikle tavsiye edilmez	Çelişkili şekilde daha düşük VİP oranlarıyla ilişkilidir ve mekanik ventilasyon süresi, kalış süresi veya mortalite üzerinde hiçbir etkisi veya olumsuz etkisi yoktur.	Klorheksidin ile ağız bakımı	Orta
		Probiotikler	Orta
		Ultra ince poliüretan endotrakeal tüp kafları	Orta
		Konik endotrakeal tüp kafları	Orta
		Endotrakeal tüp kaf basıncının otomatik kontrolü	Orta
		Sık kaf basıncı izlemi	Orta
		Gümüş kaplı endotrakeal tüpler	Orta
		Kinetik yataklar	Orta
		Prone pozisyon	Orta
		Klorheksidin banyosu	Orta
	VİP oranları, ortalama mekanik ventilasyon süresi, kalış süresi veya mortalite üzerinde etkisi yok	Stres ülseri profilaksisi	Orta
		Rezidüel mide haciminin izlenmesi	Orta
		Erken parenteral nütrisyon	Orta
Tavsiye yok	VİP oranları veya diğer hasta sonuçları üzerinde etkisi yok, maliyetler üzerinde etkisi belirsiz.	Kapalı endotrakeal aspirasyon sistemleri	Orta

KAYNAKLAR

1. Reinarz JA, Pierce AK, Mays BB, Sanford JP (1965) The potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary infection. J Clin Invest. 44:831–839.

2. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V et al (1986) Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 133:792–796
3. Chastre J, Fagon J-Y (2002) Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care. Med 165:867–903.
4. Ranzani OT , Niederman MS, and Antoni Torres. Lasting Legacy in Intensive Care Medicine. Ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 2022 https://doi.org/10.1007/s00134-022-06773-3 (son erişim: 29.08.2022)
5. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilatorassociated Pneumonia [PNEU]) Event. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf
6. Ventilator-Associated Event (VAE). https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf
7. Pediatric ventilator-associated events (PedVAE), 2021. Centers for Disease Control and Prevention website. https://www.cdc.gov/nhsn/psc/pedvae/index.html. Published June 3, 2021. Accessed March 31, 2022.
8. Cocoros NM, Priebe GP, Logan LK, et al. A pediatric approach to ventilator-associated events surveillance. Infect Control Hosp Epidemiol 2017;38:327–333.
9. Ventilator-Associated event protocol. Centers for Disease Control and Prevention website. http://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/vae/ index.html. Published March 25, 2014. Accessed March 31, 2022.
10. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. Infection Control & Hospital Epidemiology (2022), 43, 687–713.
11. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2018 https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/4500cdf26926c6f5cc9f197b8f8dfa92639c96046aff8b9866b-60be3e001a366.pdf
12. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in prevalence of healthcareassociated infections in US hospitals. N Engl J Med 2018;379:1732–1744
13. Novosel TJ, Hodge LA, Weireter LJ, et al. Ventilator-associated pneumonia: depends on your definition. Am Surg 2012;78:851–854.

14. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. JAMA 2020;323:1478–1487.
15. Koulanti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from EU-VAP/CAP study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:1999-2006.
16. Ego A, Preiser JC, Vincent JL. Impact of diagnostic criteria on the incidence of ventilator-associated pneumonia. Chest 2015;147:347–355.
17. Stevens JP, Kachniarz B, Wright SB, et al. When policy gets it right: variability in US hospitals' diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2014;42:497–503.
18. American Thoracic Society, Infectious Diseasee Society of America Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated, and health care associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
19. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016;63:e61-e111
20. Ippolito M, Giovanni Misseri G, Catalisano G et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics (Basel). 2021 May 7;10(5):545
21. Kohbodi GNA, Rajasurya V, Noor A. Ventilator-associated Pneumonia. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507711/
22. American Thoracic Society, Infectious Diseasee Society of America Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated, and health care associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416
23. File MT, Barlett JG, Bond S. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-ofhospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-inadults.2017
24. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator associated pneumonia.Chest 1992;101:458-63.
25. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Solunum Sistemi Örnekleri, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları No: 10, Aralık 2015, Ankara ISBN: 978-605-84108-5-5, Çağhan Ofset Matbaacılık Ltd Şti

BÖLÜM 12

KAN GAZI ANALİZİ İÇİN DOĞRU NUMUNE ALIMI VE KAN GAZI ANALİZLERİNDE PREANALİTİK HATALAR

Sedat GÜLTEN

1. Giriş

Kan gazı analizleri hastanın asit-baz dengesini ve oksijenizasyon durumunu gösteren laboratuvar testleridir (1). Kan gazı analizleri için altın standart olan arteriyel kan numunesi, preanalitik etkilere en duyarlı numunelerden biridir. Hastanın uygunsuz hazırlığı, uygunsuz ekipman kullanımı, numunenin hatalı alımı veya hatalı taşınması ve analizin gecikmesi kan gazı sonuçlarını değiştirebilir (1,2).

Kan gazı analizleri hastanın respiratuvar ve metabolik fizyolojisi ile ilgili kıymetli bilgiler vermektedir. Oksijen ve karbondioksit gazlarının parsiyel basınçları, pH ve hemoglobin oksijen satürasyonu ölçümleri yapılmaktadır. Rutin analizler için numuneler venöz kandan çalışılırken sadece kan gazları arteryel tam kan numunesinden çalışılmaktadır. Yine de son zamanlarda venöz tam kan örnekleri de rehberlerde kendine yer bulmaya başlamıştır (3-5).

2. Kan Gazı Testlerinin İçeriği

2.1. Kan Gazı Kimlerden İstenir

Kan gazı analizleri acil servis ile diğer servislerde ve yoğun bakımdaki çoğunlukla durumu kritik olan hastalardan istenmektedir. Ayrıca bazı ayaktan takip edilen hastalardan da istenebilmektedir. Bununla birlikte yoğun bakım ünitelerindeki mekanik ventilasyona bağlı hastaların takibinde, ventilasyon oksijen miktarının ayarlanması ve takibi için de kullanılmaktadır. Metabolik veya ventilasyon bozukluğu olmayan hastalarda, kan gazı analizi yerine, invazif olmayan pulse-oksimetre ile sürekli monitarizasyon yapılabilmektedir (2).

2.2. Kan Gazı Testleri Parametreleri

Kan gazı analizleri esasen kanda bağlı olmayan çözünmüş karbondioksit miktarı, oksijen miktarı ve kan asit-baz analizlerini içermektedir. Oksijen ve karbondioksit miktarları parsiyel basınç olarak (pO_2 ve pCO_2) ölçülmekte, kan asiditesi ise pH olarak ölçülmektedir. Kan bikarbonat (HCO_3) düzeyleri çoğunlukla pH ve pCO_2 değerleri ile "Henderson-Hasselbalch" denklemi kullanılarak hesaplanmaktadır. Kan gazı parametrelerine daha sonradan hemoglobin ve elektrolit ölçümleri de eklenmiştir. Böylece birçok yeni parametre de hesaplanabilir olmuştur (2).

2.2.1. Direk Ölçülenler Parametreler

- Kan gazı modülü: pH, pCO_2, pO_2
- Elektrolit modülü: Sodyum (Na^+), potasyum (K^+), klorür (Cl^-), iyonize kalsiyum (iCa^{+2})
- Metabolit modülü: Glukoz, laktat ve üre
- Ko-oksimetre modülü: Karboksihemoglobin (COHb), O_2Hb, methemoglobin (MetHb), total bilirübin (1)

2.2.2. Hesaplanan Parametreler

Aktüel bikarbonat (HCO_3-act), alveol-arter oksijen basınç farkı (PO_2(A-a)), standart bikarbonat HCO_3-std, total arteriyel oksijen miktarı (tCO_2), p50, baz fazlalığı (BE), solunum indeksi, anyon açığı (AA), oksijen satürasyonudur (sO_2) (1,2).

3. Numune Türleri

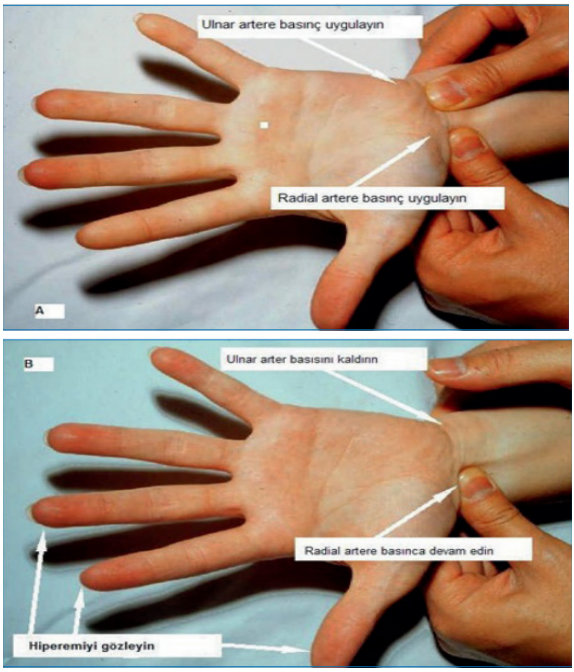
3.1. Arteryal Kan

Arteriyel kan akciğerlerdeki gaz alışverişi hakkında yüksek doğrulukta bilgi vermektedir. Arteriyel kan alveollerden geldiği için hemoglobinlerin oksijen doygunluğu oldukça yüksektir ve akciğerlerdeki gaz alışverişi sonrası birçok metabolit elimine edilmiştir. Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (pO_2) respiratuvar durumu değerlendirmede kullanılmaktadır. Gerek bu değerlendirmede gerekse respiratuvar ve metabolik asidoz değerlendirilmesinde en ideal örnek arteryal kandan yapılan kan gazı analizleridir. Örnek anaerobik şartlarda alınmalı, heparin ile homojenize olması için iyice karıştırılmalı ve en kısa sürede de analiz edilmelidir (2).

3.1.1.Arteriyel Girişim Bölgeleri

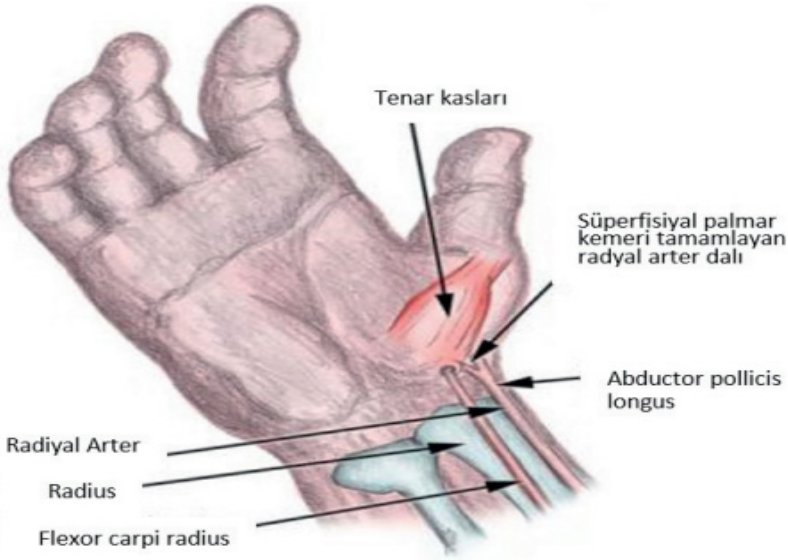
3.1.1.1. Radiyal Arter

Radiyal arter, arter kan gazı analizleri için birinci seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak radiyal arterden örnek almadan önce 'Allen testi' uygulaması yapılmalıdır (Şekil 1). Allen testi pozitif sonuçlanırsa kan gazı örnek alımı için kullanılabilir.



Şekil 1. Allen testinin yapılışı (2)

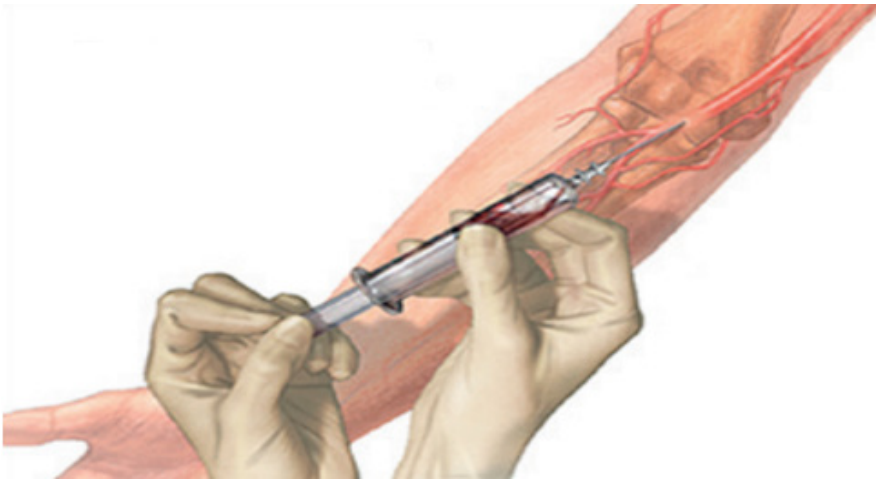
Allen testinde hasta elini yumruk yapar. Bilekte ulnar ve radiyal arterler üzerine bası uygulanarak kan akımı kısıtlanır. Daha sonra yumruk bir miktar açılarak avuç içinin ve parmakların soluklaşması izlenir. Ardından bası radiyal artere devam ederken ulnar arterden kaldırılır. Avuç içi ve parmakların ulnar arterden gelen kan ile 15 saniye içinde solukluğunun gitmesi ve normale dönmesi izlenir. Eğer solukluk tam olarak gitmiyorsa yani ulnar arterden gelen kan ile elin tamamı kanlanmıyorsa Allen testi negatiftir, radiyal arter kan gazı numunesi için uygun değildir. Eğer unlar arterden gelen kan ile avuç içi normal haline dönüyorsa Allen testi pozitiftir ve radiyel arter kan gazı analizi için uygundur (1,6).



Şekil 2. Radiyal arter (2)

3.1.1.2. Brakiyel Arter

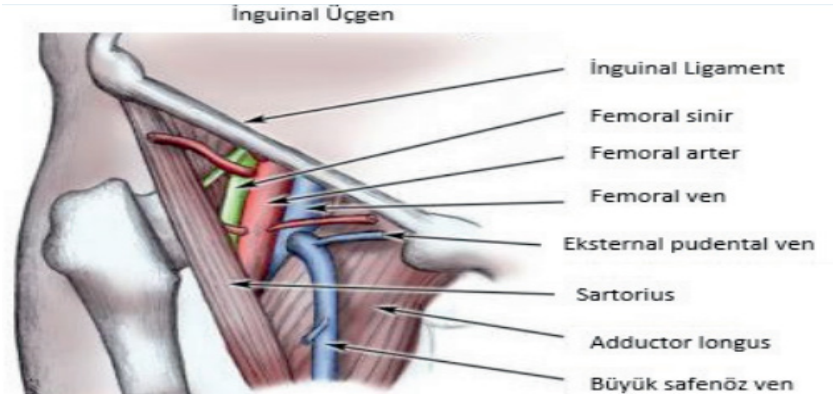
Brakiyal arter kolun üst iç bölgesindedir. Kan gazı ölçümleri için ikinci sırada tercih edilmektedir (Şekil 3). Radiyal artere göre bulunması daha zordur, yerleşimi daha derindir ve medyan sinire komşu olduğu için sinir yaralanmasına daha açık bir kan gazı girişim bölgesidir (2).



Şekil 3. Brakiyel arter (2)

3.1.1.3. Femoral Arter

Femoral arter vücudun en büyük arterlerindendir (Şekil 4).Yerleşim derinliği brakiyal ile radiyal arterlere göre derinde olmasına rağmen bulunması daha kolaydır.



Şekil 4. Femoral arter (2)

3.2. Kapiller Kan

Kapiller kan gazı analizi arteryal oksijenizasyonla ilgili kısmi bilgi vermektedir. Arteryal örnek kan gazı analizlerinde altın standart olmakla beraber eğer bir nedenle arteryal örnek alınamazsa veya özellikle pediyatrik ve yenidoğan hasta grubunda tercih edilmektedir.

Kapiller Örnek Alma Bölgeleri: Pediyatrik hastaların topuk dış yan kenarlarından ve ayak 3-5 dakika ısıtılarak alınmalıdır (Şekil 5).

Şekil 5. Kapiller kan alımı için topuk girişim bölgeleri (2)

Yetişkinlerde ve 10 kg'ın üstündeki çocuklarda pasif elin 3. veya 4. parmağından 3-5 dakika ısıtılma işlemi yapıldıktan sonra kapiller kan örneği alınabilmektedir. Kapiller örnekte ilk damla silinmeli ve örnek tüpe hava kabarcığı olmadan ve sağım yapmadan alınmalıdır. Kapiller tüplere uygun numune alımı Şekil 6'da gösterilmiştir.

Şekil 6. Kapiller tüplere uygun kan alımı (2)

3.3. Venöz Kan

Venöz damarlar arteryal damarlara göre daha kolay ulaşılabilir durumdadır. Venöz kan gazı analizi için kan alımı arteryal kan gazı analizi için kan alımına göre daha az ağrılı olması, daha az komplikasyon gelişebilmesi ve özel eğitimli personel gerekmemesinden ötürü son yıllarda venöz kan numunelerinden de kan gazı çalışılabilmektedir (7). Venöz kan numunesi anaerobik şartlarda alındığında pH ve pCO_2 ölçümleri güvenilir şekilde değerlendirilebilmektedir (8,9).

4. Personel

Arteriyel kan örneği alacak personel için, ülkemizde, tarif edilmiş ve yasal olarak düzenlenmiş bir yönlendirme yoktur bu nedenle çoğunlukla doktorlar örnek alımı yapmaktadır (3). Eğer bir komplikasyon gelişirse bunu yönetecek yeterlilik ve yetkinlikte olduğundan, arteriyel kan alımında sorumluluk klinisyen hekimdedir. Arteriyel kan alımında durum böyleyken, eğer tercih venöz kan alımı ise kan alma işlemi için eğitim almış tüm sağlık çalışanları uygundur.

5. Ekipman

Kendiliğinden dolan, heparin içeren, tek kullanımlık ve plastik bir enjektör ile kan gazı analizleri yapılmaktadır. Püskürtülmüş kuru formda "liyofilize" heparin kullanımı önerilir. Çünkü sıvı heparin pCO_2, Na^+, K^+, iCa^{+2}, hemoglobin gibi parametrelerin dilüe olmasına neden olmaktadır. Ayrıca heparin iyon dengeli

olmalıdır. İyon dengeli heparinin bağlanma bölgeleri elektrolitle doyurulmuştur. İyon dengeli olmazsa elektrolitleri, özellikle de iCa^{+2}'u bağlar ve yanlış düşük okunmasına neden olur (4,5,8,10).

6. Kan Gazı Numunesinin İşlenmesi ve Transferi

6.1. Karıştırma

Örnek alındıktan sonra ve cihaza vermeden hemen önce, heparin ile karışarak pıhtı oluşumunun engellenmeli, kanın resüspansiyonu ve homojenizasyonu için, yukarı aşağı ve el içinde yuvarlama şeklinde iki yöne karıştırılmalıdır (5, 10, 12). Resüspansiyon için numunenin karıştırılması özellikle hemoglobin, hematokrit veya oksimetri bakılacağı durumlarda çok önemlidir (11-13).

Kan gazı analizi için örnek alınırken hemoliz oluşmaması için nazik bir alım yapmaya, travmatik hareketlerden uzak kalmaya ve aldıktan sonra da çalkalama yapmamaya özen gösterilmelidir. Hemoliz sonucu K^+ değerlerinde yalancı yükseklik gözükmektedir (14).

6.2. Hava Kabarcıklarının Çıkartılması

Örnek alındıktan sonra hava kabarcıklarının çıkarılması, pCO_2 ve pO_2 ölçümlerinin doğruluğu için çok önemlidir. Hava kabarcıkları enjektörün kapağı kapatılmadan önce ve en geç 1-2 dk içinde, enjektöre nazikçe vurularak çıkartılmalıdır (15). Kan gazı örneği, direkt damardan kan gazı enjektörüne aktarılmalıdır, örneğin enjektörden enjektöre aktarılması doğru değildir. İşlem sonrası kan alınan bölgeye de en az 5 dakika bası yapılmalıdır (1).

6.3. Hasta Tanımlama ve Etiketleme

Doğru kan alma işlemi hastanın doğru şekilde kimlik tanımlaması ile başlar. Acil ve kritik hastalarda kan gazı numunesi alımı sırasında doğru hasta tanımlama daha zor bir işlem olabilir. Hasta durumuna bağlı olarak hastanın klinik endikasyonları da (medikal ventilasyon, vücut sıcaklığı, nefes alıp-verme paterni vb.) belirlenmeli ve kaydedilmelidir (16).

6.4. Numune Transferi

Kan gazı analizleri için en ideali örnek alınır alınmaz laboratuvara transfer edilip analiz edilmesidir (4). Pnömatik sistem ile örnek gönderildiğinde enjektörün içine yeni hava kabarcığı girmesine neden olabileceğinden, gönderimin taşıyıcı

personel ile yapılması en uygunudur (4, 15). Taşıma sırasında kan gazı örneği sallanmamalı ve çalkalanmamalıdır (5).

Plastik enjektöre alınmış örnekler oda sıcaklığında transfer edilmeli, 30 dakika içinde de çalışılmalıdır (4,10). Eğer örnekte lökosit ve trombosit sayıları yüksek ise veya şant çalışmalarında 5 dakika içinde analiz gerçekleşmelidir. Analizi 30 dakikayı aşacak olan örnekler cam enjektöre alınmalı ve buzlu suya batırılmalıdır. Bu örneklerde elektrolit ölçümleri sıcaklığın eritrositler üzerindeki difüzyon etkisinden dolayı güvenilir değildir. Sadece kan gazı ölçümleri güvenilirdir (1,2).

Analiz edilmeden önce numunenin son bir kez karıştırılarak homojenize hale getirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Konukoğlu D. Kan Gazları El Kitabı, Nobel Tıp Kitap Yayınevi, İstanbul, 2017
2. Kan Gazı, pH ve İlişkili Diğer Ölçümlerde Preanalitik Evre Kılavuzu, Türk Biyokimya Derneği Preanalitik Evre Çalışma Grubu, 2020-Ankara ISBN: 978-605-87229-9-6
3. Davis MD, Walsh BK, Sittig SE, Restrepo RD. AARC Clinical Practice Guideline:Blood Gas Analysis and Hemoximetry. 2013 Oct;58(10):1694-703
4. CLSI document GP43-A4. Procedures for the Collection of Arterial Blood Specimens; Approved Standard—Fourth Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004
5. CLSI document C46-A2. Blood Gas and pH Analysis and Related Measurements; Approved Guideline-Second Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009
6. Shapiro BA, Peruzzi WT, Templin R. Clinical Application of Blood Gases. St. Louis, MO: Mosby; 1994:301-308
7. Byrne AL, Bennet M, Chatterji R, Symons R, Pace NL, Thomas PS. Peripheral venous and arterial blood gas analysis in adults: are they comparable? A systematic review and meta-analysis. Respirology 2014, 19: 168- 175
8. Dukic L, Kopcinovic LM, Dorotic A, Baršic I. Blood gas testing and related measurements: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory. Medicine Biochemia Medica 2016;26(3):318-36

9. Jaschke K, Brown D, Clark A, Doull S, English A, Hoover N, et al. Speed of blood withdrawal and accurate measurement of oxygen content in mixed venous blood. Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses 2014; 23 (6): 486– 493
10. Approved IFCC Recommendations on Whole Blood Sampling, Transport and Storage for Simultaneous Determination of pH, Blood Gases and Electrolytes. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995; 33: 247-253
11. WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health care settins, 2015 www.who.int/injection_safety/global-campaign/injection-safety_guideline.pdf. Erişim 01.02.2020
12. Higgins, C. The use of heparin in preparing samples for blood gas analysis. 2007 MLO 16-20
13. Radiometer Medical ApS. ABL90 FLEX operator's manual 2012
14. Baer DM, et al. Investigating elevated potassium. 2006 MLO 24-31
15. Toffaletti JG, McDonnell EH. Effect of small air bubbles on changes in blood pO2and blood gas parameters: calculated vs measured effects. Acutecaretesting.org 1-8, 2012
16. Scanlan CL, Wilkins RL, Stoller JK. Fundamentals of Respiratory Care. 7th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1999:343

BÖLÜM 13

SOLUNUM SIKINTILI HASTADA GÜNCEL BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Sedat GÜLTEN

1. Giriş

Solunum, akciğerler aracılığı ile O_2 alıp CO_2 verme işlemidir. Hücreler bu O_2'yi enerji elde etmek için mitokondride kullanmaktadır. O_2'nin %95'i eritrositler içindeki hemoglobin ile taşınmaktadır. Solunum işlevi sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilmesi, solunum kasları, solunum merkezi, alveoller, akciğer damarları ve kardiyovasküler sisteminin koordine bir şekilde çalışması ile sağlanmaktadır (1).

2. Solunum İşlevi

2.1. Solunum İşlevi Tanımı ve Dispne

Solunum işlevinin koordinasyonunda, birlikte çalışan sistemlerdeki herhangi bir bozukluk direkt olarak, böbrek gibi bu sistemleri etkileyen organ veya sistemlerdeki bozukluk ise dolaylı olarak solunum işlevini bozar. Sonuç olarak hastalar tarafından solunum güçlüğü, boğulma hissi, nefes darlığı, hava açlığı, ağır soluma gibi tanımlanan şikayetler meydana gelir. Bu tanımlamaların hepsinin tıptaki karşılığı ise 'dispne'dir. Dispne, Amerikan Toraks Derneği (ATS) tarafından 'hoş olmayan veya konforsuz soluk alma hissi ve çeşitli yoğunlukta duyuların oluşturduğu kişisel solunum rahatsızlığı deneyimi' olarak tanımlanmaktadır (2).

Sağlıklı insanlarda da egzersiz sırasında ve yükseklik değişmelerinde dispne gelişebilir. Bu haliyle gelişen dispne normal karşılanmaktadır. Yaşlı insanlarda da beraberinde bir hastalık olmasa bile dispne gelişimi kolaylaşmıştır. Çünkü solunum fizyolojisinde, yaşlanmayla birlikte, akciğer elastikiyetinde,

solunum kas kuvvetinde ve zorlu vital kapasitede azalma, egzersize solunum yanıtında artma, hava hapsi oluşumunda artış, alveolokapiller gaz değişiminde bozulma, hipoksi ve hiperkapniye solunum yanıtında ise azalma meydana gelmektedir (3).

2.2. Dispne Ölçekleri

Çeşitli ölçekler, dispnenin günlük yaşam aktivitesine etkisini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu ölçekler ile dispnenin derece ve şiddeti tespit edilmeye çalışılmaktadır. Literatürde, 33 adet dispne ölçeği olduğu bir derlemede belirtilmiştir (4). Bunlardan bazıları: Modifiye Borg dispne skalası, Vizüel Analog Skalası (VAS), 'Medical Research Council' (MRC) dispne skalası, Oksijen Tüketim Diagramı (OTD), Kronik Solunum Hastalıkları Soru Formu'dur (Chronic Respiratory Disease Questionnaire-CRQ). Ancak bu ölçeklerden hangisinin daha iyi sonuç verdiğine ilişkin bir fikir birliği yoktur (5).

2.3. Dispne Sınıflamaları

Dispne çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Bunlardan bazıları; akut ve kronik (başlangıç şekline göre) üst havayolu ve alt havayolu kaynaklı (dispnenin oluştuğu havayolunun yerine göre) ve dispneye neden olan organ sistemlerine göre gibi çeşitli şekillerde sınıflanabilir.

2.3.1. Başlangıç Şekline Göre

Başlangıç şekline göre dispne akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut dispne dakikalar ya da günler içinde gelişir, kronik dispne ise yavaş ilerler ve bir aydan uzun süren dispnelere denir. Akut ve kronik dispnenin en sık nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (6).

Tablo 1. Akut ve kronik dispne nedenleri

Akut	**Kronik**
Spontan pnömotoraks	Plevral effüzyon
Astım	Sol ventrikül yetmezliği
Pulmoner ödem	Diffüz interstisyel fibrozis
Pulmoner tromboemboli	Astım
Pulmoner hemoraji	KOAH
ARDS	Pulmoner damar hastalıkları
Plevral effüzyon	Trakeal stenoz

Pnömoni	Şiddetli anemi

Dispnenin ani başlangıçlı olduğuna karar verilirse, bir yandan tanı süreci hızlandırılmalı bir yandan da tedaviye başlanmalıdır. Mesela, eğer hastaya tansiyon pnömotoraks tanısı konulursa, derhal midklavikular hat ile ikinci interkostal aralığın kesiştiği yerden iğne ile girişim yapmak hayat kurtarıcıdır. Kronik dispne ile karşılaşıldığında ise ayrıntılı bir öykü sonrası hastanın ek hastalıkları öğrenilerek hızlıca tanıya gidilebilir. Astım ve kalp yetmezliği, tekrarlayan dispne nöbetlerinin kronik dispne grubu içindeki en ciddi nedenleridir (5).

2.3.2. Havayolunun Yerine Göre

Dispnenin kaynaklandığı yere göre üst havayolu veya alt havayolu kaynaklı dispne olarak ikiye ayrılır (7). Bu sınıflama, acil durumlarda, havayolu açıklığının nasıl sağlanması gerektiği konusunda da yol göstericidir. Bu sınıflama, bu yönüyle çok önemlidir. Ağız, burun boşlukları, farinks ve larinks üst havayollarını oluşturur. Üst hava yollarının asıl görevi akciğerlere ulaşan havanın ısı ve neminin ayarlanması, partiküllerden temizlenmesidir. Bu bölgedeki dispneler çoğunlukla, anjiyoödem, peritonsiller ve retrofaringeal abse, epiglottit, kanser, yabancı cisim ve travma kaynaklıdır. Bu bölgenin tıkanıklıklarına bağlı dispnelerde trakeostomi gibi cerrahi metotlara başvurulmak zorunda kalınabilir.

Alt havayollarını ise trakea, bronşlar, bronşiyoller ve alveoller oluşturur. Alt hava yollarında meydana gelen dispneler çoğunlukla kalp ve akciğer ile ilişkilidir. Bu bölgenin dispnelerinde havayolunun açıklığını sağlamak için orotrakeal entübasyon gerekebilir (8).

2.3.3. Organ Sistemlerine Göre

Organ sistemlerine göre yapılan dispne sınıflamaları da sık kullanılmaktadır. Bu sınıflama şu şekilde yapılmaktadır:

1- Havayolu: Yabancı cisimler, kitleler, darlıklar, anjiyoödem, trakeomalazi ve bronşiektazi,
2- Akciğer: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, pnömoni, pulmoner fibrozis, atelektazi, sarkoidoz, akut akciğer hasarı, erişkin solunum zorluğu sendromu (ARDS), pnömotoraks, plevral efüzyon, kifoskolyoz,

3- Kalp: Myokardiyal iskemi, kalp yetmezliği, perikardit, myokardit, kardiyomyopati, kapak hastalıkları, hipertansif kriz,
4- Nöromusküler: Serebrovasküler olaylar, Myastenia Gravis, Guillain-Barre sendromu, botulizm, nöropati ve myopatiler,
5- Vasküler: Pulmoner tromboemboli (PTE), hava, yağ veya amniyotik emboli, pulmoner hipertansiyon, vaskülitler, arteriyovenöz fistüller,
6- Diğer nedenler: Böbrek yetmezliği, anemi, metabolik asidoz, şok, karbonmonoksit zehirlenmeleri, methemoglobinemi, gastroösefagiyal reflü, psikojenik hiperventilasyon

3. Dispne Şikayeti Olan Hastanın Değerlendirilmesi

Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene çok önemlidir çünkü dispnenin pek çok sebebi vardır. Hayati birçok hastalığın ilk bulgusu dispne olabilir.

3.1. Öykü Alınması

Kısa ve amaca yönelik bir öykü (ör: akut dispne, yabancı cisim aspirasyonu) ayrıntılı bir inceleme yapılmadan önce alınmalı ve derhal hastanın birincil bakısına geçilmelidir. Birincil bakıda asıl olan, hayati durumların tespiti ve tedavisidir. Gerekliyse resüsitasyona derhal başlanmalıdır (9).

3.2. Fizik Muayene

Dispne sadece göğüs kafesinin içi ile alakalı bir semptom değildir. Bu yüzden tüm sistem muayeneleri ayrıntılı olarak ve sırasıyla yapılmalıdır (6, 10).

3.3. Laboratuvar Tetkikleri

Dispne şikayetiyle başvuran hastanın öykü ve fizik muayene ile oluşan kanı sonrası, tanı koymada yardımcı olarak çeşitli laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

3.3.1. Arteriyel Kan Gazı (AKG)

AKG analizi O_2 ve pCO_2 gaz değişim bozukluklarını anlamada faydalıdır. Akut dispnede normal olabileceği gibi yalnız AKG analizi ile de solunum değerlendirilemez (8). AKG'daki parametrelerinin normal değerleri pH:7,35-7,45, pO_2:83-100 mmHg, pCO_2:35-45 mmHg, O_2 satürasyonu: % 94-98 ve HCO_3: 22-26 mmol/L'dir (11, 12).

3.3.2. D-dimer

D-dimer, fibrinin çözülmesi ile açığa çıkan, spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Periferik venöz kandan ölçülür. PTE gibi venöz tromboembolik hastalıkların değerlendirilmesinde sık kullanılmaktadır. Normal fizyolojide trombüs formasyonunun oluşumundan sonra 1 saat içinde ortaya çıkması beklenir. Yarılanma ömrü 4-6 saattir. PTE'de süregelen fibrinolizis nedeniyle en az bir hafta yüksek seyreder (13). Retiküloendotelyal sistem ve üriner sistem yoluyla plazmadan temizlenir.

Acil servislerde D-dimerin esas kullanım alanı PTE tanısına yardımcı olmaktır. D-dimerin ölçüm yöntemlerine göre de duyarlılık ve özgüllük değerleri değişmektedir (14). Kantitatif olarak yapılan ölçümlerde Enzim bağlı immunosorban test (ELISA) ve türbidimetrik yöntemler, kalitatif ölçümler için ise eritrosit aglütinasyon, klasik lateks ve mikrolateks aglütinasyon testleri kullanılmaktadır (15). Yapılan çalışmalar sonucunda tüm bu teknikler karşılaştırılmış ve 'Summary Receiver Operating Charecteristic (SROC)' analizi ile eritrosit aglütinasyon yönteminin diğer testlerden daha yüksek özgüllüğü olduğu anlaşılmıştır (Tablo 2) (13). ELISA yönteminin kullanımı nadirdir; pahalı oluşu ve yavaş olması (2-4 saat) nedeniyle acil için pek tercih edilmez. Lateks aglütinasyon yöntemi ise; daha ulaşılabilir ve daha ucuzdur. Ayrıca hızlı sonuç verdiği için oldukça yaygındır (16).

D-dimer düzeyleri pek çok nedenle artabilmektedir. Enfeksiyon, malignite, gebelik, cerrahi operasyon, miyokard infarktüsü, travma ve felç gibi birçok durumda yükselebildiği bilinmektedir. PTE şüpheli vakalarda D-dimer düzeyini yükseltebilecek diğer hastalıkları ekarte etmek gereklidir (17).

Tablo 2. Bazı D-Dimer ölçüm yöntemlerinin 'Summary Receiver Operating Characteristic (SROC)' analizi

Yöntem	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Eritrosit aglütinasyon	99.8	56.5
ELISA	89.5	20
Türbidimetrik	87.7	37
Latex aglütinasyon	87.2	2

D-dimerin pozitif prediktif değeri oldukça düşüktür. Sonuç olarak, D-dimer PTE doğrulanmasında işlevsel değildir. ELISA ve ELISA'dan türetilmiş testlerin duyarlılığı >%95, özgüllüğü ise %40 dolaylarındadır. Bu testler PTE olasılığı

düşük ya da orta olan hastalarda ancak dışlama için kullanabilir. Acile başvuran hastalarda negatif ELISA D-dimer testi, başka test yapılmasını gerektirmeksizin hastaların yaklaşık %30'unda PTE'yi dışlayabilir. VIDAS® D-dimer testinin kullanıldığı çalışmalarda ise, sonucu negatif çıkıp taburcu edilen hastalarda 3 aylık tromboembolik riskin %1'in altında olduğu gösterilmiştir (18). Lateks testler ve tam kan aglütinasyon testinin duyarlılığı %85- 90 aralığındadır ve görece daha düşüktür. Bu testler orta duyarlı testler olarak kabul edilirler (19).

Özet olarak, duyarlılığı yüksek bir test kullanıldığında D-dimer sonucunun negatif olması ile düşük ya da orta düzeyde klinik olasılığı mevcut bulunan hastalarda PTE tanısı güvenli biçimde dışlanabilir. Duyarlılığı orta seviyede olan bir test yöntemi ile yalnızca, düşük klinik olasılığı olan hastalar dışlanabilir.

Yaşlı, ek hastalığı olan ve hastanede yatan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.

3.3.3. Brain Natriüretik Peptit (BNP) ve N-Terminal BNP (NT-proBNP)

BNP, ekokardiyografinin bulunuşundan sonra kalp yetmezliğinin tanısında en önemli gelişme olarak kabul edilmektedir. Dispne ile acile başvuran kardiyak hastaların tanısı, takibi, tedavilerinin düzenlenmesi, nörohumoral kompanzasyon durumlarının değerlendirilmesi ve tarama testi olarak asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun saptanmasında önemli prognostik veri sağlamaktadır (20).

BNP natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. 108 aminoasitlik bir prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif hormon (BNP) ve inaktif N-terminal kısmı içeren NT-proBNP'ye dönüşmektedir. Her ikisi de kanda ölçülmektedir ancak tanı düzeyleri farklıdır. Örneğin, BNP için '<100 pg/mL' negatifitr. '100-500 pg/mL' arasında kalp yetmezliği ihtimal dahilindedir. '>500 pg/mL' kalp yetmezliği için tanısaldır (21).

NT-proBNP'de ise '450 pg/mL' 50 yaş altındaki hastalarda, '900 pg/mL' ise 50 yaşın üstündekilerde kalp yetmezliği için anlamlıdır. BNP'nin pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon gelişen KOAH, böbrek yetmezliği, sepsis, ARDS, subaraknoid kanama (SAK), anemi gibi kalp yetmezliği dışı birçok durumda yükselmesi duyarlılığını azaltmaktadır (22).

BNP'nin asıl kaynağı ventriküllerdir. Bundan dolayı BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (20). BNP'nin çok azı depo granüllerinde bulunur, sentezi genomik olarak kontrol edilir. Sentez için en önemli uyaran miyosit gerilimidir. Bunu basınç ve volüm yükü oluşturur (23). Buna ek olarak kalp atım hızının artması, tiroid hormonları, glukokortikoidler, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini arttırmaktadır. BNP plazma

yarılanma ömrü 18-22 dakika civarındadır. Reseptör aracılığı ile hücre zarından alınıp sitoplazmada endositoz ile parçalanarak veya böbrek ve damar endotelindeki endopeptidazlarla yıkılır (24).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kalp yetersizliği tanısında önerilen üç farklı laboratuvar testi mevcuttur. İlki 2000 yılında kullanıma girmiştir. BNP düzeyini insan plazmasından ölçen bu test 'Triage BNP' testidir. 'Florescene' yöntemiyle 15 dakikada sonuç vermektedir. İkincisi ise 2003 yılında FDA tarafından onaylanan 'Shionogi BNP' testidir. Bu test önceki yapılan çalışmalarda kullanılmıştır ancak analiz zamanı 20 saat gibi uzun bir süredir. FDA 2002 yılında BNP'nin N-terminal parçasını ölçümleyen yeni bir testi onaylamıştır. Bu ölçüm sistemi ile NT-proBNP (1-76) ölçümü yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar BNP ölçümü ile NT-proBNP ölçümünün benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir ancak NT-proBNP daha uzun ömürlü ve kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez. Ayrıca bu test hızlı bir şekilde çalışılabilmektedir. Bu testin en önemli dezavantajı ise daha çok renal yol ile vücuttan atılmasıdır. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsızdır (25).

3.3.4. Diğer Laboratuvar Testleri

Dispne şikayeti olan tüm hastalarda hemogram ve biyokimya testleri de çalışılmalıdır. Anemi, polistemi, trombositopeni ve lökositoz diğer sonuçlarla beraber değerlendirildiğinde fayda sağlayabilir. Elektrolit bozuklukları yol gösterici olabilir. Mesela, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperkalemi, konjestif kalp yetmezliği olanlarda hiponatremi önemli bulgulardır. Kan üre nitrojeni ve kreatinin böbrek; alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) ise karaciğer patolojileri ile ilgili veri sağlar. Kreatin fosfokinaz (CPK) kas yıkımında arttığı için kalp kas tutulumu olan hastalıklara yönlendirebilir (5).

KAYNAKLAR

1. Grippi MA. Respiratory failure: An overview. In: Fishman PA, Elias JA, Fishman JA (eds): Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York. McGraw-Hill, 2008:2509-22
2. American Thoracic Society. Dyspnea Mechanisms, assessment, and management: A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:321-40

3. Keenleyside G, Ahmedzai SH. Breathlessness in advanced disease. Medicine 2008;36(2):82-87
4. Bausewein C, Farquhar M, Booth S et al. Measurement of breathlessness in advanced disease: A systematic review. Respir Med 2007;101(3):399-410
5. Arslan B. Acil servise dispne yakınması ile başvuran olgularda yakınma şiddeti ile klinik ve laboratuar verilerinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, OMÜ, Samsun-2008
6. Fishman PA, Taichman DB. Approach to the patient with respiratory symptoms. In: Fishman PA, Elias JA, Fishman JA (eds): Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York. McGraw-Hill, 2008;87-426 7.
7. Yürüktümen A, Karcıoğlu Ö, Ayrık C. Dispne: Klinik ve patofizyolojik özellikler. Akademik Acil Tıp Dergisi 2004;4:9-13
8. Stapczynski JS. Respiratory distress. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds): Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 6th ed. New York. McGraw-Hill, 2004:437-45
9. Karcıoğlu Ö. Göğüs hastalıklarında aciller; acil servise dispne ile başvuran hastaya yaklaşım. www.toraks.org.tr/kişokulu4-ppt-pdf/Ozgur-Karcioglu.pdf
10. Michael SS, Lewis A. Manifestations of respiratory disease. In: Mason RJ, Murray FJ, Nadel JA (eds): Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. WB Saunders, 1994; 511-28
11. Tosun GA, Tutluoğlu B. Arter kan gazları ve asit baz dengesi. Solunum Dergisi 2000;2:201-10
12. Nicolau DD, Kelen GD. Acid-Base disorders. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds): Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 6th ed. New York. McGraw-Hill, 2004:149-59
13. Kleine J, Johns K, Colucciella S, Israel E. New diagnostic tests for pulmonary embolism. Annals of emergency medicine 2000; 30; 168-77.
14. Michiels JJ, Gadisseur A, Planken M et al. Different Accuracies of Rapid EnzymeLinked Immunosorbent, Turbidimetric, and Agglutination D-Dimer Assays for Thrombosis Exclusion: Impact on Diagnostic Work-Ups of Outpatients with Suspected Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Semin Thromb Hemost 2006; 32(7): 678-93
15. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. Arch Bronco 2004; 40: 580-94.

16. Kutinsky I, Blakley S, Roche V. Normal D-dimer levels in patients with pulmonary embolism. Arch Intern Med. 1999; 159: 1569-72.
17. Meyer G, Collingnon MA, Guinet F. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary thromboembolism. Eur J Nucl Med. 1990; 17: 315-9.
18. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL et al. Multidedectorrow computed tomography in suspected pulmonary embolism. N Eng J Med 2005; 352: 1760- 1768.
19. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med 2000; 109: 357-361.
20. Duygu H, Turk U, Zoghi M, Nalbantgil S. The importance of plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases. Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 305-11.
21. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy; a prospective multicenter study of 359 cases. Medicine (Balt) 1990; 69: 307-16.
22. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. N Engl Med 2003; 349: 1247-56.
23. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 161-6.
24. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol 1996; 77: 828-31.
25. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Curr Probl Cardiol. 2004; 29:707-69.

BÖLÜM 14

KAN GAZI ANALİZİ VE ASİD BAZ DENGESİ

Cihan ŞAHİN, Hüsne BAYRAK ŞAHİN

TEMELLER

Bir Karışımdaki Gazın Fraksiyonel Konsantrasyonunun Hesaplanması

Bir karışımdaki tek bir gazın konsantrasyonu, karışımdaki bütün gazların toplamına bölünerek hesaplanabilir. A,B ve C gazlarından oluşan bir karışımda;

$$F_M A: \frac{A}{A+B+C} \text{. eklindedir.}$$

Atmosfer, nitrojen, oksijen, karbondioksit, argon ve su buharı gibi gazların bir karışımıdır. Argon ve karbondioksit miktarları minimumdur. Normal ortam (kuru) koşulları altında ayrıca az miktarda su buharı içermektedir. Atmosferdeki bu gazları kesirli konsantrasyonlar olarak ifade edersek;

$$F_I O_2 = 0{,}21 \qquad F_I N_2 = 0{,}79$$

Alveolar Hava Denklemi ve Parsiyel Basınç

Gazlar sürekli hareket halindedir, birbirleriyle ve herhangi bir yüzeyle çarpışırlar. Çarpışma sayısını ise o gazın basıncı belirler. Çarpışmanın fazlalığı basınç yüksekliği ile doğru orantılıdır. Gaz karışımlarında ise gazların tek tek parsiyel basınçları toplamı karışımın basıncını belirler. Bu literatürde Dalton yasası olarak isimlendirilir (1).

Her gazın kısmi basıncı, o gazın karışım içindeki molekül sayısıyla orantılıdır. Böylece karışımdaki herhangi bir gazın parsiyel basıncı, o gazın fraksiyonel konsantrasyonu ile gaz karışımının toplam basıncı çarpılarak hesaplanabilir.

$$P_{total} = P_1 + P_2 + P_3 \ldots \qquad P_M A = F_M A \times P_{total}$$

Aynı şey hava için de geçerlidir. Atmosferi oluşturan gaz karışımının kinetik enerjisi atmosferik veya barometrik basıncı yaratır ($P_{barometrik}$). Barometrik basıncın önemli bir belirleyicisi ise deniz seviyesinden yüksekliktir. Deniz seviyesinde, barometrik basınç 760 mmHg'dir ve yüksek irtifalara çıkıldıkça azalır.

Solunduğunda, kuru atmosferik hava vücut sıcaklığına kadar ısıtılır ve tamamen nemlendirilir. Ortaya çıkan nemlendirme ile oluşan su buharı, gaz karışımına 47 mmHg daha ekler. Fakat, geleneksel olarak, solunan gazın fraksiyonel konsantrasyonu su buharı basıncı çıkarılarak hesaplanır (yani, kuru gazlar olarak) . Bu nedenle, oksijen dahil her solunan gazın kısmi basıncı, karışımdaki gazın fraksiyonel konsantrasyonu olarak hesaplanır.

$$P_A = F_iA \times (P_{barometric} - P_{Su})$$

Ancak alveollerdeki bir gazın kısmi basıncını hesaplarken, akciğerlere dönen mix venöz kandaki karbondioksit konsantrasyonun alveollere kadar değişimini dikkate almamız gerekir. Böylece alveollerdeki parsiyel oksijen basıncı;

$$P_AO_2 = [\, F_iO_2 \text{ x } (P_{barometrik} - P_{su})] - [1.25\text{x } P_aCO_2]$$

Bu denklem alveolar hava denklemi olarak isimlendirilir.

ALVEOLAR KAPİLLER MEMBRANDAN DİFÜZYON

Fick Yasası ve Akciğerde Gaz Değişimi

Alveolar yüzey alanı oldukça geniştir ve gaz değişimini ideal hale getiren geniş bir pulmoner kapiller damar ağı içerir. Gaz hareketi alveolar-kapiller membran boyunca difüzyonla gerçekleşir ve Fick yasası olarak tanımlanır (2).

$$V_{gaz} = D_M \text{ x } (P_1 - P_2)$$

Fick yasasına göre, bir doku düzlemi veya membran boyunca gaz transfer hızı (V_{gaz}) iki membran arasındaki gazın parsiyel basınç farkı ve membran difüzyon kapasitesiyle doğru orantılıdır. Membran difüzyon kapasitesi ise çözünürlük, membran yüzey alanı, membran kalınlığı ve gazın moleküler ağırlığına bağlı olarak değişmektedir (3).

Difüzyon Kapasitesi

Akciğer fizyolojik durumunun tahmininde karbon monoksit difüzyon kapasitesi (D_LCO) iyi bir göstergedir. Tahmin edilen aralığın altında bir değer fizyolojik bir problemin varlığına dair bir ipucu olur. Bununla birlikte, elde edilen ölçümü etkileyen bir dizi normal fizyolojik faktör vardır:

Tablo 1: Difüzyon kapasitesinin etkene karşı değişimi

FAKTÖR	DEĞİŞİM ŞEKLİ	D_LCO' ya etkisi
Kilo,boy,yüzey alanı	artış	artış
Akciğer volümü	artış	artış
Yaş	20 yaş altı 20 yaş üstü	artış Her yıl %2 azalma
Cinsiyet	Kadın	%10 daha az
Aktivite seviyesi	Egzersizde artış	artış
Vücut pozisyonu	Supin>Oturur>Ayakta	artış

Bu fizyolojik değişimlerin yanında kişinin sahip olduğu hastalıklarda D_LCO' da önemli değişimlere neden olur:

Tablo 2: Hastalık ve difüzyon kapasitesi üzerine etkileri

HASTALIK	ARTMIŞ D_LCO	AZALMIŞ D_LCO
Obstruktif bozukluklar		KOAH Amfizem Kronik Bronşit
Restriktif bozukluklar	Akut alveolar hemoraji	Kronik/ rekürrent hemoraji Pulmoner fibrozis Pulmoner ödem Pulmoner embolizm Vaskülit Ağır pulmoner hipertansiyon
Diğer bozukluklar	Polistemi	Anemi

Karbondioksit Difüzyonunda Değişim

Pulmoner parankimdeki hafif anormallikler genellikle karbondioksit için artan arteriyel-alveoler gradyan ile ilişkilidir. Alveolar-kapiller membranın daha ileri kalınlaşması ve $D_L CO$ 'da normalin yaklaşık %25'ine varan düşme, karbondioksitin arteriyel-alveoler gradyantında artışa neden olur.

OKSİJEN TRANSPORTU

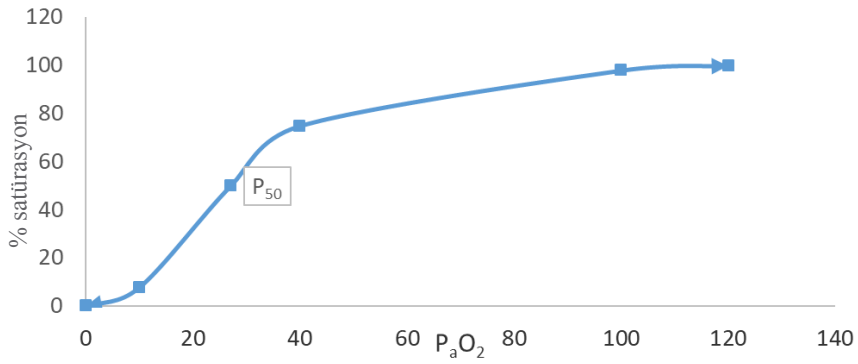
Oksijen (O_2) alveollerden pulmoner kapiller damarlara girdiğinde, bir kısmı plazmada kalırken daha büyük kısmı kırmızı kan hücrelerine girer.Kırmızı kan hücreleri, kemik iliği progenitör hücrelerinden elde edilir. Olgunlaşması ile birlikte kırmızı hücre çekirdeğini, ribozomlarını ve mitokondrisini kaybeder. Bu hücreler protein sentezi, oksidatif fosforilasyon ve bölünme gibi yeteneklere sahip değildirler. Ancak çok etkili bir taşıyıcı olarak işlev görebilirler. İçbükey şekil geniş bir yüzey alanı sağlar; tipik bir çift tabaka olan zar esnektir ve nispeten dayanıklı, kendi üzerine katlanmasına ve küçücük kapillerlere sığmasına izin verir (4).

Hemoglobin

Hemoglobin (Hb) molekülü 4 alt birimden oluşan bir tetramerdir. Her alt birim bir hem ilişkili bir globin zincirinden oluşur. Hem merkezinde demir atomu bulunan demir-porfirin bileşiğidir ve oksijen bağlanma bölgesini ihtiva eder. Yapısında 4 hem halkası olduğundan 4 tane demir atomu bulunur. Hemoglobin; α (alfa), β (beta), ɣ (gama) ve δ (delta) olmak üzere 4 polipeptid zinciri içerir. Yetişkin bir insanın hemoglobini %98' i HbA1 ($\alpha_2\beta_2$), kalan %2'si ise HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) şeklindedir. Fetustaski hemoglobin olan HbF ise $\alpha_2\gamma_2$ zincirlerinden oluşur ve yaşamın ilk 6 ayına kadar HbA ya dönüşür.

Oksijen- Hemoglobin Disasiasyon Eğrisi

Oksijen-Hemoglobin disosiayon eğrisi, arteriel oksijen basıncı (P_aO_2) ile hemoglobin satürasyonu arasındaki ilişkiyi tanımlar. P_aO_2 arttıkça, Hb ile bağlanan O_2 miktarı sigmoidal bir eğrisellikte artış gösterir.



Şekil 1: Oksijen- Hemoglobin disosiyasyon eğrisi

Eğriye dikkat edildiğinde $P_aO_2 >$60 mmHg olduğunda eğri düzleşmeye başlar. Bu basıncın üzerindeki değişimler Hb satürasyonunda ciddi değişimlere neden olmamaktadır.

Eğrinin genel konumunu açıklamak için yararlı bir parametrede P_{50} değeridir. Hemoglobinin %50 doygunluğa ulaştığı arteriyel oksijen basıncını tanımlar. 37°C'de ölçülen ve arteriyel pH'ı 7.40 olan bir kişide P_{50} değeri yaklaşık 27 mmHg'dir. Hemoglobinin oksijene afinitesi azaldıkça oksijen dokuya daha kolay salınır. Bu, eğride sağa doğru bir kaymayı daha yüksek bir P_{50} değerini gösterir.

Tablo 3: Oksijen-Hemoglobin disosiyasyon eğrisini etkileyen faktörler

Faktör	Sağa kayma (P_{50} de artış)	Sola kayma (P_{50} de azalma)
Ph	Azalma	Artış
CO_2	Artış	Azalma
Organofosfatlar	Artış nedenleri; .anemi .kan kaybı .kronik akciğer hastalıkları .yüksek irtifa .sağdan sola şant	
Sıcaklık	Hipertermi	Hipotermi
CO		CO varlığı
Methemoglobinemi		Methemoglobinemi varlığı
Anormal hemoglobin		HbF

2.2.1 Bohr Etkisi:

Arteriel karbondioksit basıncında veya hidrojen iyon konsantrasyonunda bir artış nedeniyle oksijen- hemoglobin disosiasyon eğrisinde sağa kaymayla birlikte Hb'nin dokulara daha kolay salınımını ifade eder.

2.2.2. Haldane Etkisi:

Deoksijenize Hb'nin oksihemoglobine göre daha iyi bir proton alıcısı olması nedeniyle hemoglobinin deoksjenize halindeki CO_2 taşıma yeteneğindeki artışı ifade eder.

Arteryel Kandaki Total Oksijen İçeriğinin Hesaplanması

Kanda oksijen taşınmasının ana şekli hemoglobine bağlanması şeklindedir. Her gram hemoglobin maksimum 1,34 mL oksijen bağlayabilir.

Kandaki hemoglobin konsantrasyonu 15 g/dL olan sağlıklı bir insanda, oksijen taşıma kapasitesi 20.1 mL O_2dL kandır.

Normalde Hb'ne bağlı olan oksijen miktarı her zaman %100 doygunluğu yansıtmaz. Aslında, arteriyel oksijen basıncı 100 mmHg olduğunda oksihemoglobin disosiasyon eğrisine göre, arteriyel kanın yaklaşık % 97 si oksijenle satüre haldedir.

Oksijenin büyük kısmı Hb bağlı halde taşınırken küçük bir miktar O_2 ise çözünmemiş olarak taşınır ve arteriel kandaki O_2 içeriği hesaplanırken bu da hesaba eklenir (5).

$$C_aO_2 = (1.34 \times [Hb] \times S_aO_2) + (P_aO_2 \times 0.0031)$$

VENTİLASYON PERFÜZYON İLİŞKİSİ

1.1. Ventilasyon: Tidal volüm (500ml-Ölü boşluk(150ml)) x solunum sayısı(12soluk/dakika): 4 L/dakika

1.2. Perfüzyon: Bir dakika içinde pulmoner kapiller boyunca akan kan akım miktarıdır. Perfüzyonun belirleyicisi kardiyak output (CO) dur. Sağlıklı bir bireyde yaklaşık olarak 5 L / dakikadır.

Kardiyak output (CO): Stroke volüm X Kalp hızı : 5 L/dakika

BueşitliklerkullanıldığındaVentilasyon/Perfüzyonoranı(V/P) $= \frac{4\ L/dk}{5\ L/dk}$: 0,8 şeklinde olacaktır.

1.3. Ventilasyon Değişimi; Eğer alveolar PO_2 miktarı artarsa o bölgeden geçen arter endotelinden nitrik oksit(NO) salınır ve buna bağlı olarak arter düz kas hücresinden K^+ salınıvermesi ve hiperpolarizasyon gerçekleşir. Bu sayede oluşan vazodilatasyon nedeniyle artan ventilasyon artan perfüzyon ile karşılanmış olur. Tersi durumda yani ventilasyonun azaldığı ve PO_2 miktarı azalması sonucunda NO salınamaz ve endotel düz kasında K^+ iyonu birikerek vazokonstriksiyona neden olur. Bunun sonucu olarak perfüzyon azalır ve V/P oranı korunur (6).

1.4. Perfüzyon Değişimi; Egzersiz yapılması gibi CO_2 artışına neden olan durumlarda artan perfüzyonu dengelemek amacıyla alveolda artan PCO_2 alveolar düz kaslarda dilatasyona neden olarak alveolar akım önündeki direnci azaltarak alveolar akımın artmasını sağlar. Bu sayede alveolar ventilasyon artar. Pulmoner emboli gibi alveolar perfüzyonun azaldığı durumlarda ise etkilenen alveolde gaz değişimi azalacağı için alveolar PCO_2 azalır ve bu da alveol düz kasında bronkokonstriksiyona neden olur. Bu sayede ilgili alveolde ventilasyon da azalır ve V/P oranı korunur.

VENTİLASYON/PERFÜZYON UYUMSUZLUĞU

1.5. Alveolar Ölü Boşluk: Pulmoner emboli varlığında ilgili alveolde kan akımının olmaması nedeniyle ventilasyon olmasına rağmen perfüzyon gerçekleşmeyecek. Böylece alveolar ölü boşluk meydana gelecek ve V/P oranı sonsuza eşit olacak. Ölü boşluk ventilasyonunun neden olduğu hiperkarbi ventilasyonun artırılmasına yanıt verebilmektedir.

1.6. Şant: Alveolar ventilayonu etkileyen herhangi bir durumda ise ilgili alveolde perfüzyonun devam etmesi V/P oranının 0 a eşit olması ile sonuçlanacaktır. Bunun sonucu ilgili alveolde şant gerçekleşir. Oluşan şant nedeniyle gelişen hipoksemi ek oksijen uygulamasına yeterli yanıt vermez.

KARBONDİOKSİTİN TAŞINMASI

Alveolar Karbondioksit Basıncı(P_aCO_2) ve Dakika Ventilasyonu İlişkisi;

Arteriel CO_2 basıncı, CO_2 üretimi ile dakikadaki alveolar ventilasyonun oranı ile belirlenir.

$$PaCO_2 = K \times (VCO_2 / V_A)$$

Bu yüzden sabit bir CO_2 üretim hızında, alveolar ventilasyon sabit kaldığı sürece arteriyel CO_2 basıncı da sabit kalır.

Sabit bir karbondioksit üretimi hızında, $PaCO_2$ dakika ventilasyonunun artmasıyla düşerken, dakika ventilasyonunun azalmasıyla artmaktadır. Ayrıca, çeşitli çalışmalarda görüldüğü gibi, artan ölü boşluk ile $PaCO_2$ yükselirken, ölü boşluğun azaltılması $PaCO_2$ de azalma ile sonuçlanacaktır.

Karbondioksit kanda 3 formda taşınmaktadır.

1. Çözünmemiş Olarak (%5)
2. Bikarbonat Yoluyla (%90): Bikarbonat, karbondioksitin su ile reaksiyona girmesiyle oluşan karbonik asitin, hidrojen ve bikarbonata ayrışması yoluyla oluşur.

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

3. Karbamino Bileşikleri Yoluyla (% 5) : Hemoglobin dahil olmak üzere kan proteinlerinin terminal amino grupları ile karbondioksitin tepkimesi sonucu karbamino bileşikleri oluşur.

ASİT BAZ BOZUKLUKLARI

Vücuttaki enzim fonksiyonlarının devamı, iyon dağılımı ve protein yapısının korunması için vücut sıvılarındaki pH'nın stabil sınırlarda tutulması hayatidir. Vücut ve kandaki tampon sistemleriyle ve böbrekler ve akciğerlerden asit yüklerin atılımı sayesinde pH 7,35 ile 7,45 arasında idame ettirilmeye çalışılır (7).

Konunun içeriğine girmeden önce bazı tanımlamaları yapmak gerekir.

pH: Vücuttaki serbest hidrojen iyon konsantrasyonuna bağlı olarak vücuttaki asit yükünün ölçütüdür.

Baz: Proton tutucuları ya da hidroksid (OH^-) üreticileridir.

Asit: Asitler vücutta proton donörleridir. Proton salabilme özelliklerine göre 2 ye ayrılırlar.

Zayıf Asitler: Bir solüsyonda tamamen disosiye olabilirler (örn: hidroklorik asid).

Güçlü Asitler: Bir solüsyonda tamamen disosiye olamazlar (örn: karbonik asid).

Asidozis: Asit birikimi ya da alkali kaybını tanımlayan bir süreçtir.

Alkalozis: Asit kaybını ya da alkali birikimini tanımlayan bir süreçtir.

$$pH < 7,35 = H^{+}>44 \text{ nmol/litre=Asidozis}$$

$$pH >7,45 = H^{+}<36 \text{ nmol/litre= Alkalozis}$$

Baz Açığı: Normal vücut sıcaklığı ve normal P_aCO_2 de 1 litre kanın pH 'sını eski haline getirmek için gereken asit veya baz miktarıdır. Asidozda negatif, alkalozda pozitiftir. Asit-baz bozukluklarının metabolik bileşeninin şiddetinin belirlenmesinde kullanışlı bir belirteçtir.

VÜCUDUN FİZYOLOJİK TAMPON SİSTEMLERİ

Bikarbonat/Karbonik Asit Tampon Sistemi

Vücudun en önemli tampon sistemdir.

- Kan pH'ına göre düşük pKa'ya (6.1) sahip olmasına rağmen, akciğerler tarafından CO_2 formunda karbonik asidin atılımı ve böbrekler tarafından sürekli olarak bikarbonatın rejenerasyonu sayesinde oldukça etkili bir sistemdir.
- Etkinliği pH düştüğünde arttığı için, asitleri tamponlamada daha etkilidir.
- Plazma bikarbonatının bolluğu nedeniyle kandaki ana tampon sistemdir. Karbonik asit üretimi karbonik anhidraz enzimi tarafından katalize edilir. Bu enzim plazmada bulunmayıp, kırmızı kan hücrelerinde mevcuttur (8).

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

Henderson- Hasselbalch eşitliği bu tampon sistemi için uygulandığında;

$$pH = Pk_A + \log_{10}([HCO_3^-] / [H_2CO_3])$$

Hemoglobin Tampon Sistemi

- Histidininimidazol grupları sayesinde kan tamponu görevi görür. İmidazol yan zincirleri anyoniktir ve H^+ kabul eder.
- Deoksihemoglobin (pKa: 8.2), oksihemoglobine (pKa: 6.6) göre daha kolay disosiye olur. Bu özelliği onu daha zayıf asit ve daha iyi bir

tamponlayıcı haline getirir. Oksihemoglobin oksijenini boşalttığında daha iyi bir tamponlama kapasitesine sahip olan deoksihemoglobine indirgenir. Bu venöz pH'nın arteriyel pH'ya göre neden daha asidik olduğunu açıklamaktadır.

- Hemoglobin tampon sistemi plazma proteinlerinin altı katı tamponlama kapasitesine sahiptir.

Plazma Proteinleri

Hem karboksilleri (COOH) hem de serbest amino (NH2) grupları ayrışabildikleri için kanda ve hücre içinde oldukça etkili tampon sistemleridir.

Fosfat

Hücre içinde bolluğu ve fosforik asitten dihidrojen fosfata sonrasında da monohidrojen fosfata kadar ayrışabilmesi nedeniyle hücre içi tampon sistemleri içinde önemli bir yere sahipken, hücre dışı sıvıda tampon özelliği çok azdır.

$$H_3PO_4 \leftrightarrow H_2PO_4^- + H^+ \leftrightarrow HPO_4^{2-} + H^+$$

Üriner Tampon Sistemleri

- Proksimal ve distal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda gerçekleşir.
- Proksimal tübülde hidrojen, Na^+ karşılığında salgılanır ve karbonik asit oluşturmak için bikarbonat ile birleşir. Oluşan karbonik asit H_2O ve CO_2'ye ayrışır ve tübüler hücrelere serbestçe hareket eder. Burada reaksiyon tersine çevrilir ve oluşan bikarbonat interstisyuma ve daha sonra plazmaya girer. Böylece, salgılanan her hidrojen için, bir bikarbonat geri emilir.
- Hidrojen, salgılanan NH_3 ile birleşerek NH_4'ü oluşturur ve bu da idrarla atılır.
- Amonyak tamponlama esas olarak proksimal ve distal tübülde gerçekleşir.
- Bikarbonat ile tamponlama, bikarbonatın yeniden emilmesiyle sonuçlanırken, fosfat ve amonyak ile tamponlama bikarbonatın rejenerasyonu ile sonuçlanır.

Tablo 4: Kompartmanlara göre tampon sistemleri

Kompartman	Tampon Sistemi	(pKa)
Kan	Bikarbonat/karbonik asit	6,1
	Hemoglobin	7,8
	Plazma proteinleri	7,4
	Fosfat	6,8
Hücre dışı Sıvı	Bikarbonat/karbonik asit	
	Plazma proteinleri	
	Fosfat	
Hücre içi Sıvı	Hücre proteinleri	
	Fosfat	
	Organik fosfatlar	
	Bikarbonat/karbonik asit	
Bone	Kalsiyum karbonat	
İdrar	Bikarbonat/karbonik asit	
	Fosfat	
	Amonyak	9,0

Asit Üretimi:

Vücut metabolik ve solunu0m asitleri üretir. Metabolik asitler; amino asitlerin, fosfoproteinlerin ve fosfolipitlerin metabolizmasından üretilir. Miktarı 70 µmol/dak veya 0.1 mol/gün dür.

Solunum asitleri ise CO_2 üretiminden oluşur ve miktarı 200 mL/dk veya 8 mMol/dakika, bu da 12 mol/gün'e eşittir.(8)

Asit üretiminin diğer kaynakları şunları içerir:

- Laktik asit (yoğun egzersiz, hipoksi ,ilaçlar)
- Ketoasitler (diyabet, alkol, açlık)
- Böbrek yetmezliğine bağlı H^+ sekresyonunun azalması
- Asitleştirici tuzların (NH_4Cl ve $CaCl_2$) alınması.

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Asit-Baz Dengesi Üzerine Etkileri:

- Toplam çalışan nefron sayısı azalma → Amonyak üretim ve sekresyonunda azalma→ idrar H^+tamponlamasında azalma → H^+'nin tübüler sekresyonunda azalma

- Fazla miktarda potasyum, H^+sekresyonunu inhibe eden hücre içi alkaloza neden olur.
- Bikarbonat geri emilimi ve rejenerasyonu azalır.
- Fazla miktarda asit, kemikte kalsiyum karbonat tarafından tamponlanabilir, bu da renal osteodistrofiye katkıda bulunur.
- Azalmış eritropoetin sekresyonundan kaynaklanan yeni kırmızı hücre üretiminin baskılanması nedeniyle hemoglobin seviyeleri azalır.
- Belli koşullarda artmış glomerüler geçirgenlik varlığında plazma proteinleri azalabilir. (glomerülonefrit/nefrotiksendrom).

Kompansatuar Mekanizmalar

$PaCO_2$ / HCO_3 oranının idamesine dayanan bu mekanizmalar pH'ı normale döndürmeyi ve korumayı amaçlar. Bu düzenlemeler pH, HCO_3 ve $PaCO_2$ seviyelerindeki düzenlemeler ile gerçekleştirilir (9).

Hücre içi tamponlama : Karbonik asit-bikarbonat tampon sistemi ve hemoglobin tampon sistemi ile oluşur ve ilk 2 saat içinde ortaya çıkar.

Solunumsal kompanzasyon: 24 saate kadar maksimum etkiye ulaşır.

Hiperventilasyon: Metabolik asidoz varlığında ortaya çıkar.

Hipoventilasyon: Metabolik alkaloz varlığında ortaya çıkar.

Renal Kompanzasyon:

Asit sekresyonunda ve bikarbonat retansiyonunda artış: Respiratuar asidoz varlığında ortaya çıkar.

Asit sekresyonunda ve bikarbonat retansiyonunda azalma: Respiratuar alkaloz varlığında ortaya çıkar.

İdrarla amonyum ve fosfat atılımı yoluyla bikarbonat oluşumu azalmış bikarbonatı tekrar yükselterek, yaklaşık 2-3 günlük bir süreçte tamponlama gerçekleştirir.

Tablo 5 : Asid-baz bozukluklarında, primer değişim ve kompanzasyon mekanizmaları

Primer Bozukluk	Dengesizlik	Kompansatuar Yanıt	Kompanzasyon Mekanizması	Beklenen Kompanzasyon Seviyesi
Metabolik Asidoz	$HCO_3^-\downarrow$	$PCO_2\downarrow$	Hiperventilasyon	HCO_3 seviyesindeki her 1 mmol/L azalmada, PCO_2 seviyesinde 1,2 mmHg azalma
Metabolik alkaloz	$HCO_3^- \uparrow$	$PCO_2\uparrow$	Hipoventilasyon	HCO_3 seviyesindeki her 1 mmol/L artışta, PCO_2 seviyesinde 0,7 mmHg artış
Respiratuar Asidoz	$PCO_2 \uparrow$	$HCO_3^-\uparrow$		
Akut			Hücre içi tamponlama	PCO_2 seviyesinde her 10 mmHg artışta, HCO_3 seviyesinde 1-2 mmol/L artış
Kronik			Renal:Amonyum atılımı yoluyla bikarbonat üretimi	PCO_2 seviyesinde her 10 mmHg artışta, HCO_3 seviyesinde 3-4 mmol/L artış
Respiratuar Alkaloz	$PCO_2 \downarrow$	$HCO_3^-\downarrow$		
Akut			Hücre içi tamponlama	PCO_2 seviyesinde her 10 mmHg azalmada, HCO_3 seviyesinde 1-2 mmol/L azalma
Kronik			Renal:Amonyum atılımında azalmaya, bikarbonat reabsorbsiyonunda azalma	PCO_2 seviyesinde her 10 mmHg azalmada, HCO_3 seviyesinde 4-5 mmol/L azalma

RESPİRATUAR ASİDOZ

Alveolar hipoventilasyon sonucu ortaya çıkan respiratuar asidoz, $PaCO_2$ de yükselme sonucu hidrojen iyonunun artışına ve pH'da düşmeyle karakterizedir.

Tablo 6: Respiratuar Asidoz Nedenleri

Santral Sinir Sistemi kaynaklı	Nöromüsküler Bozukluklar	Havayolu Problemleri	Pulmoner Problemler	Toraks Nedenli	Plevra nedenli	Diğer nedenler
Tümörler	ALS	Tümör	Pulmoner ödem	Skolyoz	Plevral efüzyon	Hipoti-roidizm
Enfeksiyonlar	Polimyopatiler	Yabancı cisim	Pulmoner emboli	Kifoz	Pnömo-toraks	Hipotermi
Travma	Gullian-Barre	KOAH	ARDS			Fazla karbon-hidrat alımı
İlaçlar	Transversmyelit	Laringeal ödem	Pnömoni			Malign hipertermi
	MyasteniaGravis	Astım				

Tedavi:

Primer tedavi hastanın hipoventilasyonunun düzeltilmesidir. Bu sayede CO_2 uzaklaştırlıması sağlanarak pH 'nın artırılması sağlanır. Ayrıca altta yatan problemlerin tedavi edilmesi ile de nedene bağlı oluşan respiratuar asidoz geri döndürülebilir.

RESPİRATUAR ALKALOZ

Ana faktör olarak genellikle alveolar hiperventilasyona bağlı fazla miktarda CO_2 uzaklaştırılması sonucu pH'da düşme olarak tanımlanır.

Tablo 7: Respiratuar Alkaloz Nedenleri

Santral Sinir Sistemi Uyarımı Nedenli	Organ Düzeyindeki problemler	Diğer nedenler
Emosyonel (Ağrı,anksiyete,panik)	Karaciğer yetmezliği (hepatikensefalopati)	Sepsis
İlaçlar (salisilatlar, metinksantinler, nikotin, doksapram)	Konjestif Kalp yetmezliğ	Gebelik
İnme, tümör	Pulmoneremboli, pulmoner ödem	Yüksek irtifa
Ateş		Hipertiroidizm
Santral sinir sistemi enfeksiyonları		İyatrojenik hiperventilasyon

Tedavi

Altta yatan nedenin tespiti ve tedavisidir.

METABOLİK ALKALOZ

Primer olarak plazma bikarbonat iyonunun artışı nedenlidir.

Tablo 8: Metabolik alkaloz nedenleri

Gastrointestinal kaynaklı	Renal kaynaklı	Mineralokortikoid aktivitesinde artış	Diğer nedenler
Kusma	Diüretikler (loopdiüretikleri)	Hiperaldesteronizm	Total volüm kaybı
Gastrik drenaj	Hiperkapninin aşırı düzeltilmesi	Bartter sendromu	Hipokalemi
	Düşük klor alımı	Cushing sendromu	Masif kan transfüzyonu
			Alkali tedavi

Tedavi:

Altta yatan bozukluğun düzeltilmesi ve kontrollü solunumdaki hastalar için dakika ventilasyonu azaltılarak $PaCO_2$ 'nin normal seviyelerde tutulması tedavini ana hatlarını oluşturur.

METABOLİK ASİDOZ

Metabolik asidozun altta yatan 2 ana nedeni mevcuttur. Bunlar hidrojen iyonunun atılımının azalması ya da bikarbonat iyonunun reabsorbsiyonunda azalmadır. Bikarbonat seviyesindeki bu azalma $PaCO_2$ azalması ile dengelenemez pH düşer ve asidoz meydana gelir.

Metabolik asidozun ayrıcı tanısının yapılabilmesi için anyon açığının hesaplanması gerekmektedir.

Anyon Açığı: Ölçülebilen katyonlar ile ölçülebilen anyonlar arasındaki farktır.

Anyon açığı (Aniongap) = Plazma katyonları- Plazma anyonları

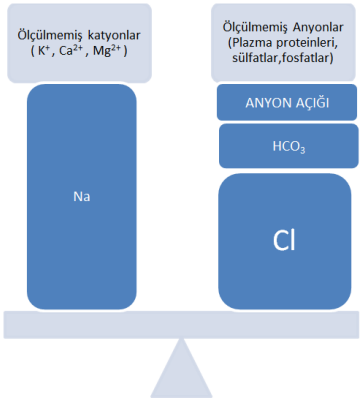
$$AG = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

Normal değeri: 10-20 mmol/L

Pratikte hesaplama kolaylığı açısından çoğunlukla K^+ hesaplamaya katılmayıp, normal değer 12 mmol/L olarak kabul edilir.

$$AG = 140 – (104+24) = 12 \text{ mmol/L}$$

Aslında vücuttaki elektronötralitenin korunması amacıyla anyonların ve katyonların toplamı birbirine eşittir. Aradaki açığı oluşturan ölçülmemiş anyon ve katyonların miktarıdır (10).



Şekil 2: Elektronötralite

Yüksek Anyon Açıklı Metabolik Asidoz

Asidik ölçülmemiş anyonların varlığında, ikincil bir tamponlama kapasiteleri nedeniyle bikarbonat iyonlarının kaybı meydana gelir. Fakat elektronötralliği korumak için klorür konsantrasyonu değişmeden kalır. Anyon açığı, bu nedenle yükselir.

Tablo 9: Yüksek Anyon Açıklı Metabolik Asidoz Nedenleri

M	Metanol
U	Üremi
D	Diyabetik Ketoasidoz
P	Propilen Glikol
I	Izoniazid
L	Laktik Asidoz
E	Etilen Glikol
S	Salisilatlar

Normal Anyon Açıklı Metabolik Asidoz

Renal veya gastrik yollarla kaybedilen bikarbonat iyonu elektronötralitenin korunması amacıyla Cl iyonunun artırılması yoluyla kompanse edilir. Bu şekilde gelişen, hiperkloremi ile karakterize metabolik asidoz türüdür. Nedenleri;

- Total parenteral beslenme
- Diyare
- Renal tübüler asidoz
- Klorid içeren asidlerin alınımı
- Karbonik anhidraz inhibitörleri (Asetozolamid)
- Üreterosigmoidostomi
- Pankreatik fistüller
- Yüksek miktarda % 0.9 NaCl alınması

KAYNAKLAR

1. Wagner PD. The physiologic basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. EurRespir J.2015; 45: 227–43.
2. Grippi MA. “Gas exchange in the lung”. In: Pulmonary Pathophysiology. 1st edition. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1995; 137–49
3. Powers KA, Dhamoon AS. Physiology, Pulmonary Ventilation and Perfusion. [Updated 2022 Jan 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
4. Grippi MA. “Clinical presentations: gas exchange and transport”. In: Pulmonary Pathophysiology. 1st edition. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1995; 171–76
5. Respiratory care calculations 4th. Edition Burlington, MA : Jones&Bartlett Learning, [2021] p:173
6. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. EurRespir J. 2014 Oct;44(4):1023-41.
7. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-Base Homeostasis. Clin J AmSocNephrol. 2015;10((12)):2232–42.
8. Lara Wijayasiri, Kate McCombe. Buffers. The Primary FRCA Structured Oral Exam Guide 1. CRC Press. 2016; P:81-4
9. Hamilton PK, Morgan NA, Connolly GM, Maxwell AP. Understanding Acid-Base Disorders. UlsterMed J. 2017 Sep;86(3):161-66
10. J.F. Butterworth, D.C. Mackey, Wasnick JD. Morgan and Mikhail’s Clinical Anesthesiology, 5th Edition. McGraw-Hill Education / Medical; 2013

BÖLÜM 15

YOĞUN BAKIMDA SOLUNUM SIKINTISI OLAN HASTALARDA EKOKARDİYOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRME

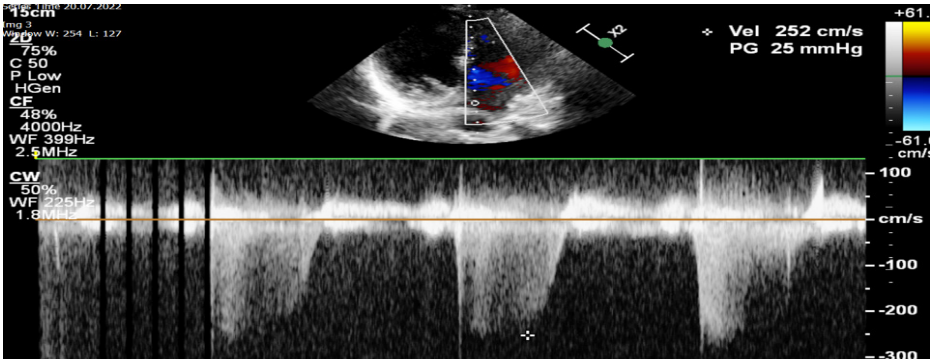
Zeki ÇETİNKAYA

Solunum sıkıntısı olan yoğun bakım hastalarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi oldukça zordur. (Hastaya uygun pozisyon verilememesi, takipneye bağlı kardiyak görüntülemede zorluk vs.) Ancak pulmoner emboli, pulmoner ödem, kardiyak tamponad gibi durumlarda belirli temel ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

1. Solunum Sıkıntısı Olan Hastalarda Değerlendirilmesi Gereken Temel Ekokardiyografik Parametreler

1.1. Sağ Ventrikül Ve Sistolik Pulmoner Basıncının Değerlendirilmesi

Triküspit yetmezlik velositesi sağ ventrikül ve sağ atriyum arasındaki basıncı yansıtır. Bu nedenle sağ ventrikül sistolik basıncı, tahmini, sağ atriyum basıncına 4x(Triküspit yetmezlik velositesi)^2 eklenerek hesaplanmaktadır (1,2). Örneğin triküspit yetmezlik velositesi 2,5 m/s ise sistol sırasında triküspit kapak boyunca basınç düşüşü 25 mm Hg ($2{,}5^2$x4) ve sağ atriyal basınç 10 mm Hg ise sağ ventrikül sistolik basınç 25+10=35 mm Hg ‘dır. (Şekil-1) Triküspit yetersizliği çok fazla olduğunda sağ ventrikül (RV) sistolik basıncının olduğundan az tahmin edileceği ve sağ atriyum (RA) basıncının 20mmHg ‘den yüksek olabileceğinden sağ atriyal basınç olduğundan daha az tahmin edilecektir. Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) obstrüksiyonu yoksa pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanan RV sistolik basıncı ile aynı olacaktır. Triküspit yetersizliği artan hastalarda RVOT obstruksiyonu olmadığından emin olmak için RVOT ve pulmoner kapak flow velositesi her zaman ölçülmelidir.



Şekil 1. Sağ Ventrikül Sistolik Basıncı, Tahmini Sağ Atriyum Basıncına 4x(Triküspit Yetmezlik Velositesi)^2 Eklenerek Hesaplanması (4x2,5^2 +Sağ Atrıyum Basıncı)

1.2. Sol Atriyal Basınç

Mitral yetersizlik hızı (MRV) sol ventrikül (LV) ve sol atriyum (LA) arasındaki sistolik basınç farkını temsil eder. LVOT obstruksiyonu olmayan hastalarda sistolik kan basıncı (SBP) pratik olarak LV sistolik basıncı ile aynıdır. Buradan;

LA sistolik basınç= SBP-4 X MRV^2

Aort yetersizlik hızı (AR) aort ve sol ventrikül arasındaki diyastolik basıncı yansıtır.

LVEDP (Sol ventrikül end diyastolik basınç)= DBP –(AR EDV)^{2}X 4

Sol atriyal basınç arttıkça mitral kapak daha erken açılır. Başlangıç transmitral gradiyent daha yüksektir ve sol ventrikül diyastolik basınç daha hızlı artar.

1.3. Sağ Atriyum Değerlendirilmesi

Sağ atriyum alanı ve uzunluğu triküspit kapağının açılmasından hemen önce, sağ atriyumun en büyük olduğu ventriküler sistol sonunda ölçülmelidir. Sağ atriyum hacmi üç boyutlu ekokardiyografi ile doğrudan hesaplanılabilir. Amerikan Ekokardiyografi Derneği sağ atriyum hacminin üst sınırını kadınlarda 33ml /m^2, erkeklerde 39 ml/m^2 olarak önermektedir (3). Pulmoner arteryal hipertansiyonda yapısal ve fonksiyonel bozukluğa yol açarak hacim artışına neden olmaktadır.

1.4. Sağ Ventrikül Değerlendirilmesi

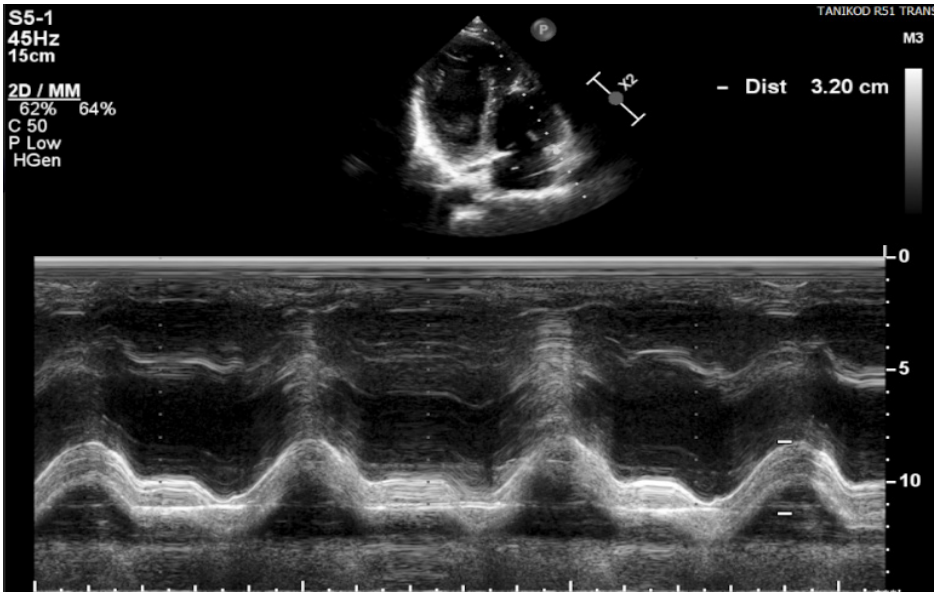
Sağ ventrikül patofizyolojisi ve anotomisi sol ventrikülden farklıdır. Sağ ventrikül serbest duvarının ince ve daha kompliyan olmasından ötürü hacim değişikliklerini basınç değişikliklerinden daha iyi tolere edebilmektedir. Sol ventrikülden farklı olarak sağ ventrikül giriş (triküspit kapak) ve çıkış (pulmoner kapak) arasında lifli bir devamlılık yoktur. Sağ ventrikül ana kısmı sol ventriküle göre daha fazla bölmelidir. Anterior papiller kas adelesinden ventriküler septuma uzanan bir kas dokusundan oluşan moderatör bant içeririr.

Sağ ventrikül apikal dört boşlukta değerlendirmek ideal olsa da sağ ventrikül giriş ve çıkışları değerlendirmek için parasternel kısa ve uzun aks değerlendirilmelidir (3).

Sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı yaklaşık 2-3 mm ‘dir. Sağ ventrikül duvar kalınlığı en iyi subkostal açıda EKG‘de R dalgasının tepe noktasında ölçülür. Duvar kalınlığı ölçülürken epikardiyal yağ, perikardiyum ve trabekülasyon ekarte edilerek ölçülmelidir. Sağ ventrikül kalınlığı 5 mm üzeri kalınlaşma kabul edilir. Sağ ventrikül duvar kalınlığındaki bir artış, sağ ventrikül hipertrofisinin bir yansıması veya pulmoner hipertansiyonun bir yansıması olarak sağ ventrikül art yük artışına yanıt olarak çıkar. Hipertrofik ve infiltratif kardiyomiyopatilerde de sağ ventrikül hipertrofisi görülebilir. Sağ ventrikül duvar incelmesi sağ ventrikül displazisinde görülebilir.

1.5. Sağ Ventriküler Sistolik Fonksiyonun Uzunlamasına Ölçüleri (Tapse Ve S’)

Sağ ventrikülün kasılmasının çoğunluğu, sistol sırasında tabanın apekse doğru hareket etmesiyle meydana gelir. Bu sebeple uzunlamasına kasılma ölçümleri , sağ ventrikül sistolik fonksiyonu yansıtır. Bu ölçümler triküspit annuler hareketin tepe hızını (S’) ve serbest duvar triküspit annulusun sistolde kat edilen mutlak mesafeyi (TAPSE) gösteren ölçümlerdir. S’ lateral triküspit annulus üzerinde doku doppler ile tepe sistolik ileri akım hızının ölçülmesi ile elde edilir. Sağ ventrikül normal S’hızı 10 cm/s’den fazladır. Benzer şekilde triküspit annulus üzerine yerleştirilerek M-mod ile sistolik annuler hareket mesafesinin ölçülmesi de TAPSE’yi verir. Lateral triküspit annulusun sistol ve diyastol sonu dikey mesafe ölçülerek hesaplanır. Bozulmuş referans değeri 16 mm’dir (4).



Şekil 2. Belirteç (Cursour) Lateral Triküspit Annulus Üzerine Yerleştirildiğinde, (M-Modda) Annuler Hareketin Sistolik Mesafesinin, Triküspit Annuler Düzlem Sistolik Yer Değiştirmesinin veya TAPSE'nin Ölçülmesini Sağlar. Şekilde Belirtildiği Gibi 32 Mm (3,2 Cm) Olarak Normal Referans Değerinin Üzerinde Ölçülmüştür.

1.6. Sağ Ventrikül 2D Fraksiyonel Alan Değişimi

Apikal dört boşluk görüntüde ölçülen sağ ventrikül alandaki değişimin yüzdesi (fraksiyonel alan değişimi) sağ ventrikül sistolik fonksiyonuna ilişkin yaklaşık bir ölçüm sağlar. Nonkompakte ve kompakte miyokard ara yüzünü ölçmek ve trabekülasyonları hesaba katmak önemlidir. %35'ten daha az bir sağ ventrikül fraksiyonel değişim alanı sistolik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (4).

Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi

$$= \frac{\text{Sağ ventrikül diyastol sonu alan} - \text{sağ ventrikül sistol sonu alan}}{\text{Sağ ventrikül diyastol sonu alan}} . \text{x00}$$

1.7. Pulmoner Arter Görüntüleme

Parasternal kısa eksen ana pulmoner arter ve sağ sol dalları görüntülenebilir veya parasternel uzun aksta probun eğimi arttırılarak ana pulmoner arter ve sağ sol dalları görüntülenebilir.

1.8. Pulmoner Venler

Transtorasik ekokardiyografide pulmoner venler çok sayıda farklı görünümden izlenebilir. Apikal dört boşluk inferior venler özellikle de sağ inferior ven iyi görünmektedir. Dört pulmoner venin sol atriyuma bağlantısının en iyi görünümü suprasternal kısa eksen görünümüdür.

1.9. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

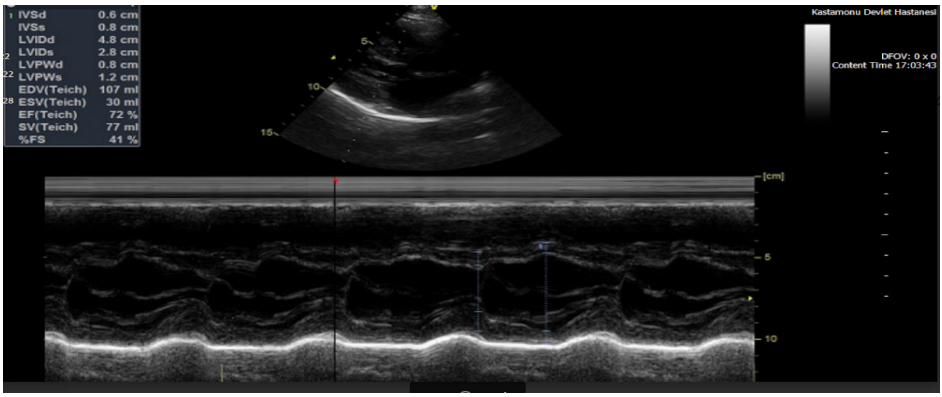
Sol ventrikül atım hacmi, sistolde aortaya atılan sol ventrikül diyastol sonu hacimdir. Sol ventrikül atım hacminin diyastol sonu volüme oranı ejeksiyon fraksiyon oranı (EF) vermektedir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntem ejeksiyon fraksiyonun hesplanmasıdır. 2 farklı yöntemle EF hesaplanabilir.

EF (Teichholz) = (SV Diastolik Çap) -(SV Sistolik Çap) / (SV Diastolik Çap) (Şekil-3)

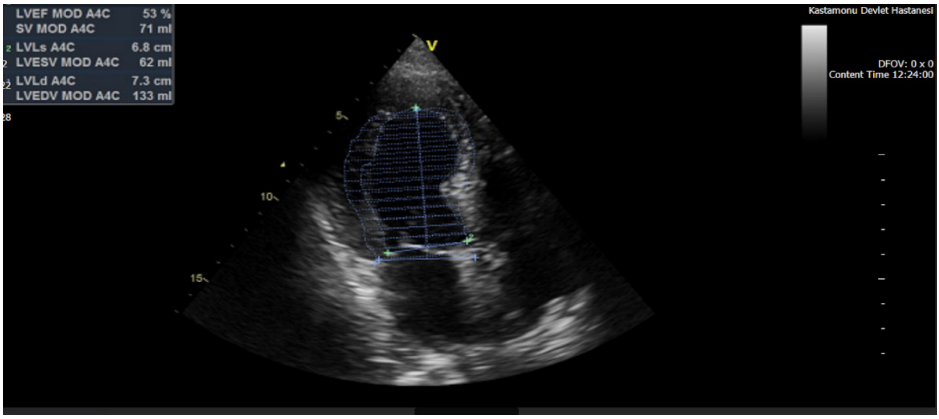
EF (Simpson) = (SV Sistolik Volüm) -(SV Sistolik Volüm) / (SV- Sistolik Volüm) (Şekil-4)

Ventrikül simetrik olarak kasılmıyorsa EF değerlendirilmesi sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını tam olarak yansıtmaz (5,6).

Normal EF değeri %66 (%56-%78)'dır (7). Hipertansiyon, miyokarditler, koroner arter hastalığı, nöromuskuler hastalıklar, kardiyomiyopatiler, hipotiroidi, sistemik lupus eritematozus gibi çeşitli hastalıklardan sol ventrikül EF değeri düşük bulunabilir (8,9).



Şekil 3. EF Teicholz Yöntemiyle Hesaplanması



Şekil 4. EF Simpson Yöntemiyle Heasplanması

1.10. Kalp Kapak Hastalıklarının Değerlendirilmesi

Ciddi kalp kapak hastalıkları akciğer ödemine neden olabilmektedir. Kalp kapaklarında ciddi bir darlık ve yetmezlik gözden kaçmamalıdır.

Apikal beş boşlukta aort kapak üzerine , apikal dört boşlukta mitral ve triküspit kapak üzerine cw doppler koyularak gradiyent ölçülür. Aort kapakta mean gradiyent 40 mmHg ,mitral kapakta 10 mmHg, triküspit kapakta 5 mmHg ise ciddi stenoz düşünülmelidir.

Kalp kapaklarında yetmezlik jetinde vena kontrakta mitral kapakta 7 mm , aort kapakta 6 mm, triküspit kapakta 6 mm üzerinde olması durumunda ciddi kalp kapak yetmezliği düşünülmelidir.

Kalp kapaklarında yetmezlik jetinde vena contracta mitral kapakta 7 mm, aort kapakta 6 mm, triküspit kapakta 6 mm üzerinde olması durumunda ciddi kalp kapak yetmezliği düşünülmelidir (10).

2. YOĞUN BAKIM HASTALARINDA SOLUNUM SIKINTISINA NEDEN OLAN DURUMLARDA EKOKARDİYOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRME

2.1. Akut Pulmoner Ödem

Akut pulmoner ödemin en yaygın nedenleri arasında miyokardiyal iskemi, kardiyomiyopatiler,akut kapak disfonksiyonu, pulmoner emboli ve aritmilerdir (11,12).

Akut pulmoner ödem tablosunda hastaya medikal tedavisi yapılır yapılmaz acil olarak ekokardiyografi ile değerlendirilmedir. Hastada ekokardiyografide

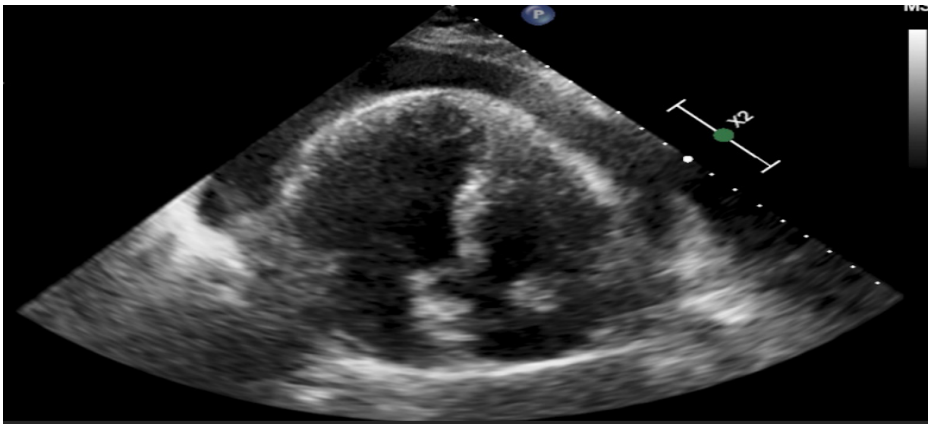
ilk ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlendirilmelidir. Ejeksiyon fraksiyonundaki düşüklük (EF<40) durumunda kalp yetmezliğine bağlı akciğer ödemi düşünülebilir. Miyokardiyal enfarktüs geçiren bir hastada akciğer ödeminde ise papiller kas rüptürü olup olmadığı ekokardiyografide değerlendirilebilir. Ciddi kapak hastalığına bağlı akciğer ödemindeki hastada kapaklardaki darlık veya yetmezlik ciddiyeti ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.

Pulmoner emboliye sekonder akciğer ödemindeki hastalarda pulmoner arter basınç yüksekliği, sağ ventrikül dilatasyonu ve sistolik disfoksiyonu, sağ ventrikül apikal duvarın fonksiyonun normal, sağ ventrikül serbest duvarında hipokinezi veya akinezi olması (Mcconnell bulgusu), TAPSE düşüklüğü, (16 mm altında olması), pulmoner arterlerde ve kalbin sağ boşluklarında emboli ekokardiyografi ile değerlendirilebilir.

2.2. Kardiyak Tamponad

Kardiyak tamponadlı hastada nefes darlığı, göğüs ağrısı, hipotansiyon, taşikardi gözlenir ve juguler venöz dolgunluk izlenir.

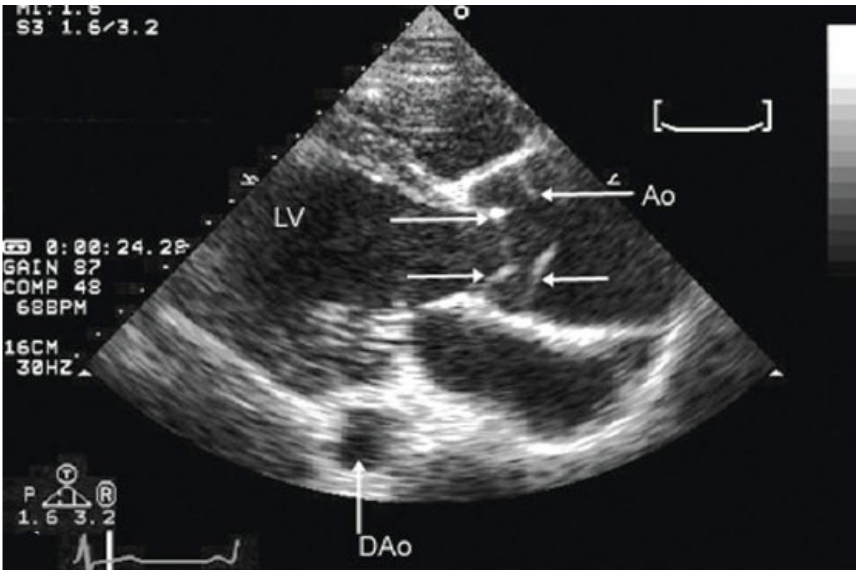
Perikard sıvısının 15-35 ml'nin üzerinde olması durumunda, perikard katmanlarının ayırt edilmesi mümkün olabilir (13). Perikardiyal efüzyonla kalp boşluklarında diyastolde 1 cm'den efüzyon az ise efüzyon küçük, 1-2 cm arasında orta, 2 cm 'den büyükse büyük, eğer 2,5 cm 'den büyükse çok büyük efüzyon olarak tanımlanır (14).



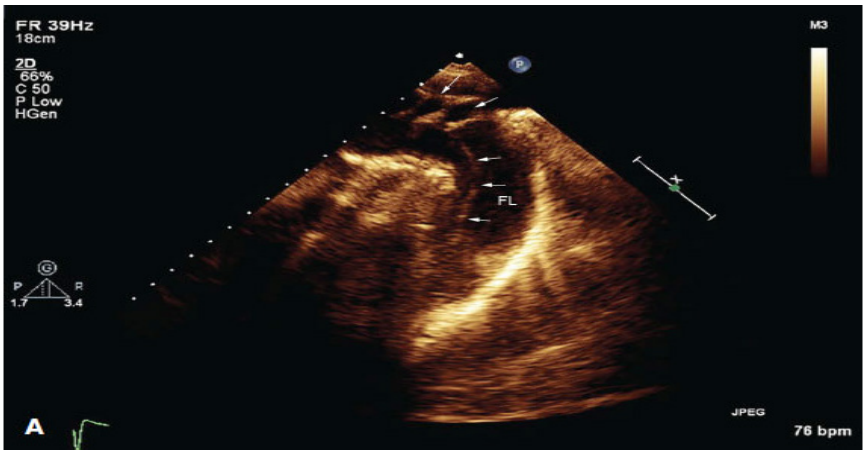
Şekil 5. Perikardiyal Efüzyon Mevcut Hastada Sağ Atriyuma Basıya Bağlı Kollaps İzlenmesi

2.3 Aort Diseksiyonu

Yırtılır tarzda göğüs ağrısı, nefes darlığı, zor nefes alma, senkop öyküsü olan hastalarda aort diseksiyonu düşünülmelidir. Damar duvarında yırtılma nedeniyle kanın intima ve media arasına girmesi sebebiyle diseksiyon meydana gelmektedir. Ekokardiyografide parasternal pencerede aorta yırtılmaya bağlı flep izlenebilir (Şekil-6) (15). Desandan aortada diseksiyon varsa ekokardiyografide suprasternal pencerede değerlendirilebilir (Şekil-7) (15).



Şekil 6. Parasternal Uzun Aksta Aort Kökünde Diseksiyon Flebin Görüntüsü



Şekil 7. Suprasternal Pencerede Arkus Aorta ve Desenden Aortada Diseksiyon Flebin Görüntüsü

KAYNAKLAR

1. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. Circulation, 1984;70:657–662.
2. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, et al. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. Journal of the American College of Cardiology, 1987;9:549– 554
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update. Journal of the American Society of Echocardiography, 2015;28:1–39.
4. Jake K. Oh ,Garvan C.Kane , James B. Seward, et al; The Echo Manual Fourth Edition Auther Publishing House- Rochester, New York; 2019
5. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of systolic function and quantification of cardiac chambers. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, eds. The echo manuel: Lippincott Williams Wilkins, 2006: 109-19.
6. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005; 18: 1440-63.
7. H, Armstrong WF, Ryan T, eds. Feigenbaum H. History of echocardiography. In: Feigenbaum Feigenbaum's echocardiography. 6th ed: Lippincott Williams Wilkins, 2005: 1-11.
8. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. Circulation. 1979; 60: 547-55.
9. Armstrong WF, Ryan T, eds Feigenbaum H. Evaluation of sistolic and diastolic function of the left ventricle. In: Feigenbaum H,. Feigenbaum's echocardiography. 6th ed: Lippincott Williams Wilkins, 2005:
10. Alec Vahanian, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, 2021;, ehab395,

11. Baird A. Akut pulmoner ödem - genel uygulamada yönetim Aust Fam Physician 2010; 39 :910-4.
12. Roguin A, Behar D, Ben Ami H, Reisner SA, Edelstein S, Linn S, et al. Akut pulmoner ödemin uzun vadeli prognozu - uğursuz bir sonuç . Eur J Kalp Arızası 2000; 2 :137-44. 10.1016/S1388-9842(00)00069-6
13. Horowitz MS, Schultz CS, Stinson EB et al. Sensitivity and Specificity of echocardiographic diagnosis of pericardial effusion. Circulation 1974;50:239-47
14. Hoit B. Cardiac tamponade. In: Gersh B, Hoekstra J, eds. UpToDate. Waltham, MA, 2014.
15. 15-William F. Armstrong MD (Author), Thomas Ryan MD (Author) Aortıc valve disease in; Feigenbaum's echocardiography 8 th ed: Lippincott Williams Wilkins 242-243/980

BÖLÜM 16

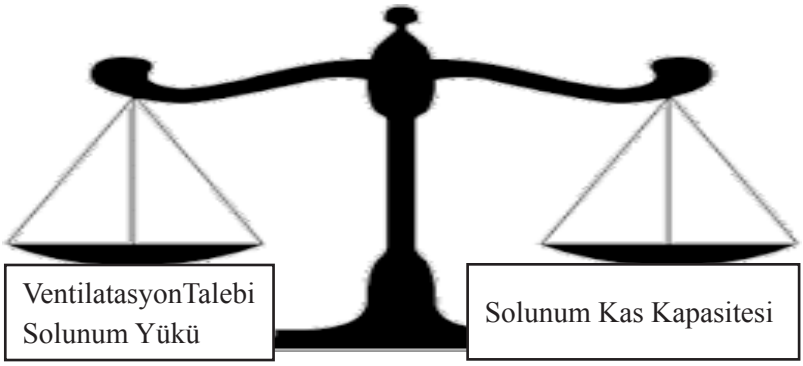
SOLUNUM KAS EĞİTİMİ

İrem HÜZMELİ, Nihan KATAYIFÇI

1. Solunum Fonksiyonu

Solunum sistemi ventilasyon, gaz değişimi, pH düzenlemesi, ses çıkarma gibi görevlerden sorumludur. Solunum işinden birçok fonksiyonel ünite sorumludur; merkezi sinir sistemi (medulla), periferik sinirler (N. Vagus, N. Frenikus), göğüs duvarı, solunum kasları, havayolları, alveolokapiller ünite ve pulmoner dolaşım. Bilinçli ve bilinç dışı kontrol edilebilen solunum, solunum sisteminde aksaklık oluşsa da merkezi sinir sistemindeki refleks mekanizmalarla kontrol edilebilir. Kemoreseptörler kandaki CO_2 ve O_2 düzeylerine bağlı olarak uyarılır aynı zamanda pons ve korteksten gelen impulslarla solunumu uyarır. Gaz değişimlerinin yapılabilmesi solunum kontrolünde gerçekleşmektedir. Kan gazlarının miktarındaki değişikler kemoreseptörleri uyararak hiperkapni, hipoksi durumlarında medullayı uyarırır. Kafa çiftlerine ulaşan uyarılar inspirasyonu başlatır. İnspirasyonun başlangıcında üst solunum yolu açıklığını koruyacak olan primer inspirataur kas olan diafragma ve sekonder inspiratuar kasları (stermokloiduesmastoideus, parasternal, skalen, eksternal ve interkostal kaslar) ve zorlu solunuma yardımcı solunum kasları (rektus abdominis, eksternal/internal oblikler, transversusabdominis ve internal interkostal kaslar) uyaran motor nöronlar aktive olur. Göğüs duvarı da solunuma eşlik eder, toraks ön-arka çapı genişler, daralır ve ventilasyon olayı gerçekleşir. Diafragmanın ve kostaların hareketi ile gerçekleşen solunumda; solunum kasları, akciğerlerdeki havanın alveollere hareketine izin vererek solunum sistemi içinde önemli bir fizyolojik role sahiptir. Bu gaz değişimi, özellikle oksijen alımı ve karbondioksit çıkışı için kritiktir (1-3).

Solunum kasları, çeşitli uyaranlara ve özellikle fiziksel egzersize solunum sistemi ile ilişkili tepkiler gösterirler. Göz önünde bulundurulması gereken önemli bir kavram, solunum ihtiyacı (veya solunum yükü) ile solunum kas kuvveti arasındaki dengedir (resim 1).



Egzersizleindüklenenhiperpne	Kas yorgunluğu
Çevreseletkiler(yüksekirtifa)	Nöromuskulerhastalıklar
Obstrüktif/restriktifhastalıklar	Solunum kas eğitimi

Resim 1. Ventilasyon talebi ile solunum kas kuvveti arasındaki dengeyi etkileyen bazı etmenler (2)

Ventilasyon talebinde veya solunum yükünde herhangi bir orantısız artış, solunum dengesinde problemler ile sonuçlanır. Sağlıklı kişilerde egzersiz (ve ilişkili hiperpne) ve irtifa (ve ilişkili hiperventilasyon yanıtı) gibi belirli bir ortama maruz kalma ile ventilasyon talebinde veya solunum yükünde bir artış meydana gelebilir. Hava yolu direncini artırabilen ve torasik uyumu azaltabilen obstrüktif ve restriktif solunum hastalıkları gibi hastalıklar solunum yükünde bir artışa neden olabilir. Solunum kaslarının akciğerlere hava pompalama kapasitesi, inspiratuar ve ekspiratuar basınç üretme yeteneklerindeki geçici (yorgunluk) veya kalıcı (zayıflık) azalma nedeniyle değişebilir. Bu durum, sağlıklı kişilerde yorucu bir egzersizi takiben ve solunum kaslarının işlevini (yapısı, metabolizması vb.) etkileyen ve/veya solunum kaslarına aşırı yük binen çeşitli hastalık durumlarında gelişebilir. Solunum kaslarının basınç ve akış oluşturma kapasitesi, özel eğitim stratejileri yani solunum kas eğitimi gibi stratejiler kullanılarak da arttırılabilir (2,4).

2. Solunum Kas Zayıflıklarının Belirtileri

Solunum pompası göğüs duvarı, solunum kasları, santral sinir sistemi aynı zamanda akciğerlerin ventilasyonundan sorumlu yapıların uyumlu çalışması ile gerçekleşir. Solunum kaslarının fonksiyonlarını yerine getirememesi yani kuvvetsizliği istirahatte kas kuvvetinin azalması, geri kazanılamaması anlamına gelir. Hava yollarındaki ve dokulardaki dirençle başa çıkmak için inspiratuar

kaslar, akciğer ve göğüs duvarındaki elastik yüklenme ile yeterli kuvvet oluşturur. Eğer inspiratuar kasların fonksiyonlarını yerine getirmede problemler oluşursa inspirasyon ve ekspirasyonda zorluk açığa çıkar ve dispne oluşur (2,5,6). Birçok faktöre bağlı olarak solunum kaslarının disfonsiyonu görülebilir. İnspiratuar kasların zayıflığı; efor dispnesi, sırtüstü yatarken oluşan dispne, öne eğilme ile oluşan dispne ve ayakta durmada oluşan nefes darlığı ile ilişkilidir. Ekspirataur kasların zayıflığı ise şu belirtilerle kendini gösterir: Öksürme/ sekresyon atılımında yetersizlik, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları. Nokturnal hiperventilasyon da solunum kas disfonksiyonuna bağlı olarak gelişebilir. Özellikle sabah baş ağrısı, gün içinde uyku hali, konsantrasyon eksikliği, uyku paterninin bozulması nokturnal hiperventilasyonun belirtilerindedir (2, 7,8).

Solunum kas zayıflığının bu belirtilerine ek olarak takipne, takipne sonrası santral dürtü olarak bradipne, bradipneyi takiben de solunum frekansının azalması ve sonrasında dispne gibi klinik bulgular da gelişebilir. Paradoksal solunum inspirasyonda abdomenin dışarıya hareket etmesi gerekirken içeriye hareket etmesi ile kendini gösterir. Respiratuar alterans ise abdominal solunum ve göğüs solunumu arasındaki düzensiz değişikliklerdir (9,10). Solunum kas kuvveti ayrıca vital kapasite, yoğun bakımda yatan hastalarda mekanik ventilatörden ayrılma, dispne, egzersiz limitasyonu ve mortalite ile ilişkilidir (11).

3. Solunum Kas Kuvveti ve Enduransının Değerlendirilmesi

Solunum kas fonksiyonu genellikle solunum basınçları ve akciğer hacimleri ölçülerek değerlendirilir. Solunum kas güçsüzlüğü spirometrik ölçümde vital kapasite (VC) ve zorlu vital kapasite (FVC) sonuçları ile değerlendirilebilmektedir. Total akciğer kapasitesi (TLC), rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) sonuçları solunum kaslarının zayıflığı hakkında bilgi verir. İnspirataur ve ekspiratuar kasların kuvvetsizliğinde elastisite ve kompliyans düşer ve akciğer volümleri azalır. TLC de düşer. Ekspirasyonda akciğerlerdeki havanın tamamen dışarı atılmasını sağlayacak yeterli kuvvet gelişemediğinden, hava yolları da erken kapanır ve RV'de artış görülür. RV'deki artma ve TLC'deki azalma nedeniyle RV/TLC ve FRC/ TLC hava yolunda tıkanma olmadığı halde sıklıkla artar. Maksimal istemli ventilasyon (MVV) bireylerin yapabildiği en güçlü şekilde 10 saniye boyunca hızlı hızlı nefes alıp vermesi ile elde edilen değerin 6 ile çarpılması ile elde edilir ve MVV değeri, tahmini 1 dakikalık maksimum dakika ventilasyonu (VE max) değeri olarak hesaplanır. MVV sonuçlarını etkileyen pek çok patolojik süreç olması ve bireyin kapasitesinden fazla etkilenmesi nedeniyle daha az

tercih edilir. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), solunum kas kuvveti zayıf olsa bile alveolokapiller membranın etkilenmemesi nedeni ile genellikle normal seviyededir. Fakat, DLCO manevrası sırasında inspiratuar kas zayıflığı varsa test hafif düşük ölçülebilir. DLCO ölçümünde alveoler hacim, inspirasyon hacmi ve kompliyansın düşük olması nedeniyle düşük saptanabilir. Bu durumda DLCO/alveolar hacim genellikle normalden daha yüksek çıkabilir. Ağız basınç ölçümleri sonucu elde edilen maksimum inspiratuar basınç (MIP) ve maksimum ekspiratuar basınç (MEP)'e VC ve FVC göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun nedeni ise spirometrik ölçümlerle yapılan solunum fonksiyon testi sonuçlarının daha ekonomik olması, ek manevra gerektirmemesi, tekrarlanabilirliğinin yüksek oranda olması ve beklenen değerlerinin iyi tanımlanmış olmasıdır. Ayakta pozisyona göre yatar pozisyonda VC'de %30 ve daha fazla düşüş olması genellikle ciddi solunum kas güçsüzlüğüne işaret eder. Sniff basınç ölçümleri ise burundan ölçülen basınçlardır ve diafragma kas kuvveti hakkında bilgi verir. Tepe ekspiratuar öksürük akışı (Peak ekspirataur Flow, PEF) gibi ek klinik ölçümler PEF metre ile ölçülerek de kullanılabilir (12,13). Klinik ortamda, invaziv ve istemsiz olarak solunum kaslarını innerve eden motor nöronların elektriksel veya manyetik stimülasyonu (örneğin diyafram için frenik sinirler) da solunum kaslarının kuvveti hakkında bilgi verir (12-14).

Solunum kası enduransı, bireylerden istenen uzun bir süre boyunca maksimal sürdürülebilir ventilasyon ile değerlendirilebilir; örneğin ek bir inspiratuar dirençle inpirasyon veya izokapnik hiperpne ile ölçülebilir (15,16).

Solunum kas kuvveti nöromüsküler hastalıklar, postüral problemler, solunum yolu hastalıkları, torakal cerrahi sonrası dispne, abdominal cerrahi sonrası dispne, yüksek doz kortikostreoid verilen hastalar, mekanik ventilasyon ayrılamayan hastalarda ölçülebilmektedir (17). Solunum kas kuvveti ölçümünde dikkatli olunması veya ölçülmemesi gereken durumlar ise spontan pnömotoraks öyküsü, tamamen iyileşmemiş travmatik pnömotoraks, patlamış kulak zarı veya kulak zarı ile ilişkili diğer koşullar, anormal derecede düşük dispne algısı ile unstabil astımdır. Solunum kas kuvveti ölçümünün herhangi bir yan etkisi yoktur ancak barotravma riski açısından ölçümler esnasında dikkatli olunmalıdır (17). Solunum kas kuvveti indirekt olarak ağız ve burundan yapılan ölçümlerle kPa, cmH_2O sonuç birimleri ile ölçülebildiği gibi diafragmanın uzunluk gerim ilişkisi, akciğerlerin elastik geri çekilimi ile de ölçülebilir. Direkt ölçümler ise istemsiz (frenik sinir/motor köklerin manyetik veya elektriksel stimulasyon), ağızdan istemli olarak noninvaziv yapılan ölçümler MİP/MEP ile ilgili bilgi verir. MİP rezidüel hacimde kapanmış alveolleri açmak amacıyla oluşturulan negatif bir basınçtır. Maksimal ekspirasyon sonrasında sistemin kapak

aracılığıyla kapanması ve bireyin kapalı kapağa karşı en az 2 saniye boyunca maksimum inspirasyon yapması ile ölçülür. Total akciğer kapasitesinde aşırı genişlemiş alveolleri küçültmek amacıyla gereken negatif akciğer basıncı ise MEP'tir. MİP/MEP ölçümleri kolay ve basit olan, az 5 ölçüm gerektiren ve 3 ölçüm arasındaki farkın -5 cmH_2O geçmemesi gereken ölçümlerdir. Bu ölçümlerin sonuçları MİP normatif değerler ve MEP normatif değerler dikkate alınarak tekrar hesaplanır. Elde edilen yüzde değerlerine göre tıpkı periferik kas kuvvetlendirme eğitimlerinde olduğu gibi yüzde değerleri hesaplanır ve kuvvetlendirme eğitimleri verilir. İstemli burundan yapılan noninvaziv ölçüm ise sniff basıncıdır (18).

Solunum kas kuvvetinin invaziv ölçümü özefagial ve abdominal basınç, elektriksel veya manyetik uyarım, diafragma spesifik uyarım ile gerçekleştirilmektedir. Kas kuvvetinin radyolojik olarak görüntülenmesi floroskopi ve/veya ultrasonografi ile diafragma paralizisinde solunum sırasındaki paradoks hareketin görülmesi ile tanı konulabilir (13). Yüzeyel elektromyografi ve frenik sinir stimülasyonu diğer yöntemlerdendir (19).

Tablo 1. Temel Solunum Kas Değerlendirmesi

Temel Solunum Kas Değerlendirmesi	Hikaye	İnspiratuar/ekspiratuar semptom
		Nokturnal hipoventilasyon semptom
	Gözlem	Nöromusküler hastalık+
		Paradoksal hareket
		Hızlı/yüzeyel solunum
	Görüntüleme	AC grafisinde küçük-hacim +
		Hemidiafragma elevasyonu
		Fluoreskopi/US pradoksal hareket
	Temel Spirometre	Oturma/sırtüstü VC %30 düşme
	Solunum fonksiyon testi	Azalmış AC, TLC azalma
	Arterial Kan Gazı	Düşük PaO_2 orta derecede zayıflık
		Yüksek $PaCO_2$ ciddi zayıflık
Solunum Kas Kuvvetinin Noninvaziv İstemli Testleri	Pİ max	->80 cm H_2O Erkek
		→70 cm H_2O Kadın
	PE max	+>100 cm H_2O
	Psniff	→70 cm H_2O Erkek
		→60 cm H_2O Kadın

AC: Akciğer, Pİ max: maksimum inspiratuar basınç, PE max: maksimum ekspiratur basınç, Psniff: Snif basıncı, US: Ultrason, VC: Vital Kapasite, PaO2: Parsiyal oksijen basıncı, PaCo2: Parsiyal karbondioksit basıncı, TLC: Total Akciğer kapasitesi

4. Solunum Kas Eğitimi

Solunum kas eğitimi solunum kas enduransı ve kuvveti, fonksiyonel solunum kas eğitimi gibi eğitimler ile gerçekleştirilebilmektedir. İnspirataur (IMT)/ ekspirataur kas eğitimleri(EMT) ve sniff basınç(Psniff) eğitimleri gibi yöntemler de bulunmaktadır.

- İnspiratuar akış direnç yükleme,
- Dinamik inspiratuar akış direnç yükleme,
- İnspiratuar basınç eşik yükleme,
- Ekspiratuar basınç eşik yükleme,
- İstemli izokapnik hiperpne (normokapnik hiperpne) gibi farklı yöntemlerin hepsinin ortak amacı solunum kaslarının eğitimidir (17).

İnspiratuar kas eğitimi (IMT), başta diyafragma olmak üzere inspiratuar kasları ve eksternal interkostaller, skalenler ve sternokleidomastoid gibi diğer inspiratuar kasları güçlendirmeyi amaçlayan bir müdahaledir. IMT klinik tedavilerde, sporcularda ve sağlıklı popülasyonlarda kullanılabilmektedir. Klinikte IMT, solunum kas zayıflığı, değişen akciğer hacimleri ve ekspiratuar akış sınırlaması gibi solunum sistemiyle ilgili durumlarda patolojilerin üstesinden gelmeye yardımcı olabilir, böylece klinik durumu, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Ayrıca sağlıklı bireylerde ve sporcularda IMT, solunum sistem anormallikleri olmaması durumunda bile solunum kas fonksiyonunu artırır (20). Çalışmalarda egzersiz sırasında solunum kas yorgunluğunu olduğu saptanmıştır (21-23) ve bunun solunum kas metaborefleksi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (24,25). Solunum kas metaborefleksi, solunum iş yükünde büyük bir artışa yanıt olarak kanın periferik kaslardan solunum kaslarına doğru şant edildiği bir durumda devreye girmektedir (26,27). Son zamanlarda, egzersiz sırasında solunum kaslarının rolü, egzersiz sırasında ve sonrasında solunum kas yorgunluğunun ortaya çıkması ile bir odak alanı olarak dikkati çekmektedir (28,29). Bu nedenle, sağlıklı popülasyonlarda bile IMT, solunum kas fonksiyonunu iyileştirebildiğinden oldukça ilgi çekici bir konu halini almıştır.

Basınca dayalı ve volüme dayalı yükleme protokolleri dâhil olmak üzere birçok farklı IMT biçimi geliştirilmiştir. Tipik olarak bu protokoller, bireylerin bir dirence karşı inspirasyonu gerçekleştirmesi veya solunum kaslarını yüklemek için öngörülen dakika ventilasyon seviyesini korumasını gerektirir.

IMT'nin yararları:

1. Diyafragma hipertrofisi
2. Eksternal interkostal kaslardaki tip I liflerin oranını ve tip II liflerin hacmini arttırır
3. Solunum kası metaborefleksini azaltır
4. İnspiratuar kas motor kuvvetini artırır
5. Solunum kaslarının yorgunluğunu önler
6. Algılanan nefes darlığı veya algılanan eforun seviyesini azaltır
7. Solunum iş yükünü azaltır
8. Solunum kası enduransını artırır
9. Ventilasyon verimliliğini artırır
10. Solunum kaslarının gelişimi için solunum paternini yeniden düzenler
11. Egzersiz hiperpnesi sırasında solunum paternini düzenler
12. Sitokin salınımını azaltır (20)

4.1. İnspiratuar eşik ve inspirataur direnç yükleme eğitimleri

Eşik (thereshold) yükleme cihazlarının yaylı valf sistemi, tüm inspirasyon fazı boyunca sağlanan önceden belirlenmiş, sabit bir inspiratuar yük sağlar. Eşik yükleme cihazlarının negatif basıncı yenmesi için yeterli inspiratuar basınç oluşturması gerekmektedir ve bu cihazların çalışma prensibi akımdan bağımsızdır. Bireylerin pozisyonunun önemli olmadığı bu eğitimde yüklenme ile inspiratuar kas kontraksiyon hızı artar ve inspirasyon süresi kısalır, ekspirasyon ve akciğerdeki havanın boşalması için daha fazla zaman kazanılır (17).

İnspiratuar direnç yükleme cihazları inspiratuar eğitim yoğunluğunu elde edebilecek sabit bir inspirasyon yükü sağlayamaz (30,31). Bu cihazlar değişik boyutlardaki ağızlıklar ile akım hızına bağlı olarak çalışırlar. Monitörizasyon gereklidir ve solunum paterninin düzenlenmesi gerekmektedir. Bu eğitim cihazlarında bireyler küçükten büyüğe doğru değişen farklı çapları olan deliklerden oluşan bir adaptörle ağızlık aracılığıyla inspirasyonu gerçekleştirir (17,31).

İki kas kuvvetlendirme tekniğinin çalışma prensipleri birbirinden farklıdır. İnspiratuar direnç yükleme inspiratuar akış hızına bağlıdır. Eşik yükleme inspiratuar akış hızından bağımsızdır. İki eğitimde de düşük-orta-yüksek yoğunlukta yükleme yapılabilmektedir. (17,31)

4.2. İzokapnikhiperpne/ normokapnik eğitimi

İzokapnik hiperpne/ normokapnik eğitimleri daha çok solunum kas enduransını arttırmak amacıyla uygulanabilmektedir. Normokapnik hiperne eğitiminde solunum sırasında direnç oluşturulmaz. Bu yöntemde bireyler maske veya ağızlık yardımıyla maksimal istemli ventilasyonun yaklaşık %70-90'ınına yakın hiperneyi ortalama 30 dakika kadar derin inspirasyon ve derin ekspirasyon akış hızında gerçekleştirir. İzokapnik hiperpne eğitimi laboratuvar ortamında uygulanabildiği için oldukça zaman alıcıdır (17,31).

Bu yöntemlerin uygulanabilmesi çeşitli cihazlar yardımıyla gerçekleşmektedir. Fakat bu cihazların hepsinin farklı özellikleri mevcuttur. Tablo 2' de bazı cihazların özellikleri ve kanıt düzeyleri yer almaktadır.

Tablo 2. Solunum Kas Eğitimi Cihazlarının Kanıta Dayalı Karşılaştırılması (17)

Cihaz	Kuvvet	Güç	Hız	Endurans	Yükleme	Portatif	Kolay kullanım	Ranking (kanıt düzeyi)
Pflex	2				2	5	2	E
TrainAir	5			3	5	2	2	C
PowerBreathe	5	5	5	3	5	5	5	A
Thereshold	5	5	5	3	2	5	5	B
SpiroTiger	1			5	5	2	3	D

1: zayıf, 5: mükemmel; A:üst düzey, E:alt düzey

Ekspiratuar kasların kuvvetini artırmak ve solunum fonksiyonunu iyileştirmek amacıyla solunum yetmezliği olan hasta popülasyonlarında uygulanan ekspiratuar kas eğitimi (EMT), özellikle Parkinson hastalığı, obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığında da bireylerin pozitif basıncı yenerek yeterli bir ekspiratuar basınç üretmesini ve ekspirasyonun başlatılmasını sağlar. Eşik yüklemeli cihaz ve ağızlık yardımıyla, hastanın pozisyonunun etkisi olmadan MEP'in %30-75 arasında eğitim iş yükü belirlenir (17,20,32).

4.3. Solunum Kas Eğitimi Prensipleri

Periferik kasların eğitim prensiplerinde olduğu gibi solunum kaslarının da eğitimi;

- Yükleme
- Özelleşme
- Geri dönüşlülük

prensiplerine (tablo 3) dayanmaktadır. Solunum kaslarında yapısal ve biyokimyasal değişiklikler için bu eğitimlerin en az 6 hafta sürdürülmesi gerekmektedir (17, 2).

Tablo 3. Solunum Kas Eğitimi Prensipleri (2)

	İnspiratuar dirençlie ğitim	**İzokapnik hiperpne eğitimi**
Tanım	Tekrarlayan inspiratuar, kuvvet eğitimine benzer sabit bir dirence karşı manevra yapar	Endurans eğitime benzer şekilde, yoğun egzersizdeki solunuma benzer şekilde
Seans	10-15 dk, günde 2 kere	20-30 dk
Frekans	5-7 gün/hafta	5 gün/hafta
Şiddet	MİP %30-50	%50-60 MVV
Cihaz feedback	Solunum paterni ve inspiratuar hacim hakkında bilgi önemli	TV ve solunum frekansı ile ilgili bilgi önemli

dk: dakika, MİP: maksimum inspiratuar basınç, MVV: maksimum dakika ventilasyonu, TV: tidal volüm

Eğitim yükü, IMT reçetesini optimize etmede belki de en önemli faktördür. Kuvvet eğitim için daha yüksek bir "şiddet" ve düşük tekrara odaklanılırken; endurans eğitimi için daha düşük bir "yoğunluk" ve daha fazla tekrar içeren eğitimler tercih edilmelidir (33,34). IMT ile istenilen hedefe ulaşılamaması inspiratuar basınç, hacim veya dakika ventilasyonu eşiği kullanılarak veya öngörülen bir solunum frekansına, tidal hacme veya her ikisine ulaşılamamasıyla tanımlanabilir (20).

4.4. Solunum kas eğitiminin etkileri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi obstrüktif hastalıklarda IMT inspiratuar kas zayıflığının iyileştirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle

eğer MİP<60 cm H_2O olan hastalarda IMT inspiratauar kas enduransını ve kuvvetini arttırarak, dispne hissini azaltır, fonksiyonel kapasiteyi arttırır ve yaşam kalitesini iyileştirir (35). IMT'nin KOAH' ta etkinliğinin derlendiği bir derlemede 32 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. IMT eğitimi sonrasında MİP (-13 cmH_2O), fonksiyonel egzersiz kapasitesi (endurans zamanı +261 s, 6 veya 12 dk yürüme mesafesi sırasıyla +32 ve +85 m), yaşam kalitesi, dispnede (Borg skoru -0.9 puan; Geçici Dispne İndeksi + 2.8 ünite) olumlu gelişmeler olduğu saptanmıştır. Ayrıca tek başına IMT'nin dispne, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi üzerine etkili olduğu fakat kombine solunum kas eğitiminin yani IMT+EMT'nin IMT'den daha etkili olduğu bulunmuştur (36). KOAH'lı hastalarda EMT eğitimleri az sayıda olmasına rağmen EMT'nin ekspiratauar kas kuvvetini arttırdığı ve istirahatte dispne, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde iyileşme görüldüğü saptanmıştır (37).

EMT MEP'in %75'inde, 5 tekrar, 5 set olacak şekilde yutma bozuklukları, disfaji, Multiple Skleroz, Parkinson ve nöromusküler hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Darling-White ve Huber Parkinson hastalarında EMT'nin konuşma ve solunum üzerine etkilerini değerlendiklerini çalışmalarında MEP'in %75'inde uygulanan sekiz haftalık eğitimin MEP'te artışa ve akciğer hacimlerinde değişikliğe neden olduğunu saptamışlardır (38). Amyotrofik lateral sklerozlu (ALS) bireylerde ekspiratuar kas kuvveti eğitimi programının pulmoner, yutma ve öksürük fonksiyonu üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışmaya göre EMT (MEP %50, 8 hafta) iyi tolere edilmekteydi ve ALS'de solunum ve bulbar işlevlerde iyileşmelere yol açmıştı (39). Yutma güçlüğü olan erişkinlerde ekspiratuar kas eğitiminin iletişim ve yutma sonuçları üzerindeki etkilerini araştıran bir derlemeye göre EMT, yutma güçlüğü olan kişilerde yutma sırasında hava yolu güvenliğini iyileştirdiği ve tüm hasta gruplarında ekspiratuar kasların kuvvetini artırdığı görülmüştür (40).

Sağlıklı bireylerde en az 6 hafta boyunca uygulanan IMT, inspiratuar kasların güçlendirilmesini sağlayarak egzersiz sırasında solunum kaslarının ihtiyaç duyduğu O_2 miktarını önemli ölçüde azaltır, periferik kaslar için daha fazla O_2 bulunmasına katkıda bulunur böylece yorgunluk azalır. Ayrıca kan laktat konsantrasyonunu azaltır (2). Sağlıklı bireylerde de direnç ve eşik yükleme şeklinde uygulanabilen IMT, % 30 MİP (düşük şiddetli eğitim) ve % 80 MİP (yüksek şiddetli eğitim) arasında uygulanabilmektedir. Yoğun fiziksel egzersiz sırasında olduğu gibi derin solunumu taklit etmek için, izokapnik istemli hiperpneye dayalı solunum kası egzersiz yöntemleri de geliştirilmiştir; solunum kas endurans eğitimi dakika ventilasyonun %60'ı veya FEV_1x 35-40, 20- 30

dk uygulanabilmektedir. İnspiratuar direnç eğitimi için POWERbreatheK Serisi, izokapnik hiperpne eğitimi için Spirotiger cihazlarının kullanımı yaygındır (2,41).

Verges ve ark., solunum kas endurans eğitiminin solunum kontrolü ve egzersiz performansının üzerine etkisini incelediği çalışmada 4-8 haftalık eğitimlerin etkili olduğunu bulmuşlardır (42). Başka bir derlemede ise solunum kas eğitimi ile sağlıklı bireylerde sabit yük eğitiminden sonra (artan iş yükü olmadan) egzersiz performansında önemli bir gelişmenin elde edildiğini, fiziksel uygunluk düzeyi daha düşük olan kişilerin solunum kas eğitiminden daha fazla yarar gördüğünü ve inspiratuar direnç eğitimi ile izokapnik hiperpne eğitimi arasında fark olmadığı saptanmıştır (43).

Astım hastalarında 12 haftalık IMT'nin solunum kas kuvvetini geliştirmede solunum egzersizlerine göre daha etkili olduğu bulunmuştur (44).

Nöromusküler hastalığı olan (NMD) çocuklarda ve yetişkinlerde solunum kas eğitimi etkinliğini değerlendiren bir derlemede, NMD'li 250 katılımcıyı içeren 11 randomize çalışma dahil edilmiştir. Çalışmalara göre, IMT'nin amniyotrofik lateral skleroz ve Duchen musküler distrofili kişilerde akciğer fonksiyonunda ve solunum kas kuvvetinde iyileşmelere yol açabileceğini gösterse de, sonuçlar belirsiz bulunmuştur (45).

Klasik fizyoterapi ile ilişkili periferik kas kuvveti eğitimi ve IMT'nin koroner kalp cerrahisi geçiren hastalarda hemen postoperatif döneminde solunum kas kuvveti, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmaya göre; periferik kas kuvveti eğitimi ve IMT ile kombine edilen klasik fizyoterapi, koroner arter bypass greft cerrahisi sonrası erken postoperatif dönemde inspiratuar kas kuvveti kaybını azaltabilir, ağrı ve vitalite algısını iyileştirebilir (46).

Eşik yüklemeli inspiratuar kas eğitimi ve aerobik egzersiz, video yardımlı torakoskopik cerrahi uygulan akciğer kanseri hastalarında postoperatif olarak 2 hafta kadar kısa bir sürede solunum kas kuvvetini ve aerobik kapasiteyi iyileştirmiştir (47).

Solunum kas eğitiminin (inspiratuar veya ekspiratuar kas eğitimi veya karma eğitim) egzersiz toleransı, solunum kas fonksiyonu ve solunum fonksiyonu üzerindeki etkilerini ve ayrıca inme sonrası kısa ve orta sürede yapılan eğitimin tipine bağlı etkilerini belirlemeyi amaçlayan bir meta-analize göre; solunum kas eğitiminin egzersiz toleransını, diyafram kalınlığını ve pulmoner fonksiyonu (tepe ekspiratuar akışı) iyileştirdiğine dair orta kalitede kanıt ve inme sonrası hayatta kalanlarda kısa vadede inspiratuar kas kuvveti ve endurans üzerindeki

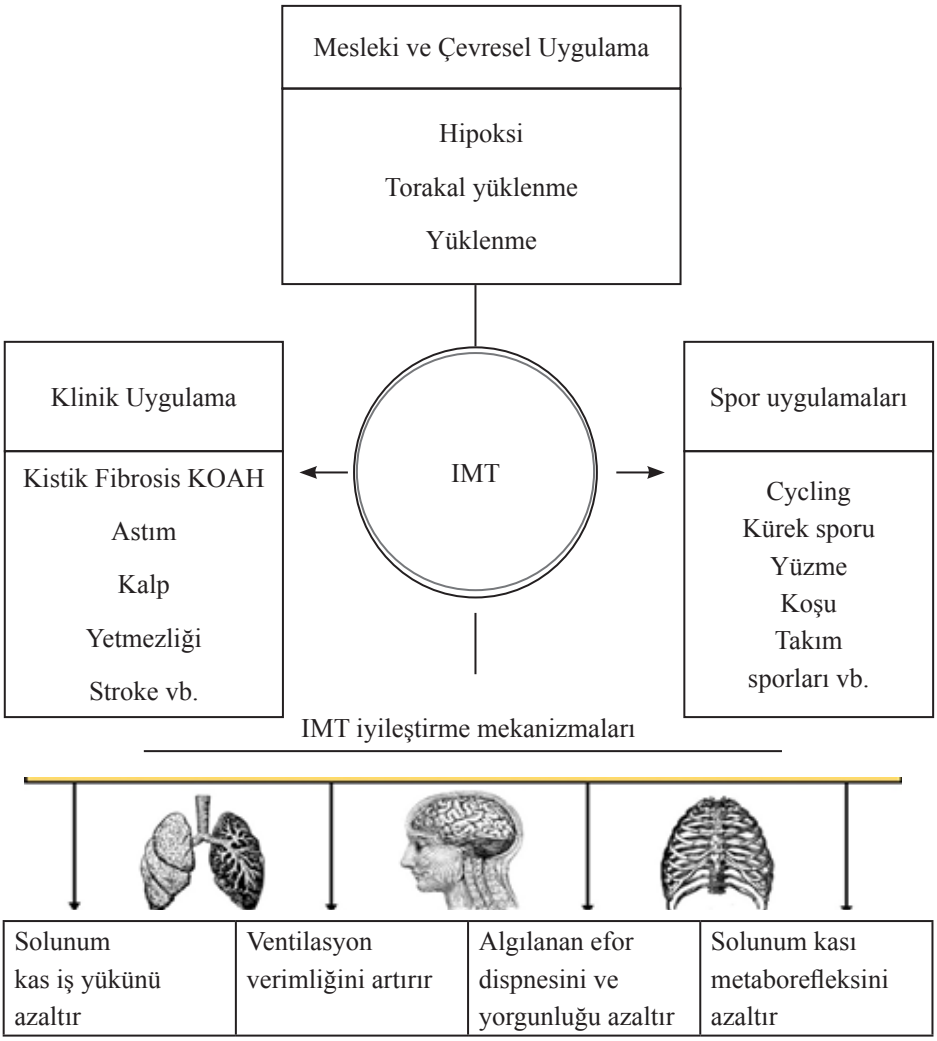
etkilere ilişkin düşük kalitede kanıt saptanmıştır. Fakat bu etkilerin orta sürede korunmadığı görülmüştür. Kombine inspiratuar ve ekspiratuar kas eğitiminin, yalnız inspiratuar kas eğitiminden daha fazla etkili olduğu bulunmuştur (48).

IMT'nin;

- Obstrüktif apne sendromlu hastalarda uyku hali, uyku kalitesi ve inspiratuar kuvvetini iyileştirdiği (49),
- Ankilozan spondilit tanılı hastalarda konvansiyonel egzersizlere ek olarak, inspiratuar kas kuvvetini, fonksiyonel egzersiz kapasitesini arttırdığı ve hastalık aktivitesini olumlu etkilediği (50),
- Fontan dolaşımda solunum kas kuvvetini arttırdığı, egzersizde ventilasyonu geliştirdiği, istirahatte kalp debisini iyileştirdiği (51),
- Kalp yetmezliği olan hastaların standart rehabilitasyon sürecine IMT'nin eklenmesinin, egzersiz elektrokardiyografisi ve solunum fonksiyonu ile ölçülen bazı parametrelerde olumlu etkilerle sonuçlandığı ve terapötik etkiyi artırabildiği (52),
- Mekanik ventilasyondan ayrılma güçlüğü olan hastalarda yüksek şiddetli IMT'nin düşük şiddetli IMT'ye kıyasla oksijen dağıtımı, kullanımı ve oksijen satürasyon indeksi için atfedilen skalen ve sternokleidomastoid kas oksijenasyon parametrelerinde daha fazla iyileşmeye neden olduğu (53) gösterilmiştir.

Fonksiyonel inspiratuar kas eğitimi, 'Core' stabilizasyonu sağlanarak, postüral kontrolün sürdürüldüğü bir inspiratuar kas eğitimi modalitesidir. Amaç gövde stabilizasyonu ile birlikte inspiratuar kas eğitiminin uygulanmasıdır. Koşu antremanı yapanlarda uygulanan fonksiyonel solunum kas eğitimini araştıran çalışmaya göre fonksiyonel IMT koşu performansını arttırmıştır (54).

IMT'nin mesleki ortamlarda etkisinin incelendiği çalışmalarda, askeri servisler, acil servisler ve eğlence ortamları gibi işlerde herhangi bir yük taşırken (örneğin, koruyucu ekipman, teçhizat ve erzak taşımak için sırt çantaları vb) torakal bölge üzerinde yük oluşturan durumlarda çalışan kişiler incelenmiştir (55-58). IMT'nin iş ve egzersiz kapasitesini iyileştirmede etkili olduğu görülmüş ve muhtemelen bu iyileşmenin yük taşıma nedeniyle daha yüksek ventilasyon talebi ve iş yükünden kaynaklandığı düşünülmüştür. Böylece, solunum kas fonksiyonundaki gelişmenin performansı tekrar optimize ettiği saptanmıştır (Şekil 2), (20).



KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, IMT: Solunum kas eğitimi

Şekil 2. IMT'nin klinik, mesleki, çevresel ve spor uygulamalarının özeti ve IMT'nin neden olduğu fizyolojik adaptasyonlara kısa bir genel bakış (20).

Kısacası solunum kas eğitimi, solunum kas kuvveti ve enduransını artırarak solunum kas zayıflığını azaltır, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirir. Bununla birlikte, IMT'nin etkileri popülasyonlar arasında tutarsızdır; bazı çalışmalar IMT ile iyileşmeler gösterirken diğerleri göstermemiştir (20). Örneğin, Ray ve ark. (59), IMT'yi takiben solunum iş yükünde bir azalma gözlemlerken, Langer ve ark. (60) ise bir farklılık saptamamıştır. Bunun

nedeni, bireysel özellikler ve eğitim ihtiyaçları dikkate alınmadan standart IMT protokollerinin uygulanması olabilir. Bu nedenle, standartlaştırılmış müdahale yerine kişiye özgü planlanan farklı IMT/EMT eğitim protokollerini kullanılması önerilmektedir. Özellikle, hastanın veya sporcunun hedeflerine, ihtiyaçlarına ve istenen sonuçlarına dayalı olarak bireyin eğitim reçetesine daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşım gereklidir. IMT/EMT reçetesinin her birey için ayarlanması ve kişiselleştirmesi için, frekans, süre, şiddet ve modalite gibi faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir (20).

Özetle; solunum kas zayıflığı önemli fonksiyonel bozukluklardan, semptomlardan ve hastaların yaşam kalitesinin düşmesinden sorumlu olabilir. Solunum kasları invaziv ve noninvaziv birçok yöntemle değerlendirilmektedir. Solunum kaslarının kuvvet, güç ve enduransını artırmak için diğer iskelet kaslarına benzer şekilde eğitim verilebilir. İnspiratuar dirençli solunum veya izokapnik hiperpne ile solunum kası eğitimi, sağlıklı deneklerde ve çeşitli farklı hastalıklarda solunum kas işlevlerinde belirgin iyileşme sağlar. MİP<60 cmH_2O olanlarda solunum kas eğitimi ile daha fazla kas kuvvet ve egzersiz performans artışı gözlenmiştir. Kuvvet eğitimi, endurans eğitiminden daha fazla yarar sağlar. Solunum kas fonksiyonundaki bu artışlar, gelişmiş egzersiz performansı, solunum fonksiyonu, semptom ve yaşam kalitesindeki iyileşmelerle ilişkilendirilebilir. Kombine IMT+EMT eğitimleri tek başına uygulanan IMT den daha etkilidir. EMT daha çok yutmanın geliştirilmesi ve ekspiratuar kas kuvvetinin geliştirilmesinde uygulanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2020, p:489-497.
2. Verges S. Respiratrory Muscle Training. In: Cogo A, Bonini M, Onorati P, eds., Exercise and Sports Pulmonology: Pathophysiological Adaptations and Rehabilitation. Berlin: Springer; 2019, p:73143-148.
3. Yamak D, Yamak B. Solunum Mekaniği. Ed: Harutoğlu H. Pulmoner Rehabilitasyon.1. Baskı. Hipokrat Kitabevi;2019,21-28.
4. Dempsey JA, La Gerche A, Hull JH. Is the healthy respiratory system built just right, over built, or under built to meet the demands imposed by exercise? J Appl Physiol (1985). 2020 Dec 1;129(6):1235-1256.
5. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Narrativereview: ventilator-induced respiratory muscle weakness. Ann Intern Med. 2010 Aug 17;153(4):240-5.

6. Patel N, Chong K, Baydur A. Methods and Applications in Respiratory Physiology: Respiratory Mechanics, Drive and Muscle Function in Neuromuscular and Chest Wall Disorders. Front Physiol. 2022;13:838414.
7. D'Cruz RF, Murphy PB, Kaltsakas G. Sleep disordered breathing in motor neurone disease. J ThoracDis. 2018 Jan;10(Suppl 1):S86-S93.
8. Polkey MI. Respiratory muscle assessment in clinical practice. Clin Chest Med. 2019;40(2):307-315.
9. Cohen CA, Zagelbaum G, Gross D, Roussos C, Macklem PT. Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. Am J Med. 1982;73(3):308-316.
10. Braun SR. Respiratory Rate and Pattern. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 43.
11. Bissett B, Gosselink R, van Haren FMP. Respiratory Muscle Rehabilitation in Patients with Prolonged Mechanical Ventilation: A Targeted Approach. Crit Care. 2020 Mar 24;24(1):103.
12. Ulubay G. Solunum kas fizyolojisi ve kas gücü ölçümü. Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni. 2017;10(1):37-46.
13. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, Dubé B-P, Fauroux B, Gea J, Guenette JA, Hudson AL, Kabitz H-J, Laghi F, Langer D, Luo Y- M, Neder JA, O'Donnell D, Polkey MI, Rabinovich RA, Rossi A, Series F, Similowski T, Spengler CM, Vogiatzis I, Verges S. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. Eur Respir J. 2019;53(6):1801214.
14. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, Trevizan PF, Pereira MC, Iamonti V, Pletsch R, Macchione MC, Carvalho CR. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. J Bras Pneumol. 2015 Mar-Apr;41(2):110-23.
15. Larribaut J, Gruet M, McNarry MA, Mackintosh KA, Verges S. Methodology and reliability of respiratory muscle assessment. Respir Physiol Neurobiol. 2020;273:103321.
16. ATS/ERS. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(4):518–624.
17. McConnell, A. Implementing respiratory muscle training. Chapter 6 in: Respiratory Muscle Training: Theory and Practice. Elsevier, 2013.
18. Yeldan İ, Aslan GK. Nöromusküler Hastalıklarda Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi: Derleme. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi, 2014;1(2): 127-136.

19. Ulubay G. Solunum Kas Fizyolojisi Ve Kas Gücü Ölçümü. Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni, 2017;10(1).
20. Shei RJ, Paris HL, Sogard AS, Mickleborough TD. Time to Move Beyond a "One-Size Fits All" Approach to Inspiratory Muscle Training. Front Physiol. 2022;12:766346.
21. Johnson BD, Babcock MA, Suman OE, Dempsey JA. Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. J Physiol. 1993;460:385-405.
22. Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximalexercise. J Appl Physiol (1985). 1997;82(5):1573-1583.
23. StCroix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. J Physiol. 2000 Dec 1;529 Pt 2(Pt 2):493-504.
24. Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. J Appl Physiol (1985). 1997;82(5):1573-1583.
25. Katayama K, Goto K, Shimizu K, Saito M, Ishida K, Zhang L, Shiozawa K, Sheel AW. Effect of increased inspiratory muscle work on blood flow to inactive and active limbs during submaximal dynamic exercise. Exp Physiol. 2019;104(2):180-188.
26. Dominelli PB, Archiza B, Ramsook AH, et al. Effects of respiratory muscle work on respiratory and locomotor blood flow during exercise. Exp Physiol. 2017;102(11):1535-1547.
27. Sheel AW, Boushel R, Dempsey JA. Competition for blood flow distribution between respiratory and locomotor muscles: implications for muscle fatigue. J Appl Physiol (1985). 2018;125(3):820-831.
28. Aliverti A. The respiratory muscles during exercise. Breathe (Sheff). 2016 Jun;12(2):165-8.
29. Oueslati F, Berriri A, Boone J, Ahmaidi S. Respiratory muscle strength is decreased after maximal incremental exercise in trained runners and cyclists. Respir Physiol Neurobiol. 2018;248:25-30.
30. Lin SJ, McElfresh J, Hall B, Bloom R, Farrell K. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther J. 2012 Sep;23(3):29-36.
31. Wu W, Guan L, Zhang X, et al. Effects of two types of equal-intensity inspiratory muscle training in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. Respir Med. 2017;132:84-91.

32. Suzuki S, Sato M, Okubo T. Expiratory muscle training and sensation of respiratory effort during exercise in normal subjects. Thorax. 1995 Apr;50(4):366-70.
33. Burd NA, West DW, Staples AW, et al. Low-load high volume resistance exercise stimulates muscle protein synthesis more than high-load low volume resistance exercise in young men. PLoSOne. 2010;5(8):e12033.
34. Schoenfeld BJ, Peterson MD, Ogborn D, Contreras B, Sonmez GT. Effects of Low- vs. High-Load Resistance Training on Muscle Strength and Hypertrophy in Well-Trained Men. J Strength Cond Res. 2015;29(10):2954-2963.
35. Aslan GK, Emirza Ç. Solunum Kas Eğitimi. Ed:Harutoğlu H. Pulmoner Rehabilitasyon.1. Baskı. Hipokrat Kitabevi;2019,549-555.
36. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence?.Eur Respir J. 2011;37(2):416-425.
37. Mota S, Güell R, Barreiro E, et al. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. Respir Med. 2007;101(3):516-524.
38. Darling-White M, Huber JE. The Impact of Expiratory Muscle Strength Training on Speech Breathing in Individuals With Parkinson's Disease: A Preliminary Study. Am J Speech Lang Pathol. 2017;26(4):1159-1166.
39. Plowman EK, Tabor-Gray L, Rosado KM, et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: Results of a randomized, sham-controlled trial. Muscle Nerve. 2019;59(1):40-46.
40. Brooks M, McLaughlin E, Shields N. Expiratory muscle strength training improves swallowing and respiratory outcomes in people with dysphagia: A systematic review. Int J Speech Lang Pathol. 2019;21(1):89-100.
41. Suzuki S, Yoshiike Y, Suzuki M, Akahori T, Hasegawa A, Okubo T. Inspiratory muscle training and respiratory sensation during tread mill exercise. Chest. 1993;104(1):197–202.
42. Verges S, Boutellier U, Spengler CM. Effect of respiratory muscle endurance training on respi- ratory sensations, respiratory control and exercise performance: a 15-year experience. Respir Physiol Neurobiol. 2008;161(1):16–22.
43. Illi SK, Held U, Frank I, Spengler CM. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. Sports Med. 2012;42(8):707-724.
44. Chung Y, Huang TY, Liao YH, Kuo YC. 12-Week Inspiratory Muscle Training Improves Respiratory Muscle Strength in Adult Patients with

Stable Asthma: A Randomized Controlled Trial. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(6):3267.

45. Galea MP. Does respiratory muscle training improve respiratory function compared to sham training, no training, standard treatment or breathing exercises in children and adults with neuromuscular disease? A Cochrane Review summary with commentary. Neuro Rehabilitation. 2021;48(2):243-245.
46. de Aquino TN, de Faria Rosseto S, Lúcio Vaz J, de Faria Cordeiro Alves C, Vidigal FC, Galdino G. Evaluation of respiratory and peripheral muscle training in individuals undergoing myocardial revascularization. J Card Surg. 2021;36(9):3166-3173.
47. Liu JF, Kuo NY, Fang TP, Chen JO, Lu HI, Lin HL. A six-week inspiratory muscle training and aerobic exercise improves respiratory muscle strength and exercise capacity in lung cancer patients after video-assisted thoracoscopic surgery: A randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2021;35(6):840-850.
48. Fabero-Garrido R, Del Corral T, Angulo-Díaz-Parreño S, et al. Respiratory muscle training improves exercise tolerance and respiratory muscle function/structure post-stroke at shortterm: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Nov 18]. Ann Phys Rehabil Med. 2021;65(5):101596.
49. Torres-Castro R, Solis-Navarro L, Puppo H, et al. Respiratory Muscle Training in Patients with Obstructive Sleep Apnoea: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clocks Sleep. 2022;4(2):219-229.
50. Basakci Calik B, Gur Kabul E, Taskın H, et al. The efficiency of inspiratory muscle training in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2018;38(9):1713-1720.
51. Laohachai K, Winlaw D, Selvadurai H, et al. Inspiratory Muscle Training Is Associated With Improved Inspiratory Muscle Strength, Resting Cardiac Output, and the Ventilatory Efficiency of Exercise in Patients With a Fontan Circulation. J AmHeartAssoc. 2017;6(8):e005750.
52. Piotrowska M, Okrzymowska P, Kucharski W, Rożek-Piechura K. Application of Inspiratory Muscle Training to Improve Physical Tolerance in Older Patients with Ischemic Heart Failure. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(23):12441.
53. Van Hollebeke M, Poddighe D, Clerckx B, et al. High-Intensity Inspiratory Muscle Training Improves Scalene and Sternocleidomastoid

Muscle Oxygenation Parameters in Patients With Weaning Difficulties: A Randomized Controlled Trial. Front Physiol. 2022;13:786575

54. Tong TK, McConnell AK, Lin H, Nie J, Zhang H, Wang J. "Functional" Inspiratoryand Core Muscle Training Enhances Running Performance and Economy. J Strength Cond Res. 2016;30(10):2942-2951.
55. Sperlich B, Fricke H, de Marées M, Linville JW, Mester J. Does respiratory muscle training increase physical performance?. Mil Med. 2009;174(9):977-982.
56. Faghy M, Blacker S, Brown PI. Effects of load mass carried in a back pack upon respiratory muscle fatigue. Eur J SportSci. 2016;16(8):1032-1038.
57. Shei RJ, Chapman RF, Gruber AH, Mickleborough TD. Inspiratory muscle training improves exercise capacity with thoracic load carriage. Physiol Rep. 2018;6(3):e13558.
58. Hinde KL, Low C, Lloyd R, Cooke CB. Inspiratory muscle training at sea level improves the strength of inspiratory muscles during load carriage in cold-hypoxia. Ergonomics. 2020;63(12):1584-1598.
59. Ray AD, Pendergast DR, Lundgren CE. Respiratory muscle training reduces the work of breathing at depth. Eur J Appl Physiol. 2010;108(4):811-820.
60. Langer D, Ciavaglia C, Faisal A, et al. Inspiratory muscle training reduces diaphragma activation and dyspnea during exercise in COPD. J Appl Physiol (1985). 2018;125(2):381-392.

BÖLÜM 17

EGZERSİZDE SOLUNUM SİSTEMİ

Mehmet ÖZ

1. GİRİŞ

Solunum basit olarak atmosferden oksijenin alınması ve vücut hücrelerinden karbondioksitin uzaklaştırılması olarak tanımlanabilir. Solunumun başlıca iki ana etmeni vardır; akciğerlerde ve dokularda hücre düzeyinde basit difüzyon yoluyla oksijen ve karbondioksitin değişiminin gerçekleşmesi ilk aşamayı oluşturur, ikinci aşama hücresel solunum aşaması olarak bilinir, bu aşamada hücre içerisinde oksijenin kullanılıp karbondioksitin açığa çıktığı metabolik süreçler yer alır. Enerji harcayarak iskelet kasları ile meydana getirilen hareket olarak tanımlanan her türlü fiziksel aktivite aslında egzersiz olarak kabul edilir. Koşu, yüzme, basketbol, tenis gibi sporların yanında spor salonunda bir programın uygulanması, yürüyüş, temizlik yapmak ya da evinizin bahçesinde verdiğiniz uğraşlar fiziksel aktivite olarak değerlendirilir. Fiziksel aktivitenin yoğunluğuna göre iskelet kaslarının talebi büyük ölçüde değişmektedir. Bu talebi karşılamak için kalp ve akciğerler koordine şekilde çalışırlar. Akciğerler iskelet kaslarının oksijen ihtiyacını karşılayabilmek ve metabolizmaları sonucu üretilen karbondioksiti uzaklaştırmak için solunum frekansını ve hacmini artırır, bu sayede pulmoner kapiller sistemde birim zamanda daha çok oksijen-karbondioksit değişimi yapılabilecektir, kalp ise iskelet kaslarına yeterli düzeyde besin maddesi ve oksijen taşımak, karbondioksit ve diğer atıkları uzaklaştırmak için atım gücü ve frekansının artırır (1). Bu bölümde egzersiz durumunda solunum sisteminin verdiği fizyolojik cevaplar incelenecek, farklı koşullar altında sürdürülen egzersiz esnasında solunum sisteminde meydana gelen adaptasyonla ilgili değişiklikler hakkında bilgi verilecektir.

2. PULMONER VENTİLASYON

Ventilasyon atmosfer havası ile akciğer alveolleri arasındaki havanın değiş tokuşu olarak tanımlanır. Bu kompartımanlar arasındaki basınç farkı havanın

akım hızını etkiler, iki nokta arasındaki basınç farkı akım hızı ile doğru orantılı iken dirençle ters orantılıdır. Hava yollarının çapı ve uzunluğu hava akımına karşı oluşan direnci belirler. Soluk alma sırasında alveol basıncı düşüktür ve atmosfer havası kütle halinde akciğerlere dolar, soluk verme sırasında alveol basıncı artırılır ve alveol havası dışarı atılır. Bu süreç göğüs duvarı ve akciğer boyutlarının değişiklikleri ile sağlanır. Aynı sıcaklıkta gaz moleküllerinin uyguladığı basınç ile kabın hacmi arasında ters orantı vardır (Boyle yasası). Kabın hacminde meydana gelen artış içinde bulunan gazın basıncının düşmesine yol açarken, kabın hacmindeki azalış gazın basıncını artırır. Akciğer hacminde değişikliğe sebep olacak akciğer yüzeyine bağlı herhangi bir kas yoktur. Solunum olayında fonksiyonel olarak çalışan üç grup kas mevcuttur; göğüs kafesi kasları, karın kasları ve diyafram (2). Akciğer hacminde meydana gelen değişiklikler diyafram ve interkostal kasların hareketi sonucu intraplevral basınç farkı ile oluşturulur. İstirahat durumunda en önemli kas grubu diyafram olup, soluk alma sırasında diyafram kası kasılır ve toraksa doğru olan içbükey yapı karın boşluğuna doğru çekilerek düz bir hale getirilir, nihayetinde göğüs boşluğu genişler. İnsprasyondan sorumlu interkostal kasların kasılması kaburgaları yukarı ve dışa doğru hareket ettirerek soluk alma sırasında göğüs boşluğunda daha etkin bir hacim oluşturabilecektir. Toraksın genişlemesi intraplevral basıncı azaltır, nihayetinde akciğerler genişler, alveolar basıncın düşmesi havanın inspirasyonuna sebep olur. Soluk alma sonunda diyafram ve interkostal kaslar gevşer, toraks hacmi ve akciğer hacmi azalır, soluk dışarı çıkarılır. Ekspirasyon, istirahat durumunda soluk alma ilgili kasların pasif olarak gevşemesi ile meydana gelir, normalde ekspirasyondan sorumlu kaslar kullanılmaz, egzersiz durumunda göğüs boşluğunu daha etkin şekilde küçülten diğer kas grupları devreye girmektedir (2,3). Egzersizde diyafram (anatomik özellikleriyle ilişkili olarak) inspirasyonda daha fazla katkı sunma önceliği dikkate alındığında kısalma hızı ile ön plana çıkar. Göğüs kafesi ve karın kasları diyaframın aksine basınç oluşturucudur ve bu yönleri ekspirasyonun daha etkili gerçekleşmesine sebep olur. Egzersizde inspirasyon sırasında göğüs kafesi ve karın kasları zıt çalışırlar, inspirasyonda görevli göğüs kafesi kasları göğüs boşluğunu büyütmek amacıyla kasılır, karın kasları ise aynı amaç için yavaşça gevşer, ekspirasyon sırasında olaylar bunun tam tersi olacak şekilde gelişir (2). Egzersiz esnasında solunumda görevli bu kasların enerji tüketimi egzersizin şiddeti ve bireyin daha önceki fiziksel aktivite düzeyine bağlıdır. Orta düzeye kadar olan egzersizlerde solunum kaslarının oksijen tüketiminde değişiklik bariz değilken, maksimal egzersizde solunum kaslarının oksijen tüketimi tüm

vücudun oksijen tüketiminin %10'u kadardır (4). Bu sedanter bireyler için geçerli olup elit sporcularda bu oran farklı olacaktır.

3. SOLUNUMUN DÜZENLENMESİ

Egzersiz, herhangi bir fiziksel çaba sonrası metabolizmada birtakım değişikliklere sebep olan fizyolojik bir olaydır. Egzersizin başlaması ile üretilen metabolik ürünler ya da bazı ürünlerin fazla tüketilmesi ile oluşan metabolik eksiklik akciğer ventilasyonunu etkiler, bu etkinin büyüklüğü egzersizin şiddeti, bireyin antrenman durumu, egzersizin yapıldığı koşullardan etkilenir. Kan gazlarının (özellikle karbondioksit) vücuttan uzaklaştırılması, yeterli oksijen temini, asit-baz dengesinin sağlanması amacıyla gerçekleştirilen solunum işlevinin düzenlenmesi homeostazın sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. Bu amaçla medulla oblongata ve ponsta bulunan solunumdan sorumlu nöronlar, santral ve periferik yerleşik kimyasal reseptörler, pulmoner sistemde bulunan mekanik reseptörler ve propriyoseptörler etkileşim halinde çalışarak solunum sisteminin hayati görevlerinin yerine getirmesini sağlarlar. Solunumun temel ritmi medulla oblongata'da buluna dorsal solunum nöronlarında inspiratuvar kaslara (diyafram ve interkostal kaslar) giden uyarılardan oluşur. Ventral solunum nöronları ise hem inspriratuvar hem ekspiratuvar interkostal kasları uyarır. Bu grup nöronlar istirahat durumunda aktif rol almazlar, ağır egzersizde olduğu gibi ekspirasyonun önemli olduğu durumlarda görev alır. Akciğerlerde bulunan gerim reseptörleri vagal lifler ile inspiratuvar nöronların aktivitesini düzenler, bu koruyucu etki akciğerlerin aşırı gerilmesini önler. Kandaki karbondioksitin ve hidrojen iyonlarında oluşan artış santral solunum nöronlarını direk olarak etkiler ve solunumu uyarırken, oksijenin bu nöronlara direk etkisi yoktur. Oksijen karotis ve aort cisimciğinde bulunan kemoreseptörler aracılığıyla solunumu etkiler. İstirahat durumunda, ağır egzersizde yada solunumsal ve metabolik olarak oluşan asidoz ve alkaloz durumlarında solunumun düzenlenmesi bahsedilen tüm yapıların koordine bir şekilde çalışması sonucu gerçekleştirilir (1,3,5).

4. EGZERSİZE VENTİLASYON CEVABI

Egzersiz esnasında akciğer ventilasyonunun adaptasyonu egzersizin şiddeti ve süresine bağlıdır. Sabit yüklü submaksimal egzersiz durumunda akciğer ventilasyonunun cevabı 3 aşamalıdır. İlk aşama ilk birkaç saniye ile egzersizin başlangıcındaki ani ventilasyon artışıyla ilişkilidir. Bunu bir dakika kadar süren ve yavaş bir ventilasyon artışı ile karakterize ikinci aşama takip eder. Son olarak

üçüncü dakikadan itibaren ventilasyon kararlı bir duruma gelir ve egzersiz sonuna kadar bu şekilde sabit kalır. Ventilasyon artışı tidal hacimde ve solunum frekansında bir artış ile oluşturulur. Anaerobik eşiğin üstünde gerçekleştirilen egzersizde ventilasyon son aşamadaki kararlı durumunu sergilemez, egzersiz durdurulana kadar ventilasyon artmaya devam eder. Karbondioksit üretimi ve oksijen tüketimi submaksimal egzersizde sabit bir seviyede ilerler, son aşamada ventilasyonun sabit kalmasından bu durum sorumludur ancak ağır egzersizlerde şiddetle doğru orantılı olacak şekilde artar (6-9). Solunumun düzenlenmesi, bazı durumlarda ventilasyonu etkilemeyecek miktarda kimyasal bir değişiklik meydana gelmeden organize edilir. Egzersizin başladığı ilk anlarda uzuv hareketlerindeki değişiklik egzersize bağlı ventilasyon artışıyla ilişkilidir, bisiklet ergometresinde pedal yükünü artırmak yada koşu bandının hızını ve eğimini artırmak akciğer ventilasyonunda değişikliğe (artış yönünde) yol açar (10). Egzersiz sırasında meydana gelen ventilasyon cevabı, düzenli yapılan kronik bir egzersiz sonrasında değişebilmektedir. Tidal hacim ve solunum frekansı ile değerlendirdiğimiz ventilasyon talebi antrenmanlı sporcularda 8 aylık bir egzersiz sonrası, koşu bandında gerçekleştirilen aynı egzersizde antrenmandan önceki duruma göre solunum talebinde iyileşmeyle sonuçlanır, hatta antrenmanın solunum sistemine etkileri kardiyovasküler ve metabolik sistemler üzerine etkilerinden daha belirgindir (11). Solunum sistemi organları kadınlar ve erkekler arasında anatomik farklılıklar gösterir ve bu anatomik farklılıklar ventilasyon cevabını değiştirebilir. Dayanıklılık sporcularında progresif egzersiz sırasında toplam mekanik solunum işi anatomik farklılıklara bağlı olarak kadınlarda erkeklere nazaran daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca maksimal egzersizde meydana gelen ekspiratuar akış sınırlamasının kadın sporcularda daha sık ancak daha düşük seviyede gözlenmiştir (12). Aslında akciğerler, hava yolları, solunum kasları ve göğüs duvarının anatomisi cinsiyete göre gösterdiği farklılık, kadınlarda erkeklere nazaran daha küçük olmasıdır. Aynı boyda olsalar dahi kadınların akciğerleri, hava yolları erkek bireylerden daha küçüktür. Ancak kadınların akciğerleri erkeklere nazaran daha küçük olmasına rağmen akciğer hacimleri cinsiyetler arasında benzerdir, ayrıca anatomik farklılıkların egzersiz performansı üzerinde büyük bir etkisinin olmadığı görülmektedir (13).

5. FARKLI İKLİM KOŞULLARINDA EGZERSİZ

Yorucu bir egzersiz sırasında pulmoner sistem, artan metabolizmaya bağlı plazma oksijen ve karbondioksit içeriğinin optimize edilmesi, artmış solunum frekansı ve azalmış inspirasyonda alveolar gaz değişimi yükü, artmış

solunum iş yüküne karşı gereksinimlerin karşılanması gibi zorluklar ile baş etme durumundadır. Ancak tüm bunlara rağmen ek çevresel koşullar ilave fizyolojik yük olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek yerlerde olduğu gibi hipoksik koşullarda atmosferik oksijen basıncının düşük olmasına bağlı, karotis cisimlerinde bulunan kimyasal reseptörlerin uyarılması alveolar ventilasyonun artmasına bu durum ise hipokapni ve alkaloza (oksijen kinetiğinin yavaşlaması ve kas oksijenasyonunun azalması ile sonuçlanan) sebep olur. Yüksek irtifada hava yoğunluğunun daha az olmasıyla ilişkili olarak yapılan solunum işi, deniz seviyesinde aynı hipoksik koşullarda olan egzersizlere göre daha yüksektir. Ayrıca yüksek irtifada soğuk ve kuru havanın buharlaşma ile su kaybını artırması unutulmamalıdır. Normalde üst hava yolları inspirasyon ile vücuda alınan havayı vücut ısısına yaklaştırır, ancak soğuk havada egzersiz sırasında ventilasyonun artması sonucu bu işlevini tam anlamıyla yapamaz ve soğuk ve kuru hava akciğerlere gider. Bu solunum yüzeylerinin kurumasına sebep olur ve egzersize bağlı bronkokonstriksiyon oluşma riski artar (14). Sıcak ve hipoksik koşullar bisiklet sprinterlerinde sadece hipoksik koşullar ile karşılaştırıldığında güç çıkışlarını olumsuz olarak etkilemeksizin kas oksijen doygunluğunu azaltır. Bu aslında sıcak ve hipoksinin beraber olduğu durumlarda maksimum sprint yapmanın kaslarda hipoksiye bağlı stresi artıracağı anlamına gelir (15). Sıcak ve nemli bir ortamın bireylerin termoregülasyonu ve aerobik dayanıklılık kapasiteleri üzerine etkisinin incelendiği bir araştırmada, sıcak ve neme bağlı artan yüksek cilt sıcaklığının aerobik dayanıklılık performansını etkileyen en önemli faktör olduğu, yüksek cilt sıcaklığının ısı depolanmasında bir artışa bu durumunda düşük kas gücüne sebep olduğu öne sürüldü. Kas gücünün düşmesi ise, ısı üretiminin azalmasına katkıda bulunur (16).

6. AĞIR YÜK TAŞIMANIN AKCİĞER VENTİLASYONUNA ETKİSİ

İtfaiye, arama kurtarma yada askeri personel gibi sırtında ağır yük taşımak durumunda olan mesleklerde, bu torasik yük çalışma sırasında gerçekleştirilen fiziksel aktiviteye bağlı olarak solunum dinamiklerini değiştirir. Ventilasyon yanıtı egzersizin ilk 10 dakikasında torasik yük taşımaya bağlı değildir, her iki durumda da ventilasyon yanıtı benzerdir, ancak, egzersizin devam ettirilmesi akciğer hacminin progressif olarak artmasına, ayrıca ölü boşluğun artışına neden olacak yüzeyel tarzda bir solunuma ve solunum frekansında artışa yol açar. İlerleyici tarzda hızlanan ve sığ solunum modeli, solunumun elastik iş yükünü azaltır, bu durum aynı yükte egzersizin daha uzun süreli devam ettirilmesi açısından önemlidir. Ancak aynı egzersiz koşullarında ağır

yük taşıyan bireylerin kalp hızı, egzersizin aynı oksijen talebi gösteren ilk 10 dakikasında bile yüksüz olanlardan daha yüksektir. Bu durumun torasik yük taşıyan bireylerin kalp atım hacminin azalmasına bağlı olarak kardiyak çıkışı eşitlemek için bir kompansatuar mekanizma olabileceği düşünülmektedir (17).

7. SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA EGZERSİZ

Egzersizin solunum sistemine olan etkileri bireyin önceki fiziksel aktivite durumuna ve egzersiz şiddetine göre değişir. Egzersiz eğitiminin sonraki egzersiz oturumlarında solunumun daha efektif şekilde yürütülmesine katkısının yanında çok sayıda patolojik durumlarda da terapötik etkinliğinin olduğu bilinmektedir. Akciğer kanserli hastalarda erken evre cerrahi tedavisinin herhangi bir aşamasında -öncesinde, sırasında ya da sonrasında- yapılan egzersiz eğitimi tedavi sonuçlarının iyileştirmesine katkı sunar, ileri evre akciğer kanseri tedavisinde ise semptomları hafifletir ve hastanın sağlık kalitesinde artışa yol açar (18). Soluk alıp vermenin giderek zorlaştığı, egzersiz kapasitesinin azalması ve egzersiz sırasında nefes darlığı ile karakterize intersitisyel akciğer hastalıklarında, egzersiz eğitiminin temel bir bileşeni olduğu pulmoner rehabilitasyon; egzersiz kapasitesini artırır, hastalıkla ilgili belirtileri hafifletir ve hastaların yaşam kalitesini artırır (19). Son dönem akciğer hastalığı olanlar için kaçınılmaz tedavi olan akciğer nakli sonrası normale yakın akciğer fonksiyonları elde edilmesine rağmen, egzersize karşı düşük tolerans ve yaşam kalitesinde azalmalar çoğunlukla nakili izleyen yıllarda gözlenmektedir. Akciğer nakli sonrası egzersiz performansını artırma ve yaşam kalitesini iyileştirme amacıyla denetimli egzersiz eğitimlerini içeren tedavi programları kullanılmaktadır (20). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde fiziksel aktivitenin hastalığın prognozu üzerine etkisi iyi çalışılan konulardan bir tanesidir. Yapılan fiziksel aktivitenin hastalığın prognozuna etkisine bakılmaksızın aslında azalan fiziksel aktivitenin hastalığın mortalitesinin ve hastalığın alevlenmesine bağlı olarak hastaneye yatış riskinin artmasıyla ilişkilidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında fiziksel aktivite yada sedanter yaşam biçiminin etkilerinin daha iyi anlaşılması için yeni çalışmalara her zaman ihtiyaç duyulmasına rağmen, mevcut kanıtlar fiziksel aktiviteyi artırmanın en etkin tedavi olduğunu göstermektedir (21). Egzersizin solunum sistemi ile ilişkili hastalıklarda tedavi edici ya da tedaviyi destekleyici olarak kullanımı, hastanın yaş, cinsiyet, ırk, fiziksel durumu gibi bireysel özellikler ve hastalığın prognozundan etkilenir. Bu hastalıklarda egzersiz reçetelendirilmesinde hastanın bireysel özellikleri

ve hastalığın şiddetine göre eğitim programının seçilmesi tedavinin etkinliği açısından önemlidir.

8. SONUÇ

Solunum sisteminin egzersize verdiği ventilasyon cevabı egzersizin şiddeti ve süresi, daha önce egzersiz eğitimi olup olmaması, iklim, yükseklik, yük taşıyıp taşımama durumu, bireyin fizyolojik özellikleri, bir hastalıktan muzdarip ise hastalığın prognozu gibi çok sayıda durumdan etkilenmektedir. Solunum sistemimiz yukarıda bahsedilen durumlarda en optimal şekilde çalışmak üzere bir takım adaptasyon mekanizmaları ile homeostazın korunmasında önemli rol oynar.

KAYNAKLAR

1. Rodney E Rhoades, David R Bell. Tıbbi Fizyoloji Klinik Tıbbın Temelleri. (Agar E, ed.). Istanbul Tıp Kitapevi; 2017.
2. Aliverti A. The respiratory muscles during exercise. Breathe (Sheff). 2016;12(2):165-168.
3. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. İnsan Fizyolojisi Vücut Fonksiyon Mekanizmaları. Vol 13. (Ozgunen T, ed.). Gunes Tıp Kitapevleri; 2014.
4. Aaron EA, Seow KC, Johnson BD, Dempsey JA. Oxygen cost of exercise hyperpnea: implications for performance. J ApplPhysiol (1985). 1992;72(5):1818-1825.
5. Agar E. İnsan Fizyolojisi. Vol 1. (Agar E, ed.). Turk Fizyolojik Bilimler Dernegi, Istanbul Tıp Kitapevi; 2021.
6. Bennett FM, Reischl P, Grodins FS, Yamashiro SM, Fordyce WE. Dynamics of ventilatory response to exercise in humans. J ApplPhysiolRespirEnvironExercPhysiol. 1981;51(1):194-203.
7. Casaburi R, Barstow TJ, Robinson T, Wasserman K. Influence of work rate on ventilatory and gas exchange kinetics. J ApplPhysiol (1985). 1989;67(2):547-555.
8. Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N, Davis JA, Wasserman K. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. J ApplPhysiolRespirEnvironExercPhysiol. 1982;52(6):1506-1513.
9. Bruce RM. The control of ventilation during exercise: a lesson in critical thinking. AdvPhysiolEduc. 2017;41(4):539-547.

10. Duffin J. The fast exercise drive to breathe. J Physiol. 2014;592(3):445-451.
11. diPaco A, Dubé BP, Laveneziana P. Changes in Ventilatory Response to Exercise in Trained Athletes: Respiratory Physiological Benefits Beyond Cardiovascular Performance. Archivos de bronconeumologia. 2017;53(5):237-244.
12. Guenette JA, Witt JD, McKenzie DC, Road JD, Sheel AW. Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men andwomen. J Physiol. 2007;581(Pt 3):1309-1322.
13. Dominelli PB, Molgat-Seon Y. Sex, gender and the pulmonary physiology of exercise. Eur RespirRev. 2022;31(163).
14. Sheel AW, MacNutt MJ, Querido JS. The pulmonary system during exercise in hypoxia and the cold. ExpPhysiol. 2010;95(3):422-430.
15. Yamaguchi K, Imai T, Yatsutani H, Goto K. A Combined Hot and Hypoxic Environment during Maximal Cycling Sprints Reduced Muscle Oxygen Saturation: A Pilot Study. J Sports SciMed. 2021;20(4):684-689.
16. Xu Y, Zhao Y, Gao B. Effects of hot and humid environments on thermoregulation and aerobic endurance capacity of Lasersailors. J ExercSci Fit. 2022;20(4):283-290.
17. Phillips DB, Stickland MK, Petersen SR. Ventilatory responses to prolonged exercise with heavy load carriage. Eur J ApplPhysiol. 2016;116(1):19-27.
18. Cavalheri V, Granger CL. Exercise training as part of lung cancer therapy. Respirology. 2020;25 Suppl 2:80-87.
19. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. Cochrane Database SystRev. 2021;2:CD006322.
20. Langer D. Rehabilitation in Patients before and after Lung Transplantation. Respiration. 2015;89(5):353-362.
21. Gimeno-Santos E. Pulmonary Rehabilitation and Long-Term Physical Activity in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patient. Archivos de bronconeumologia. 2019;55(12):615-616.

BÖLÜM 18

SOLUNUMSAL HASTALIKLARIN YÖNETİMİNDE FİZİKSEL AKTİVİTE, EGZERSİZ VE SPOR

Fatma KIZILAY

1. GİRİŞ

Fiziksel aktivite ve sağlık ilişkisi iyi dökümante edilmiş bir konudur. Fiziksel inaktivitenin birçok kronik hastalıkla ilişkisi rapor edilmiştir. Kronik hastalıklara ilişkin güncel yaklaşımlarda fiziksel aktivite birçok hastalığın önlenmesinde koruyucu bir yaklaşım olarak önerilirken Tip II diyabet, obezite ve hipertansiyon için ise tedavi edici olarak programlara dahil edilmektedir (1-3). Solunumsal hastalıklarda fiziksel aktivite, egzersiz ve spora katılım sağlıklı bireylere göre bazı egzersiz bariyerleri nedeniyle uzun yıllarca tedavi dışında tutulmuştur. Güncel yaklaşımlarda ise düzenli olarak fiziksel aktiviteye katılımın astım, KOAH gibi kronik solunumsal hastalıkların tedavisinde bireyselleştirilmiş egzersiz programları oluşturularak; semptom skorlarını, fonksiyonel ve aerobik kapasiteyi, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (4,5).

Solunumsal hastalıkların yönetiminde bireyselleştirilmiş egzersiz programları klinik yararları ve yaşam kalitesini artırma yönündeki etkileri göz önüne alındığında son derece önem taşımaktadır. Egzersizler aerobik egzersiz, güçlendirme egzersizleri, yüksek yoğunluklu egzersizler gibi farklı protokoller harmanlanarak oluşturulabilir (6). Bu noktada önemli olan hastaya doğru egzersiz yaklaşımını belirlemek, egzersizin güvenli bir şekilde yapılması ve klinik yararlarının optimize edilebilmesi için mutlaka egzersiz testleri ile sürece karar vermektir. Egzersiz testleri solunumsal hastalığı olan bireylerde egzersiz protokolü belirlenmeden önce mutlak olarak uygulanması gereken bir seri protokolden oluşur. Bu testler yapıldıktan sonra hastanın muhtemel kısıtlılıkları, egzersiz tolerans düzeyi belirlenerek bireyselleştirilmiş bir egzersiz protokolü belirlenir (6,7).

Solunumsal hastalığı olan bireyler uygun testler yapılıp uygun egzersiz programı ile güvenle fiziksel aktivite ve egzersiz programlarına katılabilirler. Fiziksel olarak aktif düzeyde olan solunumsal hastalığa sahip bireylerin yaşam kaliteleri artar ve günlük yaşam aktivitelerinde daha bağımsız hale gelirler. Bu nedenle kronik solunumsal hastalığı olan bireyler de uygun şartlar altında mutlaka fiziksel aktivite ve egzersiz programlarına yönlendirilmelidir.

1.1. Fiziksel Aktivite, Egzersiz ve Spor

Fiziksel aktivite enerji harcanmasını gerektiren ve bedensel hareketlerle gerçekleştirilen günlük ev aktiviteleri, iş aktiviteleri, alışveriş ve günlük diğer tüm rutin işleri kapsayan fiziksel faaliyetleri kapsamaktadır. Fiziksel aktivite egzersiz ve spor kavramlarını da kapsar, içine alır. Egzersiz kavramı yapılandırılmış fiziksel aktivite unsurlarını içerir. Genellikle sağlığı korumak, geliştirmek veya benzer bir amaca yönelik olarak belirli kriterlere göre planlanmış, yapılandırılmış ve belirli bir progresyon izleyen fiziksel aktivitelerdir. Spor ise genellikle rekabet unsurunu içeren, bireyin kendi hedefini veya rakibini geçmesini amaçlayan, belirlenmiş kurallar ile oynanan bireysel veya takım olarak gerçekleştirilen aktivitelerdir (8,9.)

1.2. Fiziksel Aktivite ve Sağlık

Dünya Sağlık Örgütü en sık mortaliteyle ilişkili hastalıkları %48 oranla kardiyovasküler hastalıklar, %21 kanser hastalığı, %6 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), %3,5 Tip II Diyabet olarak belirtmiştir (10). Sağlıkla ilişkili olarak fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, tip II diyabet, obezite gibi hastalıklara karşı koruyucu hatta bu hastalıklardan obezite, tip II diyabet ve hipertansiyon için tedavi edici etkisi ortaya konmuştur (1-3). Bunun yanında aktif yaşam tarzına sahip olmanın koroner kalp hastalıkları açısından %9.3, Tip II diyabet için %11,5, meme ve kolon kanserinde %16 oranlarında mortaliteden koruyucu olduğu rapor edilmiştir (11). Fiziksel aktivitenin sağlıkla ve performansla ilişkili fiziksel uygunluk unsurlarının geliştirilmesi; kuvvet, dayanıklılık, esneklik gelişimi, psiko-sosyal yararlar gibi etkileri konusunda da güçlü kanıtlar rapor edilmiştir (2).

1.3. Solunumsal Hastalıklarda Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Fiziksel aktivite konusunun solunumsal hastalıkların tedavisindeki yeri daha farklı bir gelişim göstermiştir. Kronik solunumsal hastalıkların tedavisinde uzun

yıllar boyunca tedavi aktivitenin sınırlandırılması, istirahat ve medikal tedavi öğelerinden oluşmaktaydı. Güncel yaklaşımlarda ise düzenli olarak fiziksel aktiviteye katılımın astım, KOAH gibi solunumsal hastalıkların tedavisinde uygun egzersiz tedavisi seçilerek; semptom skorlarını, fonksiyonel ve aerobik kapasiteyi, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (4,5). Fiziksel aktivite alışkanlığının kazandırılması ve egzersiz eğitimi, solunumsal hastalıkların yönetiminde önemli bir stratejidir. Düzenli fiziksel aktivite ve egzersize katılım ile sağlanan kas fonksiyonlarındaki artış periferik kas yorgunluğunun başlamasını geciktirir ve dispne semptomunun kontrolü ve egzersiz toleransında artış ile sonuçlanır. Solunumsal hastalığa sahip olan bireyler sıklıkla fonksiyonel kapasitelerini kısıtlayan komorbiditelerede sahiptir. Bu kronik komorbiditelerin çoğu, solunumsal hastalığa sahip bireylerde düzenli fiziksel aktivite alışkanlığı kazandırma ve egzersiz eğitimi ile kontrol altına alınır (12).

1.3.1. Solunumsal Hastalıkların Yönetiminde Egzersizin Yeri ve Egzersiz Reçetesi Oluşturma

Solunumsal hastalığa sahip olan bireyler tedavilerinin içerisinde pulmoner rehabilitasyona ek olarak yapılandırılmış egzersiz tedavisine de ihtiyaç duyabilirler. Egzersiz tedavisi çoğu zaman pulmoner rehabilitasyonun bir parçası olarak uygulanabilir. Solunumsal hastalığı olanlarda egzersiz programının başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için uygun hastayı belirlemek ve hastaya özgü, bireysel bir egzersiz programı oluşturmak gerekir. Egzersiz programına katılımın öncesinde de detaylı bir klinik değerlendirme ve egzersiz testi yapılmalıdır. Çünkü solunumsal hastalığa sahip bireyler diğer bireylere göre daha fazla egzersiz bariyerine sahip olabilirler. Bunlar: İleri yaş, kardiyovasküler, solunumsal bariyerler, difüzyon problemleri, pulmoner hipertansiyon veya sahip olunan komorbid hastalıklara bağlı kas iskelet sistemi sorunları, beslenme ile ilişkili sorunlar, psiko-sosyal sorunlar olabilir (13,14)

Detaylı bir klinik muayene ve egzersiz testini takiben kişiye özgü egzersiz reçetesi; egzersizin sıklığı (Frequnecy), yoğunluğu (Intensity), tipi (Type), süresi (Time) göz önünde bulundurularak FITT prensibine göre belirlenmelidir. Bu prensip son yıllarda kişinin sevebileceği egzersiz seçimini de reçeteye katmak gerektiği düşüncesiyle ‘eğlence (enjoyment)’ öğesini de içeren ‘FITTE’ prensibi olarak güncellenmiştir (15). Egzersiz yoğunluğu olarak KOAH olgularında yüksek yoğunluklu egzersizlerin, örneğin; maksimum kalp atım hızının (KAH) %80’i düzeyinde, tolere edilebildiği ölçüde yapılması, tolere

edemeyen bireylerde düşük yoğunlukta egzersizler önerilmektedir. Egzersize katılım süresi 20-45 dk/gün, 8-12 hafta süresince olmalıdır. Egzersiz sıklığı 3-5 seans/hafta olacak şekilde belirlenmesi önerilmiştir (6).

Güçlendirme egzersizleri reçete edilirken alt ekstremiteyi içeren endurans eğitim programları ile birlikte verilmelidir. Güçlendirme antrenmanları içerisinde egzersiz şiddeti belirlenirken maksimum tekrar yöntemleri (MT) kullanılabilir. Kişinin 1, 6, 7 veya 10 tekrarda maksimum kaldırabildiği ağırlık belirlenir ve güçlendirmede progresyon bu ağırlıkların belirli yüzdelerinin çalışılarak %100'üne ulaşılması hedeflenir (6). Kas kuvvetlendirme için yüksek şiddette düşük tekrar (örneğin 1 MT'nin %80-100 ü ile 1-8 tekrarlı 1-3 set), kas enduransı kazandırmak için düşük şiddette yüksek tekrarlı egzersiz programı (1 MT'nin %30-60'ı ile 12-15 tekrarlı 1-3 set) önerilmektedir (6,16).

1.3.2. Solunumsal Hastalıkların Yönetiminde Yararlanılabilecek Egzersiz Seçenekleri

Solunumsal hastalıkların yönetiminde başta kardiyorespiratuar dayanıklılığı geliştiren aerobik türden egzersizler olmak üzere güçlendirme egzersizleri, intervalli antrenman yöntemlerinden faydalanılabilir (13).

Aerobik türden egzersizler uzun süreli, genellikle orta yoğunlukta, büyük kas gruplarının aktivitelerinin baskın olduğu koşma, bisiklet sürme, yüzme gibi egzersizlerdir. Aerobik türden egzersizlerin Tip I kas liflerinde mitokondri sayısı artışında, Citratsentaz (CS) ve 3-Hidroksiacil CoADehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimlerin artışında rolü olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler kas metabolizmasını kolaylaştırmaktadır (17). Ayrıca dispne semptomlarında azalma, egzersiz toleransında artma, yaşam kalitesinde iyileşme meydana gelir (13).

Güçlendirme egzersizleri kas lifi çapında ve sayısında gelişmeye yol açan aynı zamanda kuvvet artışı, yaşlılarda kemik mineral dansitesi artışı, düşmelerin önlenmesi gibi faydalar sağlar. Bunun yanı sıra kasın oksidatif kapasitesinin gelişmesi gibi fizyolojik yararları da bildirilmiştir. Bu egzersizler genellikle aerobik egzersizlerle kombine edilerek reçete edilmelidir. Dirençli egzersizler reçete edilirken, valsalva manevrası önlenmeli, kas yorgunluğu göz önünde bulundurularak egzersizin sıklığı, süresi dinlenme periyodu yapılandırılmalı, aşırı yüklenme ve yüksek dirençli rotasyonel hareketlerden kaçınılmalıdır. Üst ekstremite ve omuz kuşağı egzersizleri (örneğin kol çarkı kullanımı, kalistenik egzersizler, nöromüsküler fasilitasyon egzersizleri, yüzme, kano), ağırlıkla üst ekstremite egzersizleri, solunum kaslarının egzersiz eğitimi (istemik izokapnik

hiperpne, inspiratuar rezistif yüklenme, inspiratuar eşik yüklenme) egzersizleri uygulanabilir (13,14,18)

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizler (HIIT) de son yıllarda solunumsal hastalıklarda alternatif bir egzersiz metodu olarak önerilmektedir. Uzun süreli egzersizin tolere edilemeyeceği hipoksemi, hiperkapni gibi bazı durumlarda HIIT antrenmanlar tavsiye edilebilir. HIIT, maksimal kalp atım hızının (KAH) %75'inden daha fazla bir tempoda antrenman hacminin düşürülerek, şiddetin artırıldığı kısa dinlenme periyotları olan (1-4 dk dinlenme süresi), kısa süreli ve aralıklı egzersizleri içeren bir antrenman stratejisidir. Konvansiyonel aerobik egzersizlerin aksine HIIT toplam süresi 20 dknın altındadır (19).

1.3.3. Solunumsal Hastalıklarda Egzersiz Testleri

Pulmoner hastalıkların yönetiminde pulmoner rehabilitasyon son derece önemli bir yere sahiptir. Pulmoner rehabilitasyonun ise en önemli ayağını egzersiz eğitimi oluşturmaktadır. Hasta pulmoner rehabilitasyona aday olmadan önce koruyucu rehabilitasyon programları fiziksel aktivite, egzersiz ve sporu kişinin yaşam alışkanlığı haline getirmesini önermektedir. Pulmoner hastalığa sahip veya aday bireyler de uygun şartlar altında egzersiz ve spora katılabilirler. Pulmoner hastalığı olanlarda düzenli fiziksel aktiviteye katılım sigara kullanımı gibi olumsuz sağlık davranışlarının önüne geçme noktasında da koruyucu bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır (12). Egzersiz programı yapılandırılmadan önce her hastada detaylı klinik muayene ve egzersiz testleri yapılmalıdır. Egzersiz testleri;

- Hastanın egzersiz programına güvenli katılımının test edilmesi,
- Olası egzersize katılıma engel teşkil edebilecek kardiyovasküler rahatsızlıkların tanılanması,
- Temel düzeyde bir egzersiz kapasitesinin tespit edilmesi,
- Bireyselleştirilmiş egzersiz reçetesinin oluşturulabilmesi,
- Egzersiz sırasında ilave oksijen desteğinin gereksiniminin belirlenmesi,
- Hastadaki egzersiz bariyerlerinin tanımlanması,
- Yürütülmekte olan pulmoner rehabilitasyon veya egzersiz destek tedavilerinin etkinliğinin belirlenmesi amaçlarıyla yapılmalıdır (6)

Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri (KPET) bireyin dinamik egzersize solunum, kardiyovasküler ve selüler yanıtını değerlendiren prognostik amaçlı bilgiler sağlayan non-invaziv bir prosedürdür (7).

Egzersiz testleri saha testleri (alan testleri) veya laboratuvar testleri (klinik testler) den oluşur. Alan testleri ucuz, kolay ulaşılabilir olma, günlük yaşam aktiviteleri ile daha uyum gösterme avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. 6 dk yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi (Shuttlewalktest) gibi testleri alan testlerine örnek olarak verilebilir. Laboratuvar testleri ise treadmill, bisiklet veya kol ergometresi kullanılarak yapılan testlerden oluşmaktadır (6,7).

1.4. Sık Görülen Solunumsal Hastalıkların Yönetiminde Egzersiz Stratejileri

1.4.1. KOAH ve Egzersiz

KOAH'lı hastalarda egzersize katılım öncesi hasta eğitimi gerekir. Hasta fiziksel aktivite veya egzersiz sırasında hava yolu obstrüksiyonu yaşaması halinde daha önceden kendisine öğretilen stratejileri uygulayarak tedavisini kontrol altında tutabilir. KOAH' ta egzersize katılım öncesinde hasta için kontrendike olabilecek durumların tespiti ve egzersizin güvenilirliğini sağlamak için egzersiz testi yapılır. Egzersiz sırasındaki göğüs ve bacak ağrısı başka bir neden varlığını tanılayana kadar egzersize engel olarak kabul edilir. Egzersiz sırasında oksijen satürasyonu (SaO_2) %88'in altına düşerse ek oksijen tedavisi gereksinimi doğurur. Ek oksijen tedavisine rağman devam eden hipoksemi veya %20 den fazla oksijen desatürasyonu egzersizi sonlandırma kriteri olarak kabul edilir. FITTE prensibine göre yapılandırılan egzersiz programında egzersiz şiddeti maksimal iş kapasitesinin %50'si, maksimal oksijen tüketiminin (VO_2Max) %50-60' ı veya maksimal KAH'ın %70-85'inde olacak şekilde sıklığı en az haftada üç gün süresi 20-60 dk olacak şekilde yapılabilir (20). KOAH'lı bir bireyde egzersiz şiddeti belirlenirken hedef şiddet belirlemede kalp atım metodunu kullanmak doğru kabul edilmemektedir. Egzersizden beklenen maksimum fizyolojik yarar için maksimum iş kapasitesinin %60-80'i düzeyinde bir egzersiz şiddeti önerilmekle birlikte hastanın o anki klinik durumu ve egzersiz toleransı ana kriterdir (Ries). Bu noktada KOAH için American College of Sports Medicine (ACSM) dört ayrı egzersiz şiddeti belirleme önerisinde bulunmuştur (21);

- Max VO2'nin %50'si
- Anaerobik eşiğin üzeri
- Maksimale yakın şiddet
- Spesifik dispne eşik düzeyi

KOAH'lı bireylerde anaerobik metabolizma erken devreye girer ve laktik asit birikimi olur. Düşük yoğunlukta yapılan bir egzersiz serisinde egzersiz

toleransı daha iyi olmanın karşısında egzersizden beklenen fizyolojik yanıtlar gerçekleşmez. Egzersize fizyolojik uyum ve yanıtların gerçekleşmesi için maksimum egzersiz kapasitesinin minimum %60'ı uygulanmalıdır (22).

KOAH'lı bireyler için aerobik egzersiz programları haftada en az 3 kez 8-12 hafta boyunca günde 30 dk uygun bir program olarak önerilmektedir. Uzun süreli egzersizi tolere edemeyen hastalık şiddeti ağır olan olgularda aralıklı (interval) egzersiz uygulanabilmektedir (20).

KOAH'lı bireyler için güçlendirme egzersiz programları ise aerobik egzersizlerle kombine edilmelidir. Literatürde KOAH lı bireylerde kuvvet eğitimi ile ilgili sınırlı veri bulunmakla birlikte haftada 2-3 gün 1MT'nin %50-85'inde 10 tekrardan oluşan 2-3 setlik kuvvetlendirme egzersizlerinin kas kuvvet ve büyüklüğünde artış sağladığı bildirilmiştir (23). Kuvvet antrenmanları al ve ayak bileği bölgesine eklenen kum torbası gibi serbest ağırlıklar, makineler, kişinin kendi vücut ağırlığı ile yapabileceği kalistenik türden egzersizler ve tekrarlı direnç yüklenmesi yoluyla uygulanabilir (20).

1.4.2. Astım ve Egzersiz

Astım prevalansı ülkeden ülkeye farklılık gösterse deson 40 yıldır astım ve alerji prevalansında artış olduğu 2025 yılında tüm Dünyada 100 milyon kişinin daha bu popülasyona ekleneceği öngörülmektedir (4). Astım gibi prevalansı hızla artan hastalıkların yönetiminde ve hastalığa yakalanmadan önce atılması gereken adımlar olan koruyucu yaklaşımlarda fiziksel aktivite, egzersiz ve sporun önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Hastaların artan solunum sıkıntısı aktivite düzeyini düşürmekte, kişinin kondisyonel seviyesini düşürmekte ve günlük yaşamında kısıtlamalara sebebiyet vermektedir. Bir nevi bir kısır döngüye giren hasta kısıtlanan fiziksel aktiviteyi artırarak döngüyü aşmaya çalışmalıdır ve hastalar bu noktada egzersiz ve sağlık profesyonellerince desteklenmelidir.

Astım hastaları da bireyselleştirilmiş egzersiz programları ile takip edilmelidir. Hastaya özgü belirlenen egzersiz programları; solunum terapisti, fizyoterapist ve kas gücü, fleksibilite ve vücut kompozisyonunu değerlendirebilen egzersiz uzmanları tarafından izlenmelidir (24). Astım hastaları için aşağıdaki basit birkaç öneri fiziksel olarak aktif kalmalarını sağlayarak semptomları kontrol altında tutmaya da yardımcı olacaktır. Bu öneriler şu şekildedir;

- Kısa süreli ve mesafeli yürüyüşlerle yürüme antrenmanlarına başlanması,
- Her gün düzenli yürüyüş yapılması,
- Yürüme hızının tolerasyona göre ayarlanması,

- Kilo kontrolünün sağlanması,
- Hava şartlarının değişmesi halinde de yürüyüşün aksatılmaması,
- Egzersizin kirli, kuru hava veya yüksek düzeyde polen olan dönemlerde izole kapalı ortamda yapılması
- Rekabet veya macera içeren sporlardan ziyade bireysel sporlara yönelinmesi,
- Yüksek irtifa, soğuk hava maruziyetine neden olabilecek sportif aktivitelerden kaçınılması,
- Yürüyüş, yüzme, yoga, bisiklete binme gibi aerobik türden aktivitelere katılımın sağlanması (4).

1.4.3. Akciğer Kanseri ve Egzersiz

Kanser hastalığında hastalığın kendisi ve tedaviler kas enerji üretim metabolizmasında problemlere yol açmakta bu da hastada halsizlik ve azalmış fiziksel fonksiyonla sonuçlanmaktadır. Kanser tedavisinde önemli yeri olan kemoterapötik ajanlar ise anemiye de yol açmakta bu da oksijen transportunu olumsuz etkilemektedir. Bunun yanında hastalığa bağlı veya uygulanan tedavinin etkisi olarak ortaya çıkabilen akciğer fibrozisi de solunumsal difüzyonu olumsuz etkilemektedir. Zaten anemi nedeniyle azalan kaslara ve diğer dokulara oksijen transportu difüzyon kapasitesinin de azalmasıyla agreve olmakta yetersiz ATP üretimi ve hastada halsizlik, yorgunluk şikayetleriyle baş göstermektedir. Enerji sağlama için aktive olan anaerobik glikolitik sistem laktik asit birikimi ve hücre içi Ph düşüşü ile kendini göstermekte bu da hastanın çabuk yorulması, egzersiz intoleransı ile sonuçlanmaktadır (25).

Akciğer kanserli hastalarda VO_2max hastalığın surveyi hakkında güçlü bir yol göstericidir (Granger). Oksijen tüketim kapasitesinin korunması, arttırılması akciğer kanserli hastalarda egzersizden beklenen yarar açısından son derece önemlidir.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastaları için egzersiz müdahalesinin, kanser tedavisinden önce ve sonra güvenli olduğu, rezeksiyon cerrahisi öncesi veya kanser tedavisi sonrası egzersiz temelli müdahalelerin, egzersiz kapasitesi, semptomlar ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin bazı alanları üzerinde olumlu faydalarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (26).

Lobektomi yapılmış akciğer kanseri hastaları, akciğer fonksiyonu ve egzersiz kapasitesi arasında neredeyse eşit bozulma ile fonksiyonel rezervde önemli bir azalma yaşarlar. Pnömonektomi hastalarında, egzersiz kapasitesine

göre daha önemli bir fonksiyonel rezerv kaybı ve orantısız bir pulmoner fonksiyon kaybı gerçekleşir.

Egzersiz eğitiminin ilerlemiş akciğer kanserli yetişkinlerde egzersiz kapasitesindeki ve hastalığa özgü yaşam kalitesindeki düşüşü yavaşlatabileceği ve hatta önleyebileceği bildirilmiştir (27). Ha ve ark (2016), yayınladıkları bir meta analiz sonuçlarına göre akciğer kanserli olgularda şu sonuçlara dikkat çekmişlerdir (28);

- Akciğer kanserli hastalar, komorbiditeler, akciğer kanserinin etkileri ve/veya tedavisi nedeniyle egzersiz kısıtlamaları için risk altındadır,
- Egzersiz kapasitesi akciğer kanserinde prognostik göstericidir ve akciğer kanseri rezeksiyonu için değerlendirme yapılan hastaları riske göre sınıflandırmak en faydalıdır,
- 6 dk yürüme testi, KPET, basamak testleri en sık kullanılan egzersiz testleri olup, her birinin kullanılabilirlik, fizibilite, standardizasyon/yorumlama ve sonuçla ilişkilerde kendi sınırlamaları vardır,
- Egzersiz kapasitesini geliştirmeye yönelik rehabilitasyon programları ve/veya egzersize dayalı müdahaleler akciğer kanseri sonuçlarını iyileştirebilir.

1.5. Solunumsal Hastalığı Olan Bireylerde Spora Katılım

KOAH ve astım hastalarında fiziksel hareketsizlik, azalmış bir dayanıklılık kapasitesinin ve iskelet kası kütlesinin azalmasıyla birlikte güç azalmasının önemli nedenidir. Dayanıklılık eğitimi, KOAH ve Astım hastalarında bisikletle veya yürüyüşle yapılan dayanıklılık kapasitesi üzerinde benzer etkileri olan sürekli ve aralıklı antrenman şeklinde önerilir. Yürüyüş yapma ile özellikle ileri yaşlı KOAH hastalarında düşme riskini azaltmada potansiyel ek fayda sağladığı görülmektedir. Kuvvet antrenmanı, erken laktik asidoz ile egzersize bağlı ventilasyonun artışını tetikleyen ve böylece egzersiz sırasında dispneyi şiddetlendiren, sıklıkla atrofik iskelet kas sistemi nedeniyle önemlidir (29). KOAH' lı bireylerde spora katılımın teşvik edilebilmesi yönünde kanıtlar yetersiz görünmektedir. Ancak astımlı hastalarda rekabet ve macera içermeyen ve yüksek bireysel çaba gerektirmeyen sporlara katılımın teşvik edilebileceği vurgulanmaktadır. Yüksek irtifa veya soğuğa maruziyet gerektirmeyen sporların tercih edilebileceği belirtilmiştir (4). Astımlı hastalarda egzersizden önce en az 15 dakikalık bir ısınma evresi önerilir. Egzersize bağlı astım ataklarının gereksiz korkusu bu şekilde önlenebilmektedir (29).

Akciğer kanserli hastalarda da rezeksiyon cerrahisi sonrası egzersiz programlarıyla hastanın egzersiz kapasitesinin korunması gerekliliği vurgulanmakta (26,27), herhangi bir spor branşına katılım ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2. SONUÇ

Solunumsal kronik hastalıklar için uzun yıllarca fiziksel aktivite ve egzersiz tedavinin dışında tutulmuş olsa da güncel araştırmalar bu hastalarda fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz programlarına katılımın hem klinik yararları hem de yaşam kalitesini iyileştirme, günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştırmaya önemli etkileri olduğunu vurgulamaktadır. Solunumsal ve kardiyak kronik hastalığı olan bireyler egzersiz testinden geçirilerek, güvenli ve bireyselleştirilmiş programlar oluşturularak düzenli egzersiz programlarına katılmalıdırlar. Sağlık profesyonelleri ve egzersiz bilimi uzmanları kontrolünde solunumsal hastalığa sahip bireyler fiziksel olarak aktif olmaları sağlanarak daha iyi bir yaşam kalitesi, hastalık semptom kontrolü ve olumlu sağlık davranışına sahip olabilirler.

Kronik solunumsal hastalığa sahip bireylerin sportif faaliyetlere katılabilmeleri noktasında astım hastalarına yönelik olarak rekabet içermeyen bireysel sporlara katılabilecekleri, soğuğa ve yüksek irtifaya maruz kalmamaları tavsiye edilmektedir. Diğer akciğer hastalıklarına yönelik ise spora katılım konusunda ulaşılabilen literatürde yeterli kanıt düzeyinde bilgi bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. American College of Sports Medicine. In: Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS, eds. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009:232-250.
2. American College of Sports Medicine. In: Durstine JL, Moore GE, Painter PL, Roberts SO, eds. ACSM's Exercise management for persons with chronic diseases and disabilities. Third edition. Illinois: Human Kinetics; 2009:21-379.
3. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults, MedSci Sports Exerc, 2009;41(2):459-71.
4. Özulus F. Astım ve egzersiz. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi. 2015;5(1):43-5.

5. Keskin T, Başkurt Z. KOAH Tanılı Yaşlı Bireylerde Pulmoner Rehabilitasyon. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.2021;8(1):157-61.
6. Ergün, P. Pulmoner rehabilitasyon güncel yaklaşımlar. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.2019;7:7-18.
7. Ceylan E. Kardiyopulmoner egzersiz testleri. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2014;5(3):504-9.
8. Can S, Arslan E, Ersöz G. Güncel bakış açısı ile fiziksel aktivite. SPORMETRE Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi. 2014;12(1):1-10.
9. Akyol A, Bilgiç P, Ersoy G. Fiziksel aktivite, beslenme ve sağlıklı yaşam. Baskı. Ankara: Klasmat Matbaacılık; 2008.
10. World Health Organization. Noncommunicable diseases: A majör health challenge of the 21st century. 2012;35-36.
11. Lee M, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. For The Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases world wide: an analysis of burden of disease and life expectancy, The Lancet. 2012;219-29.
12. Özdemir F. Akciğer Hastalıklarında Koruyucu Rehabilitasyon. In: Özalevli S, Aktan R. Eds. Akciğer Hastalıklarında Fizyoterapi ve Egzersiz. İstanbul Tıp Kitabevleri, 2022: 450-463.
13. Balbaloğlu Ö, Pulmoner rehabilitasyonda egzersiz eğitimi. Bozok Tıp Dergisi. 2016;1(1):55-9.
14. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006;173(12): 1390-413.
15. Karaduman A, Tunca Yılmaz Ö. Ed. Fizyoterapi Rehabilitasyon.Hipokrat Kitabevi Ankara; 2019.
16. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive pulmonary disease: review of selected guidelines. Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. 2016; 36(2):75-83.
17. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Essentials of exercisephysiology. Lippincott Williams &Wilkins; 2006.
18. Ries Al. The importance of exercise in pulmonary rehabilitation. Clin. Chest Med. 1994;15:327-36.
19. Akgül MŞ, Koz M, Gürses VV, Kürkçü R. High intensity interval training. Spormetre. 2017;15(2):39-46.

20. Ekren PK, Gürgün A. KOAH'da pulmoner rehabilitasyon: kime, ne zaman, nasıl. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2013;1(1):124-35.
21. Martin L. Methods of assessing exercise capacity. In: Cherniack NS, Altose MD, Homma I (eds). Rehabilitation of the patients with respiratory disease. New York: McGraw-HillComp; 1999:217-32.
22. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al .Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: A randomised controlled trial. Lancet. 2000;355: 362-8.
23. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Physiological adaptations after exercise training in patients with COPD. Am J RespirCritCareMed. 1997; 155: 497.
24. Kasımay Ö, Metin G. Kronik hastalıklarda egzersiz. Klinik Gelişim Dergisi. 2009;22(1):44-9.
25. Bilgin AU. Kanser ilişkili halsizlik ve fiziksel egzersiz. Genel Tip Dergisi. 2014; 24(1).
26. Granger CL, McDonald CF, Berney S, et al. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. Lung cancer.2011;72(2): 139-53.
27. Peddle McIntyre CJ, Singh F, Thomas R, et al. Exercise training for advanced lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;(2).
28. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, et al. Theutility of exercise testing in patients with lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016; 11(9): 1397-410.
29. Rohrer V, Schmidt-Trucksäss A. Impact von Bewegung, Sport und Rehabilitation bei Asthma und COPD. Therapeutische Umschau. 2014;71(5):295-300.

BÖLÜM 19

PULMONARY FUNCTION TESTS

Esra YARAR

1. Introduction

Pulmonary function tests (PFTs) are valuable testing material in respiratory diseases. PFTs provide an objective index of how well the respiratory system is functioning to achieve adequate airflow, ventilation and oxygenation. These tests assess the volumes and flows that are associated with normal tidal breathing, and forced inspiration and exhalation. This chapter covers assessing spirometry. Spirometry is the gold standard for measuring lung function (1).

Spirometry generally can separate normal lung functions from abnormal ones. It is cheap, can be carried and requires less profession. Spirometry is always used for screening but it cannot measure total lung volume. Spirometry in the office is used to screen for abnormalities of airflow or lung volume, to test bronchodilator responsiveness and for interval assessments in patients who have obstructive pulmonary disease such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Spirometry for screening has been recommended for smokers without dyspnea to identify airflow obstruction at an earlier stage (1,2).

The main role of PFTs is determination of normal lung function. Obstructive pulmonary diseases, restrictive pulmonary diseases and vascular pulmonary diseases are screened by PFTs. For obstructive physiology in asthma and COPD, the minute volume (MV) cannot be increased because these diseases limit exercise capacity with prolonged exhalation. For restrictive physiology in parenchymal lung disease, exercise-induced desaturation is seen increasing the work of breathing. Diffusion capacity measurement is applied for gas exchange pathologies such as; vascular pulmonary diseases and interstitial pulmonary diseases.

Also PFTs are used to classify the severity of disease,

- *FEV1 %* predicted is used for obstructive disorders.
- *TLC %* predicted is used for restrictive disorders.

In lung malignancies before lobe resection operation, pre-operative assessment for patients is also done with PFTs. Assessment of TLC, FVC, and DLCO are all with the help of FEV1% and FVC% valuable for disease progression (1-4).

2. Indications of Spirometry

1. If any work related with lung health, all individuals should be followed regularly by spirometry in order to assess pulmonary disorders.
2. If someone is smoking, risk potential assesment for airway disease is done with spirometry, it is the best way to follow patients.
3. In surgical patients, before and after surgery meaning in perioperative period, spirometry is useful in risk assesment is done for a specific patient groups but not for individual patient.
4. In impairment assesment done by government agencies need spirometry results to determinate lung disease. These patients who have disability caused by chronic obstructive and/or restrictive lung disease, also pneumoconioses, vascular diseases, and other pulmonary disorders.
5. For treatment assessment in asthma, results of spirometry, especially peak flow are very useful. Spirometry is also valuable for determining treatment effects in other chronic pulmonary diseases.
6. Spirometry is useful for follow-up disease progression. Variation in spirometric measures is much more valuable than single spirometric measures. These serial tests are used for chronic patients in hospital visits.
7. Spirometry is valuable for screening in detection of chronic pulmonary disease, pinpointing and scaling the pathology in the proximal big airways, and also be useful in establishing restrictive disease (5,6).

3. Contraindications of Spirometry

1. Myocardial infarction within the last month
2. Unstable angina
3. Recent thoraco-abdominal surgery

4. Recent ophthalmic surgery
5. Thoracic or abdominal aneurysm
6. Current pneumothorax

4. How are Pulmonary Function Tests Performed?

- Nose is closed.
- It should be used for single use in the mouth.
- He breathes normally.
- Then he takes a deep and forceful breath.
- On command, he exhales quickly and forcefully, without waiting.
- Thus, he continues to exhale for at least 6 seconds by forcing.
- After exhaling, he takes a deep breath again and the test is terminated.
- The best is chosen from three consecutive tests.

5. Basic Parameters Used in Spirometry

5.1. Forced Expiratory Volume (FEV1)

It is the amount of air exhaled in the first second of a forced and rapid expiration after a rapid and deep inspiration. It is effort dependent, measurement requires cooperation. It reflects major airlines and its unit is milliliter (mL) (Figure 1). In healthy people, 70-80% of the vital capacity is expelled in the first second. Normally, 30 mL reduction in FEV1 is expected each year. It decreases in airway obstruction and decreases in the presence of restrictive respiratory function defect due to the decrease in FVC. It is the most commonly used parameter in the evaluation and grading of airway obstruction due to its ease of measurement and low variability. Forced expiratory volume (FEV) measurements are especially taken at 1 second, therefore measurements taken at seconds other than 1 second, add little information to the FEV1 measurement. The FEV6 that is the volume of exhalation for 6 seconds, is very similar with FVC, can be used instead of FEV1/FVC. If the patient has obstructive pathology, it can be more easier to reach FEV6. Moreover, FEV1/FEV6 value, can be an independent predictor of pulmonary function decline (7,8).

5.2. Forced Vital Capacity (FVC)

FVC declines with age in healthy subjects if this decline is abnormal thus this situation may be about airway obstruction. Only decreased values for FVC indicate pulmonary obstruction. Especially in a decreased FVC value,

spirometry indicates lung diseases except obstructive pathology. In an increased FEV1/FVC value, restrictive pathology is suspected other than obstruction in airways. Interpretation of lung capacity in patients with mixed ventilatory defects, detecting exhaled measurements of spirometry both flows and volumes as a percentage of predicted values are important (4,6).

5.3. Average Forced Expiratory Flow (FEF25%-75%)

FEF 25%–75% represents the region between 25% and 75% of the FVC maneuver (middle part of the FVC) and is effort-independent and has been considered a parameter that better reflects small peripheral airways than FEV1 (Figure 1). In the early period of obstructive diseases, while FEV1 and FVC are normal, a decrease in FEF 25%-75% can be detected. So, FEF25%-75% results are not much sensitive in detecting disease in any person. However, it has disadvantages such as being affected by age and smoking, wide normal range, and low reproducibility. For this reason, parameters and methods that have been shown to better reflect small airlines are preferred (3-6).

5.4. Peak Expiratory Flow Rate (PEF)

It is the maximal expiratory flow rate measured at the earliest stage of the forced vital capacity maneuver. It depends on effort, cooperation and lung volumes. When obtained by spirometric measurement, its unit is L/second (Figure 1). When measured with a PEFmeter, its unit should be stated in L/minute. After maximal inspiration, if the waiting time before starting expiration is prolonged, the PEF value is measured low. It is a parameter that shows trachea, central airways and expiratory muscle strength in healthy individuals, and it is not very sensitive in showing airway obstruction since its variability is as high as 30% PEF follow-up values can be used in the evaluation of asthma and especially occupational asthma diagnosis and treatment. PEF is usually used to monitor patients for occupational disease, because there are peak flowmeters used easily in workplace. With a maximal effort peak flow reflects large airways function. If PEF value is abnormally decreased than it is because of moderate to severe airway obstruction. For screening especially in workplace, use of peak flowmeters are very useful (5,6,7).

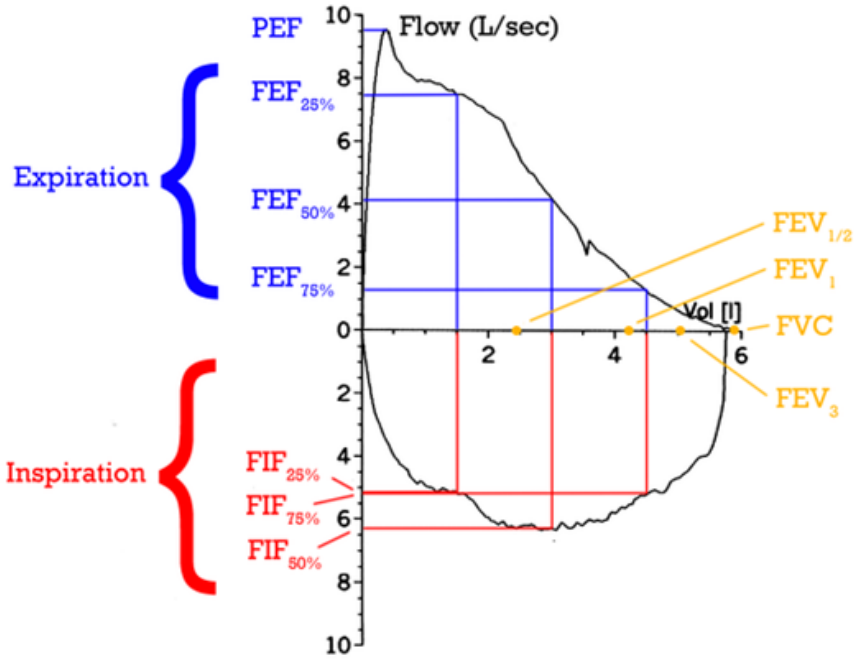


Figure 1. Expiration and Inspiration Circles

6. **Lung Volumes & Capacities**

1. **Tidal Volume (VT):** It is taken with each normal breath or defined as the volume of air delivered (*500 ml*).
2. **Residual Volume (RV):** It is defined as the volume of air remaining in the lungs at the end of deep expiration (*1.5L*).
3. **Expiratory Reserve Volume (ERV):** It is the volume that can be exhaled with maximum expiration after normal expiration (*1.5L*).
4. **Inspiratory Reserve Volume (IRV**): It is the volume that can be inspired in addition to the tidal volume by maximal inspiration after normal inspiration (*2.5L*).
5. **Functional Residual Capacity (FRC):** It is the volume of air remaining in the lung after normal tidal volume expiration (*FRC = ERV + RV*) (*3 L*).
6. **Inspiratory Capacity (IC):** It is measured from the end of normal expiration (FRC level) with deep inspiration. It consists of tidal volume and inspiratory reserve volume (*VT+IRV=3L*).

7. **Vital Capacity (VC):** It is defined as the volume of gas that can be expired following maximal inspiration (*4.5L*).
8. **Total Lung Capacity (TLC):** It is defined as the volume of air in the lungs at the end of maximal inspiration (*5-6 L*) (4,5).

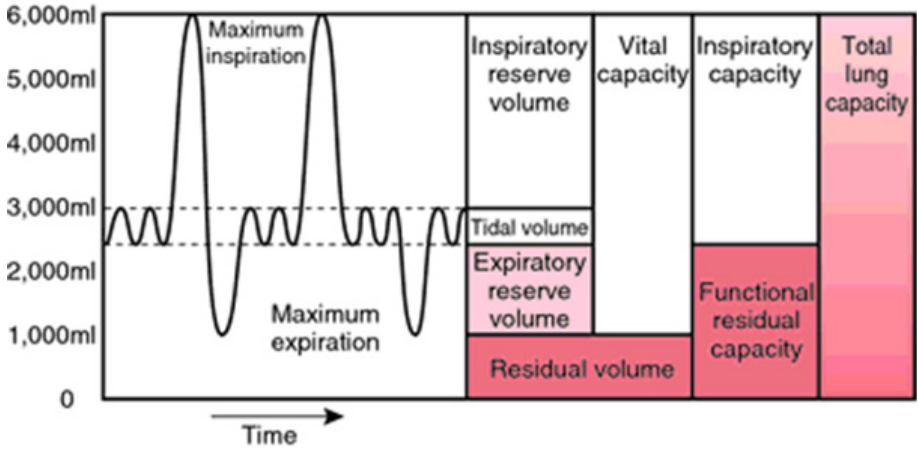


Figure 2. Lung Capacity and Volumes

7. Measurements Of Pulmonary Diffusing Capacity (DLCO)

It is the process of measuring the closed volumes of the lung, gas permeability capacity, airway resistance and gas exchange area with the help of a special device and a special gas. The DLCO test can also be called the TLCO test.

Gas exchange in the lungs takes place by diffusion mechanism. Diffusion is the mutual passage of oxygen and carbon dioxide gases from the alveoli to the capillary blood vessels under a certain pressure difference per unit time. The degree to which this transition occurs is determined by the diffusion permeability of the lung. In conditions that cause narrowing of the airways such as emphysema, cystic fibrosis, in parenchymal diseases of the lung called interstitial lung diseases, in systemic diseases that may have lung involvement such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus (SLE) and also in certain cardiovascular diseases, DLCO test may be useful (9-11).

REFERENCES

1. Pride NB: Assessment of long-term changes in airway function. Agents Actions 30:21–34, 1990.
2. Jayr C, Matthay MA, Goldstone J, et al: Preoperative and intraoperative factors associated with prolonged mechanical ventilation. A study in patients following major abdominal vascular surgery. Chest 103:1231–1236, 1993.
3. Collard HR, et al: Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 168(5):538–542, 2003.
4. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller M. et al. ERS/ATS technical standart on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J. 2021:2101499.
5. American Thoracic Society: Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 144:1202–1216, 1991.
6. Miller MR, et al: Standardisation of spirometry. Eur Respir J 6(2):319–338, 2005.
7. Jing JY, et al: Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. Chest 135(4):991–998, 2009.
8. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, et al: FEV6 is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. Am J Respir Crit Care Med 162:917–919, 2000.
9. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol 120(5 Suppl):S94–S138, 2007.
10. Sheffer AL, Chair EPoA: Expert panel report, national heart, lung, and blood institute national asthma education program: guidelines for the diagnosis and management of asthma. J Allergy Clin Immunol 88:425–534, 1991.
11. Gelb AF, Hogg JC, Muller NL, et al: Contribution of emphysema and small airways in COPD. Chest 109:353–359, 1996.

BÖLÜM 20

THE ROLE OF OZONE THERAPY IN COVID-19 AND VIRAL INFECTIONS

Hayriye ALP

Ozone molecule is a triatomic molecule that is the relative of oxygen (Figure 1). It is formed by the generator current applied to the oxygen molecule ($3O_2$+68,4 kcal→$2O_3$). It is acquired from pure oxygen, which is subjected to voltage at a certain current rate with the help of devices called medical ozone generators. The composition of medical ozone gas is a mixture of oxygen and ozone gas. The unit of ozone dose used in medical applications is 'gamma'; it is expressed as µg/ml, that is, the ozone concentration in 1 ml gas. It has been shown that ozone is also produced in the human body (1).

Ozone infussion

The ozone molecule is a very unstable molecule and can easily enter into chemical reactions and easily create a biological response. Ozone gas is soluble in liquids, like other gases, according to Henry's law, and it is determined to be 10 times more soluble than oxygen (2). Ozone can also be dissolved in plasma, arterial-venous blood, water, physiological saline and especially olive oil in the body (3).

Since the ozone molecule is an unstable molecule, it transforms into more stable oxygen and ozonoid molecules in a short time (4,5). Ozonoid molecules also turn into superoxide radical and lipid peroxidation products (6-8).

The intermediate molecules formed in ozone therapy are responsible for the biological effects, super oxides (half-life 2 sec-2.5 min) and early lipid peroxides (half-life 4.5 min-4 h) are held responsible for the late effect (9).

The mechanism of action of ozone doses is explained by the hormeceutical effect. It cannot be explained by pharmacological standards. Absorption, distribution, metabolism and excretion are outside of its pharmacological principles (3,10,11). Ozone therapy can have an immune stimulatory effect at low doses, an immunoregulatory effect at medium doses, and an immunosuppressive effect at high doses. Biological effects with ozone dose, does not show a linear relationship (12).

Ozone therapy is also used in the treatment of covid-19 due to its anti-inflammatory, immune modulator, oxygenation, circulatory regulator, oxidant-antioxidant effects. Ozone therapy is used in prophylaxis due to its effects on the immune system and antioxidant system activation. It is used with antiviral effect by making oxidation effects. In the chronic period, it is used in the treatment of fibrosis remaining in the lung tissue.

The most important effect of ozone therapy is to activate the antioxidant system by creating acute oxidative stress (glutathione peroxidase, catalase, superoxide dismutase). It increases the production of ATP in the mitochondria when the antioxidant systems are strong and stable.

The antiviral outcome of ozone gas is reliant on dose and is due to its oxidant feature. Since microorganisms do not have potent antioxidant systems as in healthy cell structures, they can readily be destroyed by the oxidant impact of ozone gas. Since ozone gas is the third strongest spontaneous disinfectant after fluorine and persulfate in nature, it is acknowledged that it provides 3125 times potent disinfection than chlorine, the most widely used disinfectant (2).

The antiviral effect of ozone therapy is due to the oxidation of sulfur groups in the cell membrane (13). Many viruses can bind to cells thanks to reduced sulfur groups. Ozone can inactivate many virus (norwalk, polio, hepatitis A) groups by binding to reduced sulfur groups(14-18). It has been determined that the HIV-1 virus is prevented from entering the cell by the reduction of membrane disulfide bonds with a similar effect (19).

In another study, it has been shown that if the membrane is oxidized, cytomegalovirus can be prevented from entering the cell (20). A similar effect was also shown in the ebola virus; it was found that when the membrane sulfide groups were reduced, the virus infectivity increased by 65% (21). It has been shown to be related to the sulfhydryl groups in the membrane (22-24). It has been shown that active cysteine plays a major role in the membrane diffusion of the virus (25). The reduction and oxidation of cysteine residues also determines the on-off of the protein activity of the virus (26).

Thiol-S-H bonds on the surfaces of viruses are very sensitive to oxidant agents. When reduced thiol groups are oxidized by oxidant agents such as ozone, enzymes become inactive. It is known that corona viruses also maintain their infectivity on surfaces for up to 9 days and are easily inactivated by disinfectants.

Ozonoids, albeit less reactive, have oxidizing powers and contribute to the immune system. Since viruses do not have self-repair mechanisms, they are dependent on sulfur residues for their viral activity in their membranes for their infectivity. If these sulfhydryl groups are oxidized, membrane fusion cannot be performed. Ozone also initiates an 'ozoneoid oxidation stimulation' by inhibiting the enzyme that oxidizes the active sulfhydryl group to sulfenate and sulfenic acid (27). It is stated that corona virus structures are also rich in oxidation-sensitive tryptophan (28,29)

RNA viruses are more sensitive to oxidation than DNA viruses (30). Among the reasons for this are that DNA is more protected in the nucleus, RNA is more sensitive to oxidation in the cytoplasm, that DNA can compensate due to its double-stranded, RNA is single-stranded and sensitive, DNA has more repair mechanisms and higher gene production.

Rowen used ozone therapy for treatment during the ebola epidemic and achieved an uncomplicated recovery.

Bocci accepts ozone as an ideal immune stimulator and has shown that it induces gamma interferon in his studies (31). It has been shown that ozonated experimental animals are as effective as dexamethasone in decreasing tumor necrosis-alpha in endotoxic shock (32).

It is thought that ozone therapy may be effective in the cytokine storm of many pulmonary viral infections, including corona virus (33-35). It has an anti-inflammatory effect on nf-kb signaling at low doses, while it has an inflammatory effect at high doses (36).

Effect mechanism:

Ozone therapy contributes to oxygenation by increasing the metabolism and production of 2,3 di phosphoglycerate in erythrocyte (37). After administration of O_3, blood PO_2 levels; It has been shown that it increases from 35 mm Hg to 400 mm Hg, O_2 dissolves 2-10 times more in the blood, O_3, there is a significant increase in arterial blood PO_2 pressure, a decrease in PCO_2 pressure, an increase in hemoglobin level, and hematocrit does not change. With O_3 in 12-14 days; Microcirculation improves by 20-60% in arterial circulation and 10-40% in venous circulation. Erythrocyte aggregation is improved by 65% in arterial circulation and 45% in venous circulation. (Belyaev AN-Russia) O_3. Elasticity and deformability of erythrocytes increase, which accelerates microcirculation and increases the release and utilization of oxygen in the capillary area.

O_3 improves the function of compensatory collateral anastomoses by increasing the tone of arterioles and facilitating the opening of non-functional capillaries (38).

O_3 therapy is added to classical treatments in order to reduce the side effects that occur during or after surgery and to facilitate mobilization (Direct O_3 therapy applied during and after thrombectomy reduced the risk of recurrence of the disease 4 times. (Magorzata Tafil-Klawe, Alina Woniak, Tomasz Drewa -2002/Rokitansky) -1982)

O_3 is effective not only by increasing the production of Nitric Oxide, but also by preventing inflammatory damage and oxidative cell damage(39).

The importance of NOS is its presence in the endothelium, smooth muscle cells, and endothelium. NOS; IL-1 is stimulated by TNF-Alpha and Interferon-Alpha, as well as by various inflammatory cytokines and mediators formed by liposaccharides in bacterial walls. Vasodilation, antagonism at all stages of platelet activation (adhesion, aggregation and degranulation), reduction of leukocyte accumulation in inflammation areas, it acts by killing m.o. together with superoxide radical in activated macrophages.

The German Ozone Association retrospectively analyzed 384,775 cases and 5,579,238 ozone applications between 1980 and 1986, and the rate of

complications was 7 per 1 million (0.00007%) and only 5 cases died. The causes of side effects are usually incorrect application technique (direct IVIA) and incorrect selection of ozone dose. There are four deaths from direct intravenous ozone injection and one death from administration of 600cc volume of gas to the abdomen. Compared to other treatment modalities, this rate is one of the lowest in medicine, making ozone a "notorious for toxicity". (M-T. Jacobs, 1986)

Situatıons to be considered:

There is no absolute contraindication in case of controlled application.

But not recommended in the following cases:

Acute Hemorrhagic Diseases (MI,SVA-first 21 days)

- Patients with GL-6-P-D enzyme deficiency.
- Pregnancy (especially first trimester-mutagenicity risk).
- Those taking anticoagulants and ACE inhibitors
- Hyperthyroidism (as it increases metabolism)
- In thrombocytopenia and severe bleeding.
- In cases where TAS is weakened.
- Those who have undergone Organ Transplantation.

The most common side effect is hemolysis, even at therapeutic doses, this rate has been defined between 0.4 and 1.2% (37). The rate of hemolysis in ozonetherapy is not more than 0.5% at therapeutic doses (9). When the concentration is increased to 200 µg/mL, hemolysis is seen in 7% of the cells (40).

Pharmacokinetically, trace amounts of LOPs have been shown to reach all organs, particularly the bone marrow and the central nervous system, within seconds. The toxicity of LOPs occurs when the dose partially and temporarily weakens the antioxidant capacity. Blood is a "tissue" that is more resistant to ozone. The diversity of AOS may explain how small amounts of ozone affect various biological systems with the result of stimulating various biological systems without harmful effects on health.

Peroxides formed in blood or SF exposed to ozone in exvivo environment are in trace amounts. More importantly, antioxidant system components (enzymes, proteins, etc.) and vital cell compounds such as RNA and DNA are not affected during extracellular ozone application.

No cytogenetic effects have been reported for bone marrow cells or spermatocytes. The lack of natural antioxidants seems to be critical in allowing mutagenic changes in cells exposed to ozone for a while in vitro(40). It has been stated that ozonized blood application is not mutagenic.

One study reported death after MAH. Gas embolism was reported as the cause of death at autopsy. The reason for this is that while the blood taken from the patient is ozonated, the connection of the blood bottle with the patient is not closed, so the ozone gas given directly enters the circulation. It is seen that the cause of death is not the ozone therapy itself, but an application error(41). Ozone gas is toxic for living things. Since their antioxidant capacity is very low, the lungs and eyes are the most sensitive organs to the toxic effect of ozone. Sensitivity to ozone varies according to the concentration of the gas in the environment [ppm - part(s) per million], the temperature in the environment, humidity (ozone is more active in a humid environment) and exposure time.

There are points to be considered regarding exposure to ozone gas in the environment:

At rates up to 0.35 ppm, signs of bronchial tenderness occur, especially if body activity is high, and can last up to 18 hours.

- In acute exposures between 0.25 and 0.75 ppm, coughing, shortness of breath, feeling of tightness in the chest, dyspnea, dry throat, wheezing, vomiting and nausea are seen.
- Exposures above 1 ppm may cause extreme fatigue, decrease in lung functions, dizziness, difficulty in sleeping and difficulty concentrating and cyanosis.
- Inflammation begins in the airways at high concentrations (9 ppm) intermittently
- Exposure to a rate of 11 ppm, which can be seen in occupational accidents, for 15 minutes causes almost complete loss of consciousness.
- 30 minutes exposure to 50 ppm is fatal.

Due to all these safety precautions, there should be a sensor in the room where the device is located. The toxic effects of ozone on the respiratory system may not occur for up to 24 hours. Tolerance may develop over time to these effects of ozone. Inhalation: Headache, chest tightness, pulmonary edema, irritation in the nose and throat can be seen, especially in long-term exposures in the work environment. Since ozone, which is extremely reactive, immediately reacts

with molecules in the environment and decomposes, there is no such thing as accumulation in the body.

All materials to be used for ozone therapy must be made of ozone resistant material (glass, PVC, medical plastic). Especially in sunlight and when the temperature increases, the decrease in concentration accelerates, so the treatment time and the storage time of ozonated liquids should be limited since the effect of the treatment depends on the ozone concentration used. The device should be used in a well-ventilated room (if possible, the room should have air conditioning.

It can be combined with all medications and other physical therapies (surgery, radiotherapy and physiotherapy). Due to the synergistic effect of analgesic, sedative, chemotherapeutic, antibiotic and hypotensive preparations, drug doses should be reduced. Because when ozonotherapy is combined with other therapeutic methods, the effect of the combined treatment is greater than the arithmetic sum of the effects of the individual treatments.

Residual ozone must be destroyed by catalytic cracking or aeration. Do not use other medical applications in the same area for local ozone treatments. Do not put any other therapeutic agent in the bottle containing ozonized liquid. Only ozonize blood, SF, distilled water and purified vegetable oils. Make sure there is no ozone leakage into the work area. At the start of the treatment course, perform a trial run to determine if the patient has had a reaction.

Things to do in case of toxicity are:

- The MO application must be terminated.
- Remove to fresh air or give O_2.
- Vascular access should be opened, liquid (especially 5% glucose solution) and symptomatic therapy should be applied.
- IV antioxidant (such as glutation, C vit, NAC) should be given bolus
- It should be provided to rest.

REFERENCES

1. Babior BM, Takeuchi C, Ruedi J, Gutierrez A, Wentworth P Jr (2003) Investigating antibodycatalyzed ozone generation by human neutrophils. Proc Natl Acad Sci USA 100: 3031-3034.
2. Bocci V.(2006) Scientific and medical aspects of ozone therapy. state of the art. Archives of Medical Research. 2006;37:425–435.

3. Viebahn-Hansler, R.Leon Fernandez, O.S. Fahmy, Z.(2012) Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept— Guidelines and Treatment Strategies. Ozone-Sci. Eng. 2012, 34, 408–424.
4. Pryor WA, Squadrito GL, Friedman M. (1995)The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. Free Radic Biol Med. 1995;19(6):935-41.
5. Di Paolo N, Gaggiotti E, Galli F.(2005) Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. Redox Rep. 2005;10(3):121-30.
6. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. (1991)Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radical Biol Med. 1991;11:81-128
7. Hamilton RF, Eschenbacher WL, Szweda L, Holian A.(1998) Potential involvement of 4-hydroxynonenal in the response of human lung cells to ozone. Am J Physiol. 1998;274,:L8–L16
8. Schaur RJ.(2003) Basic aspects of the biochemical reactivity of 4-hydroxynonenal. 2003;24:149-159
9. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Fanetti G,(1998) Studies on the biological effects of ozone: Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. Mediat Inflamm. 1998;7:313-317
10. Bocci, V. Borrelli, E. Travagli, V. Zanardi, I. (2009)The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. Med. Res. Rev. 2009, 29, 646–682.
11. Bocci, V.A. Zanardi, I. Travagli, V.(2011)Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. J. Transl. Med. 2011, 9, 66.
12. Re, L.; Malcangi, G.; Martínez-Sánchez, G. (2012)Medical ozone is now ready for a scientific challenge: Current status and future perspectives. J. Exp. Integr. Med. 2012, 2, 193–196.
13. Rowen RJ (2019) Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: A review of current knowledge and experience. Med Gas Res 9: 232-237
14. Kekez MM, Sattar SA (1997) A new ozone-based method for virus inactivation: Preliminary study. Phys Med Biol 42: 2027-2039
15. Shin GA, Sobsey MD (2003) Reduction of Norwalk virus, poliovirus 1, and bacteriophage MS2 by ozone disinfection of water. Appl Environ Microbiol 69: 3975-3978

16. Herbold K, Flehmig B, Botzenhart K (1989) Comparison of ozone inactivation, in flowing water, of hepatitis A virus, poliovirus 1, and indicator organisms. Appl Environ Microbiol 55: 2949-2953
17. Emerson MA, Sproul OJ, Buck CE (1982) Ozone inactivation of cell-associated viruses. Appl Environ Microbiol 43: 603-608
18. Katzenelson E, Koerner G, Biedermann N, Peleg M, Shuval HI (1979) Measurement of the inactivation kinetics of polio virus by ozone in a fast-flow mixer. Appl Environ Microbiol 37: 715-718
19. Ryser H, Levy E, Mandel R, (Disciullo G (1994) Inhibition of human immunodeficiency virus infection by agents that interfere with thiol-disulfide interchange upon virus-receptor interaction. Proc Natl Acad Sci USA 91: 4559- 4563
20. Mirazimi A, Mousavi-Jazi M, Sundqvist VA, Svensson L (1999) Free thiol groups are essential for infectivity of human cytomegalovirus. J Gen Virol 80: 2861-2865
21. Lee JE, Saphire EO (2009) Ebolavirus glycoprotein struc- ture and mechanism of entry. Future Virol 4: 621-635
22. Markovic I, Stantchev TS, Fields KH, Tiffany LJ, Tomic M, et al. (2004) Thiol/disulfide exchange is a prerequisite for CXCR4-tropic HIV-1 envelope-mediated T-cell fusion during viral entry. Blood 103: 1586-1594
23. Schoeman D, Fielding BC – 2019, Coronavirus envelope protein: Current knowledge. Virol J 16: 69
24. Lopez L, Riffle A, Pike S, Gardner D, Hogue B (2008) Im- portance of conserved cysteine residues in the coronavirus envelope protein. J Virol 82: 3000-3010.
25. Madu IG, Belouzard S, Whittaker GR (2009) SARS-corona- virus spike S2 domain flanked by cysteine residues C822 and C833 is important for activation of membrane fusion. Virology 393: 265-271.
26. Klomsiri C, Karplus PA, Poole L (2011) Cysteine-based redox switches in enzymes. Antioxid Redox Signal 14: 1065- 1077.
27. Dussault PH, George AD, Trullinger TK (1999) Peroxides as oxidative enzyme inhibitors: Mechanism-based inhibi- tion of a cysteine protease by an amino acid ozonide. Bio- org Med Chem Lett 9: 3255-3258
28. Broer R, Boson B, Spaan W, Cosset FL, Corver J (2006) Important role for the transmembrane domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein during entry. J Virol 80: 1302-1310

29. Virender K Sharma, Nigel JD Graham (2010) Oxidation of amino acids, peptides and proteins by ozone: A Review. Ozone: Science & Engineering 32: 81-90
30. Zhongwei Li , Jinhua Wu and Christopher J. DeLeo.(2006) (RNA Damage and Surveillance under Oxidative Stress. IUBMB Life, 58(10): 581 – 588, October 2006
31. Bocci V, Paulesu L (1990) Studies on the biological effects of ozone. Induction of interferon gamma on human leucocytes. Haematologica 75: 510-515
32. Zamora A, Borrego A, Lopez O, Delgado R, Gonzalez R, et al. (2005) Effects of ozone oxidative preconditioning on TNF-α release and antioxidant-prooxidant intracellular balance in mice during endotoxic shock. Mediators Inflamm 2005: 16-22
33. Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ (2016) The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. Cell Mol Immunol 13: 3-10
34. Tetro JA (2020) Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? Microbes Infect. 22: 72-73.
35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395: 497-506.
36. Huth, K.C.; Saugel, B.; Jakob, F.M.; Cappello, C.; Quirling, M.; Paschos, E.; Ern, K.; Hickel, R.; Brand, K.(2007) Effect of aqueous ozone on the NF-kappaB system. J. Dent. Res. 2007, 86, 451–456.
37. Bocci VA.(2007) Tropospheric ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. Arch Med Res. 2007;38(2): 265-67.
38. Bocci V.(1996) Ozone as a bioregulator: Pharmacology and toxicology of ozone therapy today. J Biol Regul Homeost Agents 1996;10:31–53
39. L. Tylicki et al., Int J Artif. Organs-2003;26:303.
40. Bocci V.(2004) Ozone as Janus: This controversial gas can be either tox-ic or medically useful. Mediators Inflamm. 2004;13(1): 3-11
41. Marchetti D, La Monaca G.(2000) An unexpected death during oxygen-ozone therapy. Am J Forensic Med Pathol. 2000; 21(2):144-7.