

BÖBREK HASTALIKLARININ AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI

Doç. Dr. Deniz KÖKSAL

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

Böbrek hastalıkları seyrinde akciğer sorunlarına oldukça sık rastlanmaktadır. Bu bölümde akut ve kronik böbrek hastalıklarının seyrinde karşılaşılan akciğer sorunlarından bahsedilecektir. Her iki sistemi birden tutan pulmoner renal sendromlara (Good-Pasture sendromu, Wegener granülomatozisi, Mikroskopik polianjitis, Churg Strauss Sendromu) ise diğer bölümlerde yer verileceği için değinilmeyecektir.

Böbrek yetmezliğine bağlı gelişen akciğer ödemi, hem akut hem kronik böbrek yetmezliği seyrinde görülebilirken; plevral sıvı, pulmoner kalsifikasyon ve uyku apne sendromu daha çok kronik böbrek yetmezliğinde görülen durumlardır. Ayrıca hemodiyalize bağlı geçici pulmoner gaz değişim bozuklukları tanımlanmıştır (1).

Akciğer ödemi

Akut ve kronik böbrek yetmezliğinin en ciddi pulmoner komplikasyonudur. Akciğer grafisinde tipik olarak, bilateral simetrik hilustan başlayıp periferik doğru uzanan, apikal ve periferik zonların korunduğu dansite artışı izlenir ki, bu görünüm “*üremik akciğer, üremik pnömoni, kelebek gölgesi, yarasa kanadı*” gibi isimlerle anılmaktadır (2).

Patogenezdaki muhtemel mekanizmalar; sıvı retansiyonu, sol ventrikül yetmezliği, hipoalbuminemi ve pulmoner mikrovasküler geçirgenlik artışıdır (1,2). Yapılan otopsi çalışmalarında akciğerlerdeki ödem sıvısının proteinden zengin olması ve hiyalen membranların varlığı (3,4), endotrakeal aspirasyon sıvısında protein içeriğinin yüksek olması (5) daha ziyade mikrovasküler geçirgenlik artışı mekanizmasını desteklemektedir. Ancak diğer bir çalışmada radyoaktif işaretli transferinin, pulmoner ödem sıvısına artan oranda geçmediği görülmüştür (6).

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı akciğer ödemi gelişiminde sol ventrikül yetmezliği önemli rol oynamaktadır (1). Son dönem böbrek hastalıklarında kardiyak sorunlar sık görülür (7,8). Bunun altında yatan nedenler; hipertansiyon, diyabet, anemi, cerrahi arteriyovenöz fistüller ve iskemik kalp hastalığı olabilir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz veya böbrek transplantasyonu sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi üremik kardiyomiyopati varlığını desteklemiştir (9,10). Kronik böbrek yetmezliğinde üremi olmaksızın da akciğer ödemi görülebilir. Sıvı yükünün azaltılmasıyla hem pulmoner semptomlar hem de radyolojik bulgular geriler (2).

Klinik bakış açısıyla özetlenirse; akut veya kronik böbrek yetmezliğine bağlı gelişen akciğer ödemi, sol ventrikül disfonksiyonu veya sıvı retansiyonu sonucu intravasküler sıvı hacminin artmasına bağlıdır. Bu nedenle tedavi fazla sıvının diyalizle uzaklaştırılmasıdır (1).

“*Flaş akciğer ödemi*” sıklıkla bilateral renal arter stenozuna bağlı hızla gelişen ve hızla gerileyen diğer bir böbrek kökenli akciğer ödemi tablosudur. Öncesinde hiçbir klinik bulgu vermeyebilir. Akciğer ödemine sıklıkla ciddi kan basıncı yüksekliği eşlik eder. Stenozun cerrahi yolla düzeltilmesi flaş akciğer ödemi ataklarını önleyecektir (2).

Plevral sıvı

Böbrek hastalıklarıyla ilişkili plevra sıvıları transuda veya eksuda özelliğinde olabilmektedir. Bir çalışmada uzun süreli hemodiyalize giren yatırırlarak izlenmiş 257 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve %20'sinde plevral sıvı olduğu saptanmıştır. Bu sıvıların üçte ikisinin transuda, üçte birinin eksuda olduğu görülmüştür (11).

Transuda özelliğindeki plevral sıvılar hipervolemi ve hipoalbuminemiye bağlı gelişmektedir. Sıklıkla iki taraflıdır. Bazen masif olup solunum sıkıntısına neden olabilir. Kardiyomegali ve akciğer ödemi eşlik edebilir (2). Fazla sıvının alınması ve hipoalbumineminin düzeltilmesiyle transuda vasfındaki sıvılar geriler.

Eksuda özelliğindeki üremik plevral sıvı genellikle tek taraflıdır. Bazen bir hemitoraksın yarısından fazlasını kaplayabilir. Sıvı seroangiöz görünümündedir. Diyaliz nedeniyle kullanılan antikoagulasyona bağlı hemorajik olabilir. Protein ve LDH düzeyi yüksek, glukozu normaldir. Lenfosit hakimiyeti vardır. Plevral biyopsi sonucu kronik fibrinöz plörit ile uyumludur (12). Hastaların yarısı semptomatiktir. Ateş, göğüs ağrısı, öksürük ve nefes darlığı görülebilir. Tanı diğer plevral sıvı nedenlerinin dışlanmasıyla konur. Üremik plevral sıvının bir özelliği subpulmoner yerleşme eğilimidir (2) (Resim 1). Bunun nedeni diyafragmatik paryetal plevra ve visseral plevra arasındaki yapışıklıklardır. Subpulmoner yerleşimli sıvıda radyolojik olarak hemidiyafram yüksek görülür, kostofrenik sinüs açıktır. Nadiren plevral sıvı infekte olup ampiyem gelişebilir (2). Tekrarlayan ve semptomatik üremik plevral sıvılarda plörodez yapılabilir.

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle ölen hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında %20-40 oranında fibrinöz plörit saptanmıştır (3,13). Patogenez net bilinmemekle birlikte metabolik toksinlerin retansiyonu sorumlu tutulmaktadır. Restriktif fonksiyon bozukluğuna yol açacak fibrotoraks gelişebilir (14).

Periton diyalizi hastalarında karın boşluğuna verilen diyaliz sıvısının diyaframdaki küçük konjenital defektler aracılığıyla plevraya geçmesi sonucu plevral sıvı gelişebilir (15).

Sıklıkla diyalizi takiben 48 saat içinde gelişir. Daha çok sağ taraftadır, bazen masiftir. Sıvının albumin ve LDH düzeyi düşük, periton diyaliz sıvısı hipertonic glukoz içerdiğinden glukoz düzeyi yüksektir. Peritondan plevraya geçişi göstermek için periton diyaliz sıvısına metilen mavisi verildikten sonra torasentez yapılabilir (16).

Üreteral obstrüksiyon sonucu retroperitoneal bölgeye sızan idrarın plevraya sızması sonucu ürinotoraks görülebilmektedir. Sıvının özelliği, idrar gibi kokması, kreatinin düzeyinin kan kreatinin düzeyinden yüksek olması ve pH değerinin 7,30'dan düşük bulunmasıdır (15).

Pulmoner kalsifikasyon

Metastatik pulmoner kalsifikasyon kalsiyum tuzlarının normal dokuda birikmesi olarak tanımlanır. Kronik böbrek yetmezliği ve uzun süreli hemodiyalizin sık görülen bir komplikasyonu olup vücudun herhangi bir dokusunda görülebilmektedir (17). Akciğerler en sık etkilenen organlardır. Otopsi veya kemik sintigrafisi ile yapılan çalışmalarda diyaliz hastalarının %60-80'inde pulmoner metastatik kalsifikasyon saptanmıştır (18). Hastaların çoğu asemptomatiktir ve düz akciğer grafileri ile tespit edilemeyebilir (19). Nadiren dispne, hipoksemi, restriktif fonksiyon bozukluğu ve/veya difüzyonda azalma görülebilir. Bilgisayarlı tomografide lokalize ya da yaygın 2 mm'den küçük nodüler opasiteler, yaygın interstisyel infiltratlar veya yamalı konsolidasyon alanları görülebilir. Üst akciğer alanları daha çok etkilenir. İnfiltratlar stabil olmaları nedeniyle infeksiyöz durumlardan ayrılır.

Patogenez oldukça karmaşıktır. Çeşitli faktörler bir arada rol alabilir (1,17,18). Bunlar: 1) Kronik asidozun etkisiyle kemiklerden kalsiyumun açığa çıkması, 2) Aralıklı alkalozun kalsiyum tuzlarının depozisyonuna neden olması, 3) Eşlik eden hiperparatiroidiye bağlı kemiklerden kalsiyum salınımının artması, 4) Düşük glomeruler filtrasyon hızı nedeniyle oluşan hiperfosfatemi ve artmış kalsiyum-fosfat mineralidir.

Tanı teknişyumu 99m-difosfonat sintigrafisi ile kalsifikasyonların gösterilmesiyle konur (20). Yüksek rezolüsyonlu tomografi de duyarlı ve özgündür. Tedavi yeterli diyaliz uygulaması, kalsiyum-fosfat ürünlerinin azaltılması, hiperparatiroidi varsa tedavisi ile olur. Renal transplantasyon durumu düzeltebilir ya da daha kötüleştirir (18).

Uyku apne sendromu

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda uyku apnesi sendromu sıkça görülmektedir. Diyalize giren hastalarda %50'nin üzerinde bildirilen prevelans rakamları (21)

üzerine yapılan bir çalışmada, diyalize giren hastalarda sağlıklı kontrollere oranla 4 kat daha fazla uyku apnesi, ciddi noktürnal hipoksemi atakları görülmüştür (22).

Patogeneizde çeşitli mekanizmalar öne sürülmekle beraber en önemli mekanizma sıvı fazlalığına bağlı üst solunum yolu ödemidir (23). Ayrıca üst hava yolunda kollaps eğilimi artmıştır (24). Üremik toksinlerin birikmesi de sıvı fazlalığı ile birlikte veya ondan bağımsız olarak uyku bozukluklarının patogeneizinde yer alır. Bir çalışmada noktürnal hemodiyaliz sıklığı ve süresi arttığında uyku apnesi ciddiyetinin azaldığı görülmüştür (25). Tedavide standart, pozitif hava yolu basıncı uygulaması kullanılır.

Pulmoner emboli

Nefrotik sendromlu hastalarda protrombotik ve antitrombotik faktörler arasındaki dengesizlik sonucu tromboz eğilimi artmıştır. Derin venlerde ve renal vende tromboz sık görülmekte ve pulmoner emboli riskini artırmaktadır (26). Ayrıca oldukça sık bir komplikasyon olan hemodiyaliz fistülünün trombozu, tromboliz veya tromboektomi ile tedavi edilmekte ve bu sırada pulmoner emboli gelişebilmektedir (27). Yine santral kateterlerin çevresinde oluşan fibrin tabakası kateterin çekilmesi sırasında koparak pulmoner emboliye neden olabilmektedir (28).

Restriktif fonksiyon bozukluğu

Tekrarlayan üremik akciğer ödemi interstisyel fibrozise ve alveollerde hemosiderin depozisyonuna neden olabilir (2). Restriktif fonksiyon bozukluğu böbrek hastalığının süresine ve ciddiyetine bağlıdır. Difüzyon kapasitesi azalmıştır. Ayrıca frenik nöropatiye bağlı diyafram güçsüzlüğü üreminin sık komplikasyonu olup, restriktif fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur (2).

Hemodiyalize bağlı hipoksemi

Hemodiyalize bağlı hipoksemi hastaların büyük çoğunluğunda görülmektedir. Hemodiyalize başladıktan hemen sonra arteriyel oksijen basıncında 10-15 mmHg düşme olmakta, 30-60 dakikada en düşük seviyeye ulaşır, diyaliz süresince devam etmektedir (29,30). Hemodiyalizle ilişkili hipoksemimin temel nedeni diyalizle indüklenen hipoventilasyondur. Karbondioksitin diyaliz yoluyla eliminasyonu ve asetat tamponun kullanıldığı durumlarda asetat metabolizması için karbondioksit kullanılması sonucu alveoler hipoventilasyona neden olmaktadır (31). Asetat tamponu ile hemodiyaliz uygulanan bir çalışmada hemodiyalize başladıktan 15 dakika sonra dakika ventilasyonunun düştüğü,

alveoloarteriyel oksijen gradiyenti değişmezken, arteriyel oksijen basıncının anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır (32). Hemodiyalize bağlı oluşan hipoksemi genellikle klinik önem taşımamaktadır, ancak eşlik eden kardiyopulmoner hastalık varlığında diyaliz sırasında oksijen tedavisi uygulanmalıdır (1).

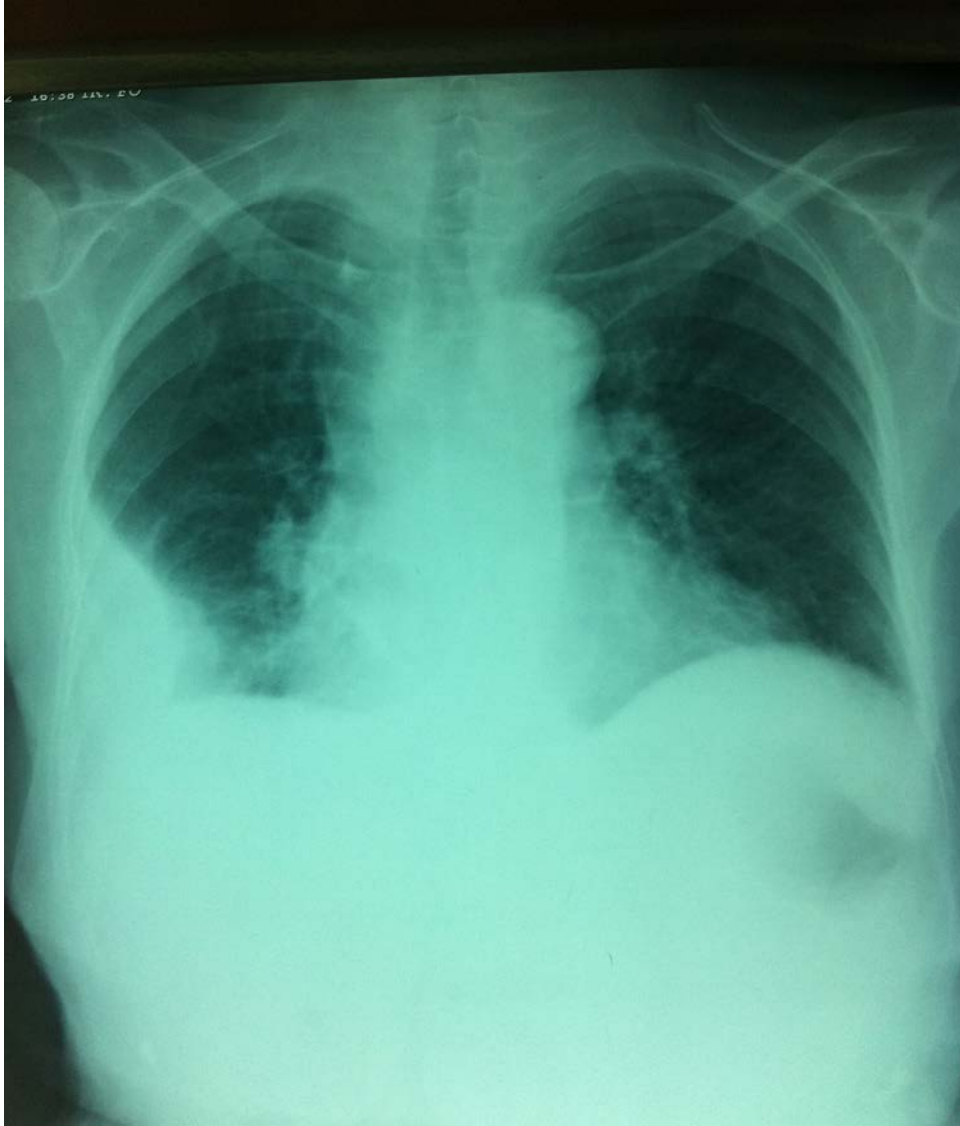
Kaynaklar

1. Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Pulmonary complications of abdominal disease. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, Mason RJ, Broaddus JF, Murray VC, Nadel JA (eds), 5th ed, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010, pp 1982-98.
2. Prakash UBS, King TE. Renal Diseases. In: Baum's Textbook of Pulmonary Diseases, Crapo JD, Karlinsky J, Glassroth J, King TE (eds), 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 1199-212.
3. Hopps HC, Wissler RW. Uremic pneumonitis. Am J Pathol 1953; 31:261-73.
4. Henkin RI, Maxwell MH, Murray JF. Uremic pneumonitis: A clinical, physiological study. Ann Intern Med 1962; 57:1001-8.
5. Rackow EC, Fein IA, Sprung C, et al. Uremic pulmonary edema. Am J Med 1978; 64:1084-8.
6. Rocker GM, Morgan AG, Pearson D, et al. Pulmonary vascular permeability to transferin in the pulmonary oedema of renal failure. Thorax 1987; 42:620-3.
7. Hung J, Haris PJ, Uren RF, et al. Uremic cardiomyopathy: Effect of hemodialysis on left ventricular function in end-stage renal failure. N Engl J Med 1980; 302:547-51.
8. Scharf S, Wexler J, Longnecker RE, et al. Cardiovascular disease in patients on chronic hemodialytic therapy. Prog Cardiovasc Dis 1980; 22:343-56.
9. Burt RK, Gupta-Burk S, Suki WN, et al. Reversal of left ventricular dysfunction after renal transplantation. Ann Intern Med 1989; 111:635-40.
10. Lai KN, Barneden L, Mathew TH. Effect of renal transplantation on left ventricular function in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1982;16:74-8.
11. Bakırcı T, Sasak G, Ozturk S, et al. Pleural effusion in long-term hemodialysis patients. Transplant Proc 2007; 39:889-91.
12. Light RW. Pleural Diseases (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 296-7.
13. Fairshter RD, Vaziri ND, Mirahmadi MK. Lung pathology in chronic hemodialysis patients. Int J Artif Organs 1982; 5:97-100.

14. Maher JF. Uremic pleuritis. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:19-22.
15. Kinasewitz GT. Transudative effusion. *Eur Respir J* 1997; 10:714-8.
16. Yalçın AU. Böbrek hastalıklarında akciğer sorunları. Sistemik hastalıklarda ve özel durumlarda akciğer. Metintaş M (ed). ASD Toraks Yayınları Kitap No:3, Eskişehir 2004, sayfa 271-86.
17. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1654-69.
18. Eggert CH, Albright RC. Metastatic pulmonary calcification in a dialysis patient: Case report and a review. *Hemodial Int* 2006; 10 (suppl 2):51-5.
19. Conger JD, Hammond WS, Alfrey AC, et al. Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. Clinical and pathological studies. *Ann Intern Med* 1975; 83:330-6.
20. Faubert PF, Shapiro WB, Porush JG, et al. Pulmonary calcification in hemodialyzed patients detected by technetium-99m diphosponate scanning. *Kidney Int* 1980; 18:95-102.
21. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am J Med* 1989; 86:308-14.
22. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, et al. Subjective and objective sleep quality in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: Comparison with matched controls from the Sleep Hearth Health Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:305-13.
23. Chen CT. Sleep apnea with intermittant hemodialysis: Time for a wake-up call! *Am Soc Nephrol* 2006; 17:3279-80.
24. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healty subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 161:306-12.
25. Hanley PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344:102-7.
26. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006; 118:397-407.
27. Smits HFM, VanRijk PP, Vansselt JW, et al. Pulmonary embolism after thrombolysis of hemodialysis grafts. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1458-61.
28. Winn MP, McDermott VG, Schwap SJ, et al. Dialysis catheter fibrin-sheath stripping: a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1048-50.
29. Aurigemma NM, Feldman NT, Gottlieb M, et al. Arterial oxygenation during hemodialysis. *N Engl J Med* 1977; 297:871-3.

30. Patterson RW, Nissenson AR, Miller J, et al. Hypoxemia and pulmonary gas Exchange during hemodialysis. J Appl Physiol 1981; 50:259-64.
31. Cardoso M, Vinay P, Vinet B, et al. Hypoxemia during hemodialysis: A critical review of the facts. Am J Kidney Dis 1988; 11:281-97.
32. Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Lopez FA, et al. The mechanisms of arterial hypoxemia during hemodialysis. Am Rev Respir Dis 1984; 129:780-4.

Resim 1. Kronik böbrek yetmezliği olan hastada bilateral plevral sıvı görünümü izlenmektedir. Sıvı sol tarafta infrapulmoner yerleşirken, sağda loküle görünümündedir.



KALP HASTALIKLARININ AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI

UZM.DR. BERNA AKINCI ÖZYÜREK

ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANKARA

Kalp hastalıkları ve tedavisinde kullanılan ilaçların önemli bir kısmı akciğerlerde hafif düzeyden ciddi düzeylere kadar değişen patolojilere yol açmaktadır. Başlıca öksürük, hemoptizi gibi semptomlarla beraber pulmoner hipertansiyon (PHT), pulmoner ödem, plevral efüzyon ve diffüz parankimal akciğer hastalıkları görülebilmektedir. Bu bölümde sık görülen kalp hastalıkları ve akciğerlerde oluşan değişiklikler ele alınmaya çalışılmıştır.

KAPAK HASTALIKLARI

Mitral Kapak Hastalıkları

Mitral kapak hastalıkları sekonder PHT'nin en sık sebepleri arasındadır.

Mitral darlık:

Mitral darlığı, mitral kapak yapısındaki anormallik sonucu sol atriyumdan sol ventriküle kan geçişinin kısmen engellendiği, mitral kapak açılma alanının daralması ile karakterize patolojik bir durumdur. Erişkinlerde mitral kapak alanı 4-6 cm² dir. Mitral kapak alanının 2,5cm²'den az olduğu durumlarda hemodinamik değişiklikler ortaya çıkar. En sık görülen romatizmal kalp hastalığıdır. Genellikle 30-50 yaş arasında gelişir. Mitral darlığı kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülür (1). Mitral darlığı olan hastalarda sol atriyumdaki basınç artışının yansımaya bağlı olarak pasif PHT, pulmoner venlerdeki vazokonstrüksiyon ve vasküler yataktaki anatomik değişikliklere ikincil reaktif PHT gelişir. Tedavi edilmeksizin semptomatik mitral darlıklı olgularda 10 yıllık sağ kalım oranı %50-60 iken, asemptomatik olgularda 10 yıllık sağ kalım oranı %80 'e kadar artmaktadır. İleri semptomları olan, PHT gelişen hastalarda ortalama yaşam süresi 3 yıldan daha az saptanmıştır (2,3). Hastalık yıllarca asemptomatik kalabilir. Nefes darlığı, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne (PND), çarpıntı, hemoptizi, ateş, çabuk yorulma şikayetleri ile hastalar başvurabilir. Mitral darlık ile beraber komplikasyon geliştiği zaman; aritmi, pulmoner ya da sistemik dolaşıma emboli, infektif endokardit, laringeal sinire dilate sol atrium basısına bağlı ses kısıklığı (Ortner sendromu), ilerleyici sol ve sağ kalp yetersizliği görülebilir. Şiddetli mitral darlığında genellikle kadınlarda 'mitral yüz' (al yanak mor dudak) belirtisine rastlanabilir. Fizik muayenede mitral birinci kalp sesinde (S1) sertleşme, PHT kanıtı olan ikinci kalp sesinin (S2) pulmoner komponentinde şiddetlenme, apikal diyastolik rulman, mitral açılma sesi, presistolik üfürüm duyulur. Atriyal fibrilasyon (AF) gelişmişse nabız düzensizdir. EKG'de P mitrale, sağ ventrikül basınç artışına bağlı sağ ventrikül hipertrofisi, sağ aks deviasyonu ve AF gözlenir.

Akciğer grafisinde sol atriyal genişlemeye bağlı olarak kalbin sağ kenarında çift kontur izlenir. PHT gelişen olgularda pulmoner arterde genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi izlenir. Yaşlı hastalarda mitral kapak kalsifikasyonları görülebilir. İnterstisyel ödem bulguları, Kerley-B çizgileri, interstisyel fibrozise bağlı septal çizgiler diğer radyolojik görünümlerdir. Solunum fonksiyon testlerinde (SFT) mitral darlığında New York Kalp

Cemiyeti Sınıflamasına (NYHA) (Şekil 1) göre egzersiz kapasitesi azaldıkça vital kapasitede(VC), total akciğer kapasitesinde (TLC) ve ekspiratuvar rezidüel volümde (ERV) azalma, rezidüel volümde (RV) de artış saptanmıştır (4).

Şekil 1-New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği (KKY) sınıflaması

SINIF I	Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlama olmayan kalp hastalıkları
SINIF II	Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları (örn. yol yürümekle nefes darlığı olması)
SINIF III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması
SINIF IV	İstirahatte bile nefes darlığı olması

EKO mitral darlığı tanısında oldukça değerlidir. Kalp kateterizasyonunda, pulmoner arter basıncında ve pulmoner kapiller wedge basınçta (PCWP) artış izlenir (5).

Tedavide asemptomatik mitral darlığı hastalarında PHT yoksa nadiren cerrahi veya balon girişimi gerekir. Asemptomatik orta ya da ciddi mitral darlığı olup, sol atriyal trombüsü veya orta-ciddi mitral yetmezliği olmayan PHT'li hastalarda (pulmoner arter sistolik basıncı (SPAB) istirahatte >50 mmHg, egzersizle >60mmHg) perkutan balon valvotomi önerilmektedir (6,7). Orta şiddetli ve ciddi semptomatik olgularda perkutan balon valvuloplasti ve cerrahi müdahaleler, mitral kapak onarımı ve replasmanı önerilmektedir. PHT tedavi sonrasında büyük oranda geri dönüşlüdür (8,9). Perkutan girişim ve mitral kapak onarımı için uygun olmayan, ciddi mitral darlığı ve PHT (SPAB >60mmHg) olan NYHA sınıf I-II hastalarda mitral kapak replasmanı sınıf IIa olarak önerilmektedir (6,7).

Mitral yetmezlik

Mitral kapağın tam olarak kapanmayıp sistolde kanın bir kısmının sol ventrikülden sol atriyuma geri kaçışdır. Mitral yetmezlik akut veya kronik olarak gelişebilir. Akut mitral yetmezlik genellikle akut MI, korda rüptürü ve infektif endokarditte gözlenir. Kronik mitral yetmezliği ise dejeneratif ve romatizmal nedenlere bağlı olarak gelişir. Akut mitral yetmezlik gelişen hastalar akut akciğer ödemi ve kardiyojenik şok ile karşımıza çıkar. Kronik mitral yetmezlik ise sol ventrikül yetersizliği gelişene kadar asemptomatik kalır. Akciğer ödemine daha az rastlanılır. PHT mitral darlığındaki kadar şiddetli değildir. PHT'nin varlığı mitral yetmezliğin ciddi olduğunu gösterir. Efor dispnesi, efor kapasitesinde azalma, palpasyon, gece öksürüğü, ortopne, hemoptizi gibi semptomlar görülür. Fizik muayenede oskültasyonda S1 azalmıştır. PHT gelişen hastalarda S2'nin pulmoner komponentinde şiddetlenme duyulur. Ventriküler diyastolik ses (S3) ve pansistolik üfürüm tespit edilir. Sol ventrikül apikal vuru laterale doğru yer değiştirmiştir. EKG'de hafif mitral yetmezlikte anormal bulgu saptanmaz. İleri yetmezlikli hastalarda sol atriyum genişlemesine bağlı P mitrale görülebilir. AF'ye rastlanabilir. Akciğer grafisinde sol atriyum ve ventrikül genişlemesine bağlı olarak kardiyomegali, sol ventrikül yetmezliğine bağlı interstisyel ödem, Kerley B çizgileri görülebilir. Kardiyak kateterizasyonu mitral yetmezliğin şiddeti ve etyolojisini saptamada yardımcıdır.

Tedavide, mitral kapak replasmanı PHT önemli ölçüde azaltmaktadır (10). Güncel kılavuzda, sol ventrikül fonksiyonları korunmuş, ciddi kronik mitral yetmezlik ve PHT (istirahatte SPAB >50 mmHg ya da egzersizle SPAB >60 mmHg) olan asemptomatik hastalarda mitral kapak cerrahisi IIa endikasyon olarak önerilmektedir (6,7).

Aort Kapak Hastalıkları

Mitral kapak hastalıkları kadar sık olmasada aort kapak hastalıklarında da sekonder PHT gelişebilir. Ciddi aort yetmezliklerinde PHT ile sık karşılaşılır. Kapak sorunlarına bağlı ileri evrelerde diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ve sağ ventrikül yetmezliği gelişir. PHT ve pulmoner konjesyon ortaya çıkabilir.

Aort darlığı

Aort darlığı aort kapak açıklığının konjenital ya da akkiz nedenlere bağlı olarak daralması ile ortaya çıkar. Konjenital valvüler aort darlığının en sık görülen şekli biküspit aortadır. Akkiz nedenler arasında en sık romatizmal hastalıklar ve senil kalsifikasyon aort darlığına yol açar. Erişkin insanlarda normal aorta kapak açıklığı 3-4 cm² dir. Bu açıklığın % 75 oranında azalması hemodinamik değişikliklerin ve semptomların ortaya çıkmasına yol açar (11).

Semptomların ortaya çıkması prognozunu kötü olduğunu gösterir. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra ortalama sağ kalım süresi 2-3 yıldan daha azdır (12). Semptomatik olgularda kalp yetmezliği ve akciğer ödemeine bağlı ani ölümler gözlenebilir. En sık görülen semptomlar egzersiz dispnesi, anjina pectoris ve senkoptur. Fizik muayenede aort darlığına özgü oskültasyonda küçük ve yavaş yükselen nabız (pulsus parvus et tardus) ve boyunda tril saptanır.

EKG hafif ve orta şiddette aort darlığında normaldir. Ciddi aort darlığı olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, ileti bozuklukları ve AF saptanabilir. Akciğer grafisi tamamen normal olabilir. Aort darlığı ile beraber aort yetmezliği, mitral yetmezlik ve sol kalp yetmezliği varsa kardiyomegali saptanır. Tanıda EKO'nun yeri tartışılmazdır. PHT belirlemek için kalp kateterizasyonu genellikle uygulanmaktadır.

Aort darlığının medikal tedavisi etkili değildir. Asemptomatik hastalara kapak replasmanı önerilmez. Semptomatik olan ve aort gradiyenti ciddi olan hastalara kapak replasmanı önerilmektedir (6,7).

Aort yetmezliği

Aort kapağının diyastol sırasında tam olarak kapanamaması nedeniyle diyastol sırasında aortadan sol ventriküle kanın geri kaçışının olmasıdır. Konjenital olabileceği gibi romatizmal kalp hastalıkları, travma, infektif endokardit, SLE, ankilozan spondilit, dissekan aort anevrizması, Marfan sendromuna bağlı olarak gelişebilir. En sık romatizmal hastalıklara bağlı olarak gelişir. Hastalar uzun yıllar boyunca asemptomatik kalabilirler. Semptomlar en sık 50 yaş civarında ortaya çıkar. Egzersiz dispnesi, ortopne ve PND en sık görülen semptomlardır. Fizik muayenede ana bulgu nabız basıncının genişliği ve pulsus celer et altus'dur. Arterlerde sıçrayıcı nabız basıncı (Corrigan nabız) hissedilir. Sistolik basınç yüksek, diyastolik basınç düşüktür. PHT gelişmişse P2'de şiddetlenme duyulur. Kalp tepe atımı sola ve aşağıya doğru yer değiştirmiştir. EKG' de sol ventrikül hipertrofisi vardır. Akciğer grafisinde kalp, sol ventrikül büyümesine (cor bovinum) bağlı sola ve aşağıya doğru yer değiştirir. Kardiyomegali vardır. Pulmoner konjesyon ve pulmoner ödem bulguları saptanabilir. Tanı EKO ile konulur.

Medikal tedavi sol kalp yetmezliğine yöneliktir. Uygun medikal tedaviye rağmen semptomatik kalan hastalar kapak replasmanı açısından değerlendirilmelidir. Şiddetli aort yetmezliği olan hastaların kapak replasmanı gereklidir (6,7).

SEPTUM DEFEKTLERİ

Atriyal septal defekt (ASD) erişkinlerde en sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. Hastalar sıklıkla erişkin çağa kadar asemptomatik kalırlar; ancak çoğunda dördüncü dekatdan sonra, azalmış fonksiyonel kapasite, efor

dispnesi ve çarpıntı (supraventriküler taşiaritmiler), pulmoner enfeksiyonlar ile hastalık kendini gösterir. Sol atriyumdan sağ atriya şant nedeniyle pulmoner kan akımının artmasına bağlı olarak uzun dönemde sağ kalp yetmezliği ve PHT gelişir. Klinik tablo şantın miktarına bağlıdır. Kalp muayenesinde pulmoner odakta sistolik üfürüm ve S2'de çiftleşme duyulur. EKG'de tipik olarak inkomplet sağ dal bloğu ve sağ aks sapması saptanır. Akciğer grafisinde sıklıkla pulmoner vasküler görünümde artış gözlenir. Tanı EKO'da ASD'nin ve şantın gösterilmesi ile konulur. Pulmoner arter basıncında artış saptanan olgularda pulmoner vasküler rezistansı belirlemek için sağ kalp kateterizasyon yapılmalıdır. Erken (çocukluk, adolesans) dönemde ve PHT'nin olmadığı durumlarda yapılan cerrahi onarım düşük bir mortaliteye (*önemli eşlik eden hastalık bulunmayan hastalarda <%1*) ve iyi bir uzun-vadeli sonuca (*normal yaşam beklentisi ve uzun-vadeli morbidite*) sahiptir. Bununla birlikte, yaşlılarda ve eşlik eden hastalık bulunanlarda mortalite yüksek olabilir (13).

Ventriküler septal defekt (VSD) en sık görülen konjenital kalp anomalisidir. Çocukluk döneminde kendiliğinden kapanması ve erken dönemde cerrahi sonrası, erişkin dönemde daha az görülür. Sternumun sol kenarında duyulan pansistolik üfürüm tanıda değerlidir. Genellikle konjenital olmakla beraber nadirde olsa MI sonrasında gelişebilir. Postinfarkt VSD gelişen hastalarda, akut MI sonrası genellikle 2-4. günler arasında sternumun sol tarafında ve mezokardiyak odakta duyulan yeni pansistolik üfürüm, genel durumda bozulma ve PHT gelişebilir. Büyük ve ciddi şanta neden olan VSD'ler erken yaşta pulmoner vasküler direncin artmasına, pulmoner vasküler obstrüktif hastalığın gelişmesine ve cerrahi düzeltme yapılmazsa Eisenmenger sendromuna yol açarlar (14).

Eisenmenger sendromu başlangıçta geniş sistemik-pulmoner şant bulunan ve bu nedenle de şiddetli pulmoner vasküler hastalık ve PAH oluşan, bunun sonucunda da şant yönü tersine dönen ve santral siyanoz oluşan bir konjenital kalp hastalığı türü olarak tanımlanmıştır (15). Pulmoner vasküler direnç arttıkça soldan sağa şant, sağdan sola doğru yön değiştirir, bu dönemde sıklıkla üfürüm kaybolur. Eisenmenger sendromlu hastalarda hipoksemiye bağlı olarak hemotolojik, serebrovasküler, renal, romatolojik ve kardiyak komplikasyonlar gelişir. Hastaların birçoğu otuzlu ve kırklı yaşlarına, bazıları ise yetmişli yaşlarına kadar yaşasalar da sağ kalım normal popülasyona göre düşüktür (16,17). Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH'da ve Eisenmenger sendromunun tedavisinde, prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ve fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin hemodinamik ve egzersiz kapasitesi üzerine olumlu etkileri mevcuttur.

Patent duktus arteriyozus (PDA) proksimal sol pulmoner arter (LPA) ile sol subklavyen arterin hemen distalinde olmak üzere desendan aort arasında kalıcı bir bağlantıdır. Çeşitli konjenital kalp hastalıkları lezyonlarıyla ilişkili olabilir. Erişkinlerde genellikle izole bir bulgudur. PDA orijinal olarak sol-sağ şantı ve aşırı sol ventrikül hacim yüklenmesiyle sonuçlanır. Orta ve büyük PDA'da pulmoner basınç artmıştır. Orta düzeyde bir PDA ile erişkinlik dönemine ulaşan hastalarda, aşırı sol ventrikül hacim yüklenmesi ya da PAH baskın olabilir. Büyük PDA bulunan erişkin hastalarda genellikle Eisenmenger sendromu gelişmektedir (13).

Kor triatriatum sol atriyumun anormal fibromüsküler bir septumla ikiye ayrıldığı ve değişik derecelerde pulmoner venöz dönüş tıkanıklığı nedeniyle pulmoner venöz ve arteriyel hipertansiyonla seyreden nadir bir anomalidir. Çoğunlukla ilk yaşlarda klinik bulgu verir ve tanı genellikle süt çocukluğu döneminde konulur. Hastalık 3.-4. dekata kadar asemptomatik kalabilir. Cerrahi tek tedavi seçeneğidir. Tedavi edilmezse hızla PAH gelişir ve

mortalitesi yüksektir.

KONSTRİKTİF PERİKARDİT

Konstriktif perikardit perikardın kronik inflamasyon sonucu oluşan nadir ancak ciddi şekilde hasar oluşturan ve kalp boşluklarının diyastolik doluşlarının bozulmasına neden olan klinik bir sendromdur. Hastalığın sık nedenleri arasında idiyopatik ya da viral nedenler, tüberküloz, radyoterapi ve geçirilmiş cerrahi yer almaktadır. Tüberküloza bağlı konstriktif perikardit sıklığı azalmış olsa da gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz, konstriktif perikardit etyolojisinde halen sık bir sebeptir. Konstriktif perikardite bağlı PHT, sistemik ve pulmoner venöz konjesyon gelişebilir. Açıklanamayan sağ kalp yetmezliği bulguları olan hastalarda konstriktif perikardit akılda tutulmalıdır. Konstriktif perikardit için tek tedavi yöntemi perikardiyektomidir. Hastalığın erken teşhisi önemlidir. Tedavi edilen olgularda pulmoner arter basıncında belirgin düşme izlenir.

Benzer klinik tablo ciddi perikardiyal efüzyon ve perikard tamponadında da görülebilmektedir. Perikard boşluğunda biriken mayinin miktarı ve toplanma süresi PHT gelişiminde önemlidir (14).

RESTRIKTİF KARDİYOMYOPATİ

Kardiyomyopatiler arasında en az görülenidir. Ventrikül duvar kalınlığının normal olduğu ventriküllerin dilate olmadığı, ventrikül duvar sertliği ile karakterize, şiddetli diyastolik disfonksiyonla seyreden myokardiyal bir hastalıktır. Ventriküller normal boyutlardadır, diyastolik hacimler azalmış, diyastolik basınçlar artmıştır. Bunun sonucunda sistemik ve pulmoner venöz basınçlar artar, PHT gelişebilir. Sistolik fonksiyonlar başlangıçta normaldir. Geç dönemde bozulur. Etiyoloji idiyopatik olabileceği gibi, sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatoz, hipereozinofilik sendrom, endomyokardiyal fibrozis (18), radyasyon toksisitesi, Löffler endokarditi, glikojen depo hastalıkları, Fabry hastalığı gibi nedenlere bağlı olabilir. Tedavi genellikle çok etkili değildir, semptomlara yöneliktir.

KALP YETMEZLİĞİ

Kalp yetmezliği kalbin fonksiyonlarını yitirerek dokuların ihtiyacı olan kanı yeterli miktarda pompalayamamasıdır. Dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı ve/veya halsizlik gibi semptomlar ile seyreden; pulmoner konjesyon ya da ayak bileklerinde ödem gibi sıvı retansiyonu bulguları; dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliğe işaret eden bir sendromdur (19). Sol kalp yetmezliğine bağlı akciğer ödemi, plevral efüzyon, PHT ve kardiyak astım görülebilir. Kronik sol kalp yetmezliğinde vasküler düz kas tonusundaki değişikliklere, vasküler remodelinge bağlı olarak PHT ve vasküler dirençte artış ortaya çıkmaktadır (14). Tedavi ile tam bir düzelme sağlanamamaktadır. PHT gelişen olgularda prognoz kötü seyretmektedir.

Kalp Yetmezliğine Bağlı Pulmoner Semptom ve Bulgular

En sık görülen semptom dispnedir. Başlangıçta ağır egzersizlerle ortaya çıkan dispne hastalık ilerledikçe istirahat halinde de ortaya çıkar. Dispnenin şiddeti NHYA'nın KKY sınıflandırmasına göre tahmin edilebilir (0,dispne yok; 4, istirahatte dispne). Dispnenin şiddeti solunum kas güçsüzlüğü, pulmoner vasküler basınç yüksekliği ve hipoksinin ciddiyeti ile ilişkilidir (20). Yatar durumda dispnenin ortaya çıkması ve şiddetlenmesiyle karakterize olan ortopne de kalp yetmezliğinde ortaya çıkan diğer bir semptomdur. Yatar durumda akciğer konjesyonunun artışıyla oluşur. Benzer şekilde sağ yan dekübitis pozisyonunda da dispne (trepopne) görülebilir (20). Hastalar, yorgunluk, halsizlik, egzersiz sırasında göğüs ağrısı, senkop ve nadiren hemoptizi ile başvurabilirler.

Tekrarlayan akciğer infeksiyonları görülebilir (21,22). Alveoler ödem geliştiğinde kuru öksürük, dispne artışı, göğüste sıkışma hissi ve pembe köpüklü balgam gözlenir. Fizik muayenede kalp yetmezliğinin erken döneminde hastaların %40'ında akciğer bazallerinde inspiratuar raller duyulur (23). Wheezing bazen rallere eşlik edebilir (kardiyak astım). Toraks perküsyonunda plevral efüzyon saptanabilir. Kalp muayenesinde kapak patolojilerine bağlı üfürümler, S2'nin pulmoner komponentinde şiddetlenme, S3, galo ritmi ve taşikardi işitilebilir. Santral ya da periferik siyanoz, çomak parmak, periferik vazokonstriksiyon, alt ekstremitelerde ödem ve Harzer işareti (karında kalp atımlarının hissedilmesi) görülebilir (20).

Laboratuvarında, natriüretik peptidler KKY'yi saptamada son zamanlarda kullanılan popüler belirteçlerdendir. Beyin natriüretik peptid (BNP) başlıca ventriküllerden, atriyal natriüretik peptid (ANP) de atriyumlardan salınır. Sol ventrikül hipertrofisi, sistolik ve diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda plazma BNP düzeyi, PCWP, sol ventrikül end diyastolik basınç, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile koreledir. Dispneik hastalarda BNP kalp yetmezliği tanısını koymada kullanılabilir (20).

Akciğer grafisinde kardiyotorasik oran artmıştır. Pulmoner vasküler yapılar genişler, bronkovasküler dallanma artışı, interlobüler septal kalınlaşmalar (Kerley çizgileri) gözlenir. Periferde damar gölgeleri kaybolur. İnterstisyel ödem ve plevral efüzyon görülebilir. Kelebek kanadı görünümü tipiktir. SFT kalp hastalıklarının tanısında yararlıdır. SFT'de restriktif patern gözlenir. TLC ve FRC azalır, RV normal ya da hafif artmış saptanır. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), dispnenin kardiyak mı pulmoner originli mi olduğunu belirlemede yardımcıdır. Kalp yetmezliğinde peak VO_2 , anaerobik threshold (AT), VO_2/WR , oksijen pulse (VO_2/HR), tidal volüm (TV), VE/VCO_2 , SPO_2 azalır. Peak $VO_2 < 10ml/kg/dk$ olan hastalarda prognoz kötüdür. EKG'de atriyal ve sol ventrikül hipertrofisine ait bulgular gözlenir. EKO sol ve sağ ventrikül disfonksiyonları, kapak anormallikleri saptamada yardımcıdır. Kalp kateterizasyonu ile PAB ve PCWP ölçülür (20).

KARDİYOJENİK AKCİĞER ÖDEMİ

Akciğer ödemi en sık sol kalp hastalıklarına bağlı kalpteki ciddi yapısal veya fonksiyonel bozukluk sonucunda pulmoner venöz ve kapiller basıncının ani yükselmesiyle akciğerde (interstisyum ve alveoller) transuda vafında sıvı toplanması sonucu ortaya çıkan klinik durumdur. Ödem gelişiminde en önemli mekanizma PCWP'de artış olmasıdır. Normalde PCWP 8-12 mmHg'dir. PCWP 18 mmHg ve üzerinde ölçülmesi pulmoner ödemin yüksek olasılıkla kardiyak nedenli olduğunu düşündürür. Starling eşitliğinde bozulmaya bağlı hidrostatik basınç artışı, onkotik basınçta azalma, akciğer kapiller geçirgenliğinde artış ve lenfatik akımın azalması patofizyolojide rol oynar.

Kalp hastalıklarına bağlı gelişen akciğer ödemi,

- ✓ İskemi veya akut infarktüs
- ✓ Aritmi (AF, SV, VT, vs)
- ✓ Tedavi ve diyet uyumsuzluk
- ✓ Enfeksiyon, hipermetabolik durumlar, cerrahi, gebelik
- ✓ Uygun olmayan ilaç kullanımı (NSAİİ, Steroid, alkol, Ca kanal blokeri)
- ✓ Kontrolsüz hipertansiyon
- ✓ Kapak hastalıkları (mitral darlık, aort darlığı, kapak rüptürü veya perforasyonu)

✓ Akut fiziksel ve emosyonel stres tetikleyebilir.

Kalbe bağı akciğer ödemi, konjesyon, interstisyel ödem ve alveoler ödem olmak üzere 3 evreden oluşur.

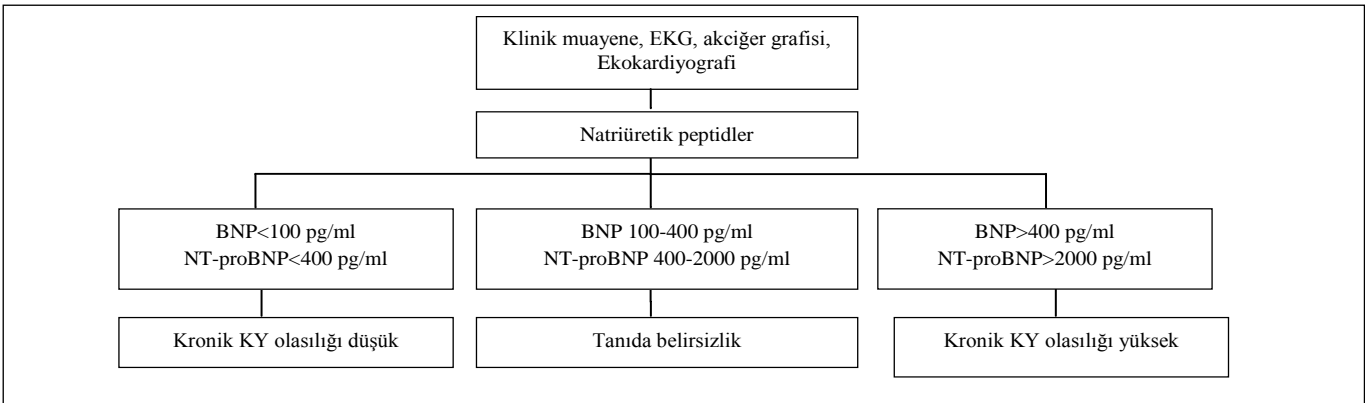
Tanı, anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, SFT, EKG, arteriyel kan gazı (AKG), EKO ve laboratuvar bulguları ile konulur. Kardiyojenik ve non-kardiyojenik pulmoner ödem ayırımı için altta yatan kalp veya akciğer hastalığının varlığı, kullanılan ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır.

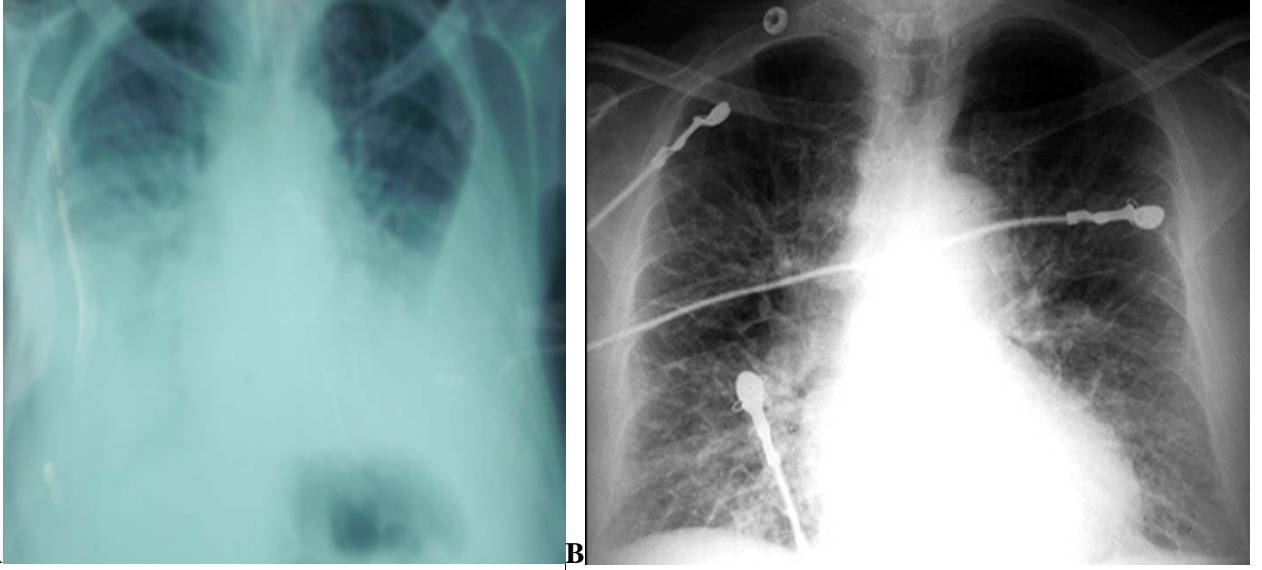
Hastalar nefes darlığı, öksürük, pembe köpüklü renkli balgam, çarpıntı, terleme şikayetleri ile başvururlar. Genellikle solunum sıkıntısına ve sempatik sistem uyarılmasına bağlı olarak hastalar aşırı panik ve sıkıntılı bir haldedirler. Öne eğilmiş vaziyette oturur ve yardımcı solunum kaslarını kullanırlar. Fizik muayenede santral ya da periferik siyanoz, taşikardi, takipne, solukluk, soğuk terleme, konfüzyon görülebilir. Boyun venöz dolgunluğu artmıştır, periferik ödem ve hepatosplenomegali de görülebilir. Akciğerlerin tüm zonlarında raller ve ekspiratuvar ronküsler işitilir. Hipoksi gelişmiş olabilir. Kalpte sıklıkla S3 galo ve P2'de sertleşme duyulur. Akciğer grafisinde kardiyomegali, plevral efüzyon, interlobüler septal kalınlaşmaya bağlı olarak Kerley A ve B çizgileri, hiler dolgunluk, buzlu cam görünümü, pulmoner vasküler yapılar da belirginleşme (kelebek kanadı ya da geyik boynuzu görünümü) gözlenir (Resim 1). SFT' de VC ve TLC' de azalma saptanır. AKG'de hipoksi ve asidoz görülür. EKG, altta yatan kalp hastalığına yönelik bilgi verir. EKO, kapak ve ventrikül fonksiyonlarını göstermede yardımcıdır.

Yatak başı Swan-Ganz kateterizasyonu ile PCWP ≥ 18 mmHg ölçülmesi pulmoner ödemin daha çok kardiyak nedenli olduğunu düşündürür. Bununla birlikte myokard iskemisine bağlı pulmoner ödem gelişmiş olguların bir kısmında iskeminin gerilemesi ve sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesine bağlı olarak wedge basıncının göreceli olarak normal saptanması tanıda hatalara sebep olabilir (14). Non kardiyojenik pulmoner ödeme yol açan ARDS'de de sol ventrikül disfonksiyonu gelişebilir, wedge basıncında artış olabilir. Bu nedenle yüksek wedge basınç değerleri non kardiyojenik pulmoner ödemi tam olarak dışlamaz. Laboratuvar değerlerinde, kardiyak enzimlerde (CK-MB, troponin, BNP) artış olabilir. BNP ölçümü ayırıcı tanıda hızlı yol göstericidir. Miyokart duvar stresindeki herhangi bir artışa yanıt olarak yükselir. Kalp yetmezliklerinde pulmoner hastalıklara göre düzeyi yüksek tespit edilmektedir (19,24). (Şekil 2) Sol ventrikül sistolik işlevi korunan durumlarda değerler genellikle daha düşük saptanmaktadır.

Tedavi oksijenasyonun düzeltilmesi, ön ve ard yükün azaltılması prensibine dayanır.

Şekil 2-Kalp yetmezliğini düşündürülen semptomları bulunan, tedavi uygulanmamış hastalarda natriüretik peptidlerle kalp yetmezliği tanısı için akış şeması (19)





Resim 1:KKY' e bağlı **A-**Bilateral plevral efüzyon, kardiyomegali, kelebek kanadı görünümü
B-İnterstiyel ödem Kerley A ve B çizgileri

POST-KARDİYAK İNJURİ SENDROMU (Dressler sendromu)

Akut MI, kalp cerrahisi, göğüs travmaları, pace-maker takılması, koroner anjioplasti sonrasında günler ya da haftalar içerisinde ortaya çıkan, ateş, plörit-perikardit ve akciğer parankim infiltrasyonu (pnömonitis) ile karakterize bir sendromdur. Genellikle akut MI sonrası 2-8 haftada, kardiyak operasyon sonrası 3 haftada gözlenir (25). Sendromun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber immünolojik bir temele sahip olduğu kabul edilmektedir. Viral nedenlerinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (26). Ateş ve göğüs ağrısı tipiktir. Nefes darlığı, myalji, artralji, halsizlik, iştahsızlık da görülebilir. Fizik muayenede oskültasyonda perikardiyal ve plevral sürtünme sesi ve akciğerlerde raller işitilebilir. Laboratuvar bulgularında, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği; akciğer grafisinde pulmoner infiltratların eşlik edebileceği plevral efüzyon görünümü mevcuttur (Resim 2). Postkardiyak injuri sendromlu olgularda plevral tutulum sık olarak gözlenir. Sendroma adını veren Dressler tarafından yapılan çalışmada 35 postmyokardiyal infarktüs sendromlu olgunun %68'inde plevral efüzyon saptanmıştır (27). Plevral sıvı eksuda vasfındadır, sıvı pH ve glukoz seviyeleri normaldir. Olguların % 30'unda sıvı hemorajik olabilir (28). Klinik ve laboratuvar bulguların hiçbirisi dressler sendromu için spesifik değildir. Serumda ve plevral sıvıda antimiokardiyal antikorların gösterilmesinin ayırıcı tanıda değerli olabileceği bildirilmektedir (29). Tanı klinikle beraber, pulmoner emboli, KKY, atelektazi ve pnömoni gibi tanılar ekarte edilerek konur (30).

Tedavide hafif olgularda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılırken, daha ağır olgularda sistemik glukokortikoidler tercih edilmektedir (31)



Resim 2-By pass operasyonu sonrası ateş ve sol yan ağrısı ile başvuran hastada post-kardiyak injuri sendromuna bağlı sol akciğerde plevral efüzyon izlenmektedir

KARDİYOVASKÜLER İLAÇLARA BAĞLI AKCİĞER HASTALIKLARI

Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri (ACE-İ):

ACE inhibitörleri hipertansiyon ve KKY tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardandır. Bütün ACE inhibitörleri hastaların %5-20'sinde ilacı kesmeyi gerektirecek, kuru, persistan, sıklıkla gece olan öksürüğe neden olur. Mekanizması bilinmemekle beraber ACE tarafından yıkılan bradikinin, substance-P gibi maddelerin birikimine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kadınlarda daha sık görülür. Öksürük ilaç alımından birkaç saat sonra başlayabileceği gibi aylar sonrada ortaya çıkabilir. Doz bağımlı değildir. Düşük dozlarda da ortaya çıkabilir. Öksürüğün tedavisi ilacın kesilmesidir. İlaç kesildikten sonra 3 gün içerisinde öksürük azalır ve 10 güne kadar kaybolur. Bazen öksürüğün geçmesi 1 ayı bulabilir. ACE inhibitörlerinin yerine kullanılan anjiyotensin II reseptör antagonistlerine bağlı olarak da %3-4 oranında öksürük gelişebilir. ACE inhibitörlerinin kesilemediği durumlarda öksürüğü baskılamak amacıyla inhale kromalin, baklofen, indometazin gibi farmakolojik ajanlar kullanılabilir.

ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem nadir de olsa görülebilmektedir. Kaptopril ve perindopril'e bağlı diffüz interstisyel pnömonitis, hipersensitivite pnömonisi ve eozinofilik pnömoni bildirilmiştir (32,33). Radyolojik görünüm nonspesifiktir. Bilateral yama tarzında alveoler opasite izlenir. Tedavi ilacın kesilmesidir.

β Blokerler:

β blokerler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım gibi hava yolu hastalıklarında bronkospazmı artırarak kötüleşmeye yol açarlar. Klinik olarak en sık bronkospazma propranolol gibi nonselektif adrenerjik blokerler yol açar. KOAH ve astım atakta β bloker kullanımının güvenilirliği net olarak bilinmemektedir. Atak sırasında β blokerler kesilerek atak sonrasında tekrar başlanması önerilmektedir (34). β blokerler düşük dozlarda başlanmalı ve yan etkileri izlenerek doz artışı yapılmalıdır (34). Stabil KOAH'lı irreversible hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda selektif β1 blokerler (metoprolol, atenolol) veya α/β bloker kombinasyonları (carvedilol) kullanılmalıdır (34). Kısmen reversible hava yolu obstrüksiyonu olan astım ve KOAH'lı hastalarda selektif β1 blokerler tercih edilmelidir (34).

β blokerler lupus benzeri sendroma yol açabilir (asebutolol, labetolol, propranolol ve pindolol). Akciğerlerde nadiren plörit ve pnömonitis gelişebilir (35). β bloker tedaviye bağlı olarak (sotalol) organize pnömoni ve eozinofilik pnömoni olguları da bildirilmiştir (36,37).

Prokainamid

Supraventriküler ve ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılan prokainamid sıklıkla lupus benzeri sendroma yol açar. Ateş, artralji, rash, myozit, vaskülit, serozit ve reyno fenomeni ile seyreder. Pulmoner sistemde plörit ve diffüz parankimal akciğer hastalığına yol açar (38). Gelişen plevral efüzyonda yüksek ANA düzeyi ($\geq 1:160$) lupus hücreleri ve yüksek plevral /serum ANA oranı saptanır (39). Spontan gelişen SLE den farkı renal ve santral sinir sistemi tutulumunun olmaması ve anti çift sarmallı DNA'nın yokluğudur. Serolojik olarak, normal kompleman düzeyi ve histon H2A-H2B komplekse karşı gelişen antikörlerin saptanması ilaca bağlı SLE tanısını destekler (Şekil 3). İlaça bağlı gelişen lupus ilacın bırakılması ile haftalar içerisinde düzeler. Ağır olgularda oral kortikosteroidler semptomları azaltır.

Hidroklorotiazid

Diüretik tedavide kullanılan hidroklorotiazid akciğerde en sık pulmoner ödem ve ARDS'ye yol açar. Ateş, taşikardi, hipotansiyon, şok ve dispne gözlenir. İlacın kesilmesi ve destek tedavisi ile semptomlar geriler (40).

Amiodaron

Amiodaron ventriküler ve supraventriküler taşiaritmilerin engellenmesinde kullanılan antiaritmik bir ilaçtır. GİS'ten emilerek başlıca karaciğer, akciğer, dalak ve yağ dokusunda depolanır. Pulmoner toksisite, fotosensitivite, hiperpigmentasyon, tiroid bezi disfonksiyonu, korneal birikim, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kemik iliği supresyonu ve periferik nöropati amiodaron kullanımına bağlı gelişen yan etkilerdir (41). En önemli yan etkisi pulmoner toksisitedir. Kronik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, ARDS, soliter pulmoner nodül/kitle amiodaron kullanımına bağlı olarak gelişir. Pulmoner toksisite insidansı kesin olmamakla beraber % 5 civarındadır. Toksikite oluşum mekanizması tam olarak açıklanamasa da; direk toksik etki ve/veya indirek immünolojik mekanizmalara bağlı olduğu düşünülmektedir (42). Yüksek kümülatif doz, ≥ 400 mgr/gün kullanımı, 2 aydan uzun tedavi süresi, ileri yaş, altta yatan akciğer hastalığı, torasik veya nontorasik operasyon ve pulmoner anjiyografi sonrası kullanımı (43) amiodaron toksisitesi için risk faktörleridir.

Nonprodüktif öksürük, dispne, plöretik göğüs ağrısı, kilo kaybı, ateş, iştahsızlık başlıca semptomlardır. Semptomların ne zaman ortaya çıkacağı bilinemez, fakat çoğunlukla tedavinin 1 ila 2'inci yılında ortaya çıkar. Fizik muayenede bilateral inspiratuar raller işitilir. Amiodarona bağlı pulmoner toksisite sinsi başlangıçlı ve akut başlangıçlı iki farklı klinik tablo şeklinde gözlenir (42,44,45). Sinsi başlangıçlı tabloda radyolojik olarak interstisyel patern izlenir. Efor dispnesi, kuru öksürük, kilo kaybı ve ateş görülür (42,46). Akut başlangıçlı tabloda ise grafilerde periferik yerleşimli, yama şeklinde diffüz alveoler hastalık ortaya çıkar (42). Akut formu klinik olarak infeksiyon, akciğer ödemi ve pulmoner tromboemboli ile karışabilir (42).

Klinik tanıda aşağıdaki bulgulardan 3 ya da daha fazlası var ise pulmoner toksisite tanısı konulur (43).

- ✓ Yeni ya da kötüleşen semptomlar
- ✓ Akciğer grafisinde yeni gelişen anormal bulgular
- ✓ Alveollerde fosfolipid birikimi
- ✓ Akciğer biyopsisinde diffüz alveoler hasar, organize pnömoni, interstisyel pnömoni ya da fibrozis saptanması
- ✓ İlaç kesildikten sonra (steroid tedavisi alan ya da almayan) akciğer fonksiyonlarında düzelme

Ayrırcı tanıda pnömoni, pulmoner emboli, akciğer malignitesi ve kalp yetmezliği düşünülmelidir.

Amiodaron toksisitesi düşünülen olgularda yapılan solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern izlenir. TLC, VC ve DLCO azalır (47).

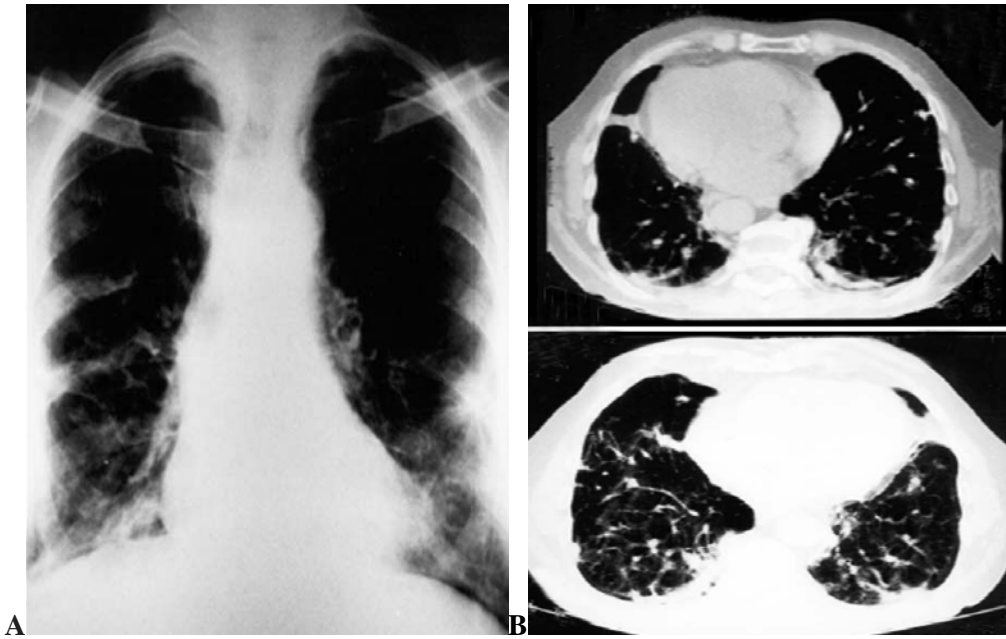
Laboratuvar da periferik kan bulguları nonspesifiktir. Beyaz küre sayısı, LDH düzeyi ve sedimentasyon artışı gözlenir (42). Tipik olmamakla beraber eozinofil artışı ve ANA pozitifliği olabilir. Kan amiodaron düzeyi genellikle normaldir ve tanıda prediktif değeri yoktur. Tip 2 pnömositlerden salınan müsin benzeri yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein olan KL-6 pulmoner toksisiteyi gösteren bir biyobelirteçdir (43). Bronkoalveoler lavaj bulguları amiodaron toksisitesinde değişkendir. İlaç toksisitesi açısından spesifik değildir. Eozinofilik, nötrofilik ya da lenfositik alveolit görülebilir. Köpüksü makrofajlar ve fosfolipid birikimi izlenebilir (43). Amiodaron kullanan

hastalarda transbronşiyal akciğer biyopsisi tanıda yararlı olabilir, nonspesifik interstisyel pnömonitis, organize pnömoni ya da diffüz alveoler hasar saptanabilir (43).

Radyoloji değişkendir. Bilateral diffüz ya da fokal retiküler veya bilateral konsolidasyon alanları görülür (Resim 3). Plevral efüzyon nadirdir. Amiodaron iyot içerdiği için bilgisayarlı toraks ve üst abdomen tomografisinde akciğer, karaciğer ve dalakta artmış tutulum izlenir (48). Ga 67 akciğer sintigrafisinde artmış tutulum amiodaron pnömonitisi için duyarlıdır. KKY ile amiodaron pnömonitisinin ayırımında yararlıdır (49,50).

Tanı diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanır. Hikaye, fizik muayene, solunum fonksiyon testleri, radyolojik incelemeler, BAL ve biyopsi sonuçlarının korelasyonu ile konulur.

Tedavide pulmoner toksisite gelişen hastalarda amiodaron tedavisi kesilmelidir. Solunumsal semptomların ağırlığına bağlı olarak sistemik glukokortikosteroid tedavisi, 40-60 mgr/gün prednizon şeklinde başlanır. 2 ila 6 ay arasında doz azaltılarak tedavi sonlandırılır. Nüks sıktır. Semptomlar tekrarlarsa kontrolü sağlayan en düşük etkili dozla tedaviye devam edilir, doz yavaş azaltılarak tedavi 12 aya tamamlanır (43). Prognoz genellikle iyi seyredir. Literatürde %5-10 oranında mortalite gözlenmiştir. ARDS gelişen olgularda ise %50 mortalite bildirilmiştir (51).



Resim 3:A-Alt zonlardadaha belirgin retiküler görünüm

B-Subplevral infiltrasyonlar ve irregüler lineer opsaiteler (Doç. Dr. Arzu Ertürk'ün izniyle kullanılmıştır)

Şekil 3-Kardiyovasküler ilaçlara bağlı gelişen pulmoner komplikasyonlar (34)

İlaç	Sendrom	Sıklık	Etki Mekanizması
Prokainamid	SLE benzeri sendrom	Hastaların % 50-90'ında ANA (+), %10-20 semptomatik; plörit, plevral efüzyon, yaygın parankimal infiltratlar	T hücre DNA metilasyonunda ilaçlara bağlı değişikliğe veya DNA ve ilaç metabolitleri etkileşimine bağlı histon H2A-H2B kompleksine karşı otoantikör
Quinidin	SLE benzeri sendrom	Nadiren plörit ve plevral efüzyon, nadir parankimal infiltratlar	T hücre DNA metilasyonunda ilaçlara bağlı değişikliğe veya DNA ve ilaç metabolitleri etkileşimine bağlı histon H2A-H2B kompleksine karşı otoantikör
Tokainid	Pnömonitis/fibrozis	İnsidansı % 0,3	Bilinmiyor
Flekainid	Pnömonitis/fibrozis	Nadiren	Bilinmiyor
Meksiletin	Pnömonitis/fibrozis	Nadiren	Bilinmiyor, teofilin metabolizmasını değiştirerek, serum teofilin düzeyinde toksik yükselme yapabilir
ACE inhibitörleri	Öksürük	ACE inhibitörü kullanan hastaların %5-15 'inde gözlenir; <i>astumlu hastalarda bronkospazmı artırdığı tartışmalıdır</i>	İrritan ve bronkokonstrüktif mediyatörlerin artması (bradikinin, substance-P), genetik yatkınlık (ACE geninde değişiklik)
	Anjiyonötik ödem	Nadiren; <i>solumun yetmezliğine yol açabilir</i>	Bilinmiyor
Sotalol	Bronkospazm	Hastaların % 2'sinde	β_2 reseptörlerini direkt bloke eder
Adenozin	Bronkospazm	Hızlı infüzyon yapılan hastaların %5-10'unda; <i>KOAH ve astumlu hastalarda aminofilin ile düzelen akut bronkospazma yol açabilir</i>	Mast hücrelerinden mediyatör salınımını indükler
β blokerler	Öksürük veya bronkospazm	Özellikle astım ve KOAH'lı hastalarda; <i>β_1 selektif ajanlar (labetolol, esmolol, pindolol) nonselektif ajanlara göre daha iyi tolere edilir</i>	Bronkodilatasyon yapan β_2 reseptörleri direkt antagonize eder
	Pulmoner fibrozis	Nadiren	Bilinmiyor
	SLE benzeri sendrom	Nadiren	Bilinmiyor
Hidralazin	SLE benzeri sendrom	Renal hastalıklar diğer ilaçlara bağlı gelişen SLE benzeri sendromlara göre daha sık gözlenir	Bilinmiyor; yavaş asetilasyon risk faktörü olabilir
Dipiridamole (yalnızca IV formu)	Bronkospazm	Stres testi sırasında infüzyon yapılan hastaların % 0,15'inde	Mast hücrelerinden mediyatör salınımını indükler
Protamin	Anafilaksi, ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm	Kullanan hastaların % 0,2'sinde	Bilinmiyor
	PHT	Hastaların % 5'inden çoğunda, orta PHT ve sistemik hipotansiyon, nadiren ciddi reaksiyon gelişir	Antiprotamin antikorları; nötrofil aktivasyonu; tromboksan A2 üretimi

KAYNAKLAR

- 1 Murphy JG, Wright RS. Heart disease in the elderly patient. In: Murphy JG ed, Mayo Clinic Cardiology Review, 2nd ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2000; 1105-1108.
- 2 Bonow RO, Carabello B, Leon AC, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Circulation 1998; 98: 1949-1984.
- 3 Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, While PD. The course of mitral stenosis without surgery: Ten and twenty-year perspectives. Ann Intern Med 1960; 52: 741-749.
- 4 Frank NR, Cugell DW, Gaensler EA, et al: Ventilatory studies in mitral stenosis. Am J Med 1953;15: 60-76.
- 5 Grossman W. Profiles in valvular heart disease. In: Baum DS, Grossman W, ed. Cardiac catheterization, angiography and intervention. 5th ed. Baltimore, Philadelphia, London: Williams &Wilkins W; 1996;735-756.
- 6 Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Task on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2008;118: 523-661.
- 7 Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al; Task force on the management valvular heart disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on management of valvular heart disease: Eur Heart J 2007;28:230-268.
- 8 Reyes VP, Raju BS, Wynne J, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. N Engl J Med 1994; 331: 961-967.
- 9 Gomez JA, Cequier A, Romero PV, et al. Partial improvement in pulmonary function after successful percutaneous balloon mitral valvotomy. Chest 2000; 117: 643-648.
- 10 Bolling SF, Bach DS. Persistent pulmonary hypertension after mitral valve surgery: does surgical procedure affect outcome ? J Heart Valve Dis 2008; 17: 1-9.
- 11 Aşlamacı S, Kapak Hastalıklarında Cerrahi Tedavi, Müderrisoğlu H, Yıldırım A, ed. Kalp Kapak Hastalıklarında Güncel Sorunlar, Form Reklam Hizmetleri, Ankara 2006; 225-266.
- 12 Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation 1968; 38(J Suppl): 61-67.
- 13 Erişkinlerdeki doğumsal kalp hastalığının tedavisi için ESC Kılavuzları (yeni versiyon 2010, Türk Kardiyol Dern Arş 2010, Suppl 4.
- 14 Görenek B, Kudaiberdieva G, Kalp Hastalıkları ve Akciğer. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, ed. Solunum Sistemi Ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. İstanbul Tıp Kitabevi, 2010; 2319-2321.
- 15 VongpatanasinW, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. Ann Intern Med 1998;128:745-755.

- 16 Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, Harries C, Goktekin O, Gibbs JS, Gatzoulis MA. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006;27: 1737-1742.
- 17 Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-1855.
- 18 Kushwaha SS; Fallon JT; Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 23;336:267-276.
- 19 Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2008 ESC Kılavuzu. Available from: URL: www.tkd.org.tr 15/08/2011
- 20 Delaunois L. M, Cardiovascular diseases: congenital, cardiogenic pulmonary oedema, mitral stenosis, chronic heart failure and myocardial infarction, *Eur Respir Mon*, 2006;34: 290–306.
- 21 Harris P, Heath D. The human pulmonary circulation. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1977; 712-717.
- 22 Boutarin J, Ritz B, Aupetit J. Diagnostic de l'hypertension artérielle pulmonaire. In: Weitzenblum E, Denolin H, eds. Hypertension artérielle pulmonaire. Paris, Masson, 1993; pp:53–66.
- 23 Wright R, Levine M, Bellamy P. Ventilatory and diffusion abnormalities in potential heart transplant recipients. *Chest* 1990; 98: 816–882.
- 24 Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-209.
- 25 Wessman DE, Stafford CM. The postcardiac injury syndrome: case report and review of the literature. *South Med J* 2006; 99: 206-207.
- 26 Khan AH. Postcardiac injury syndromes. *Clin Cardiol* 1992; 15: 67-72.
- 27 Dressler W. The post-myocardial infarction syndrome. *Arch Intern Med* 1959; 103: 28-42.
- 28 Erginel S, Kardiyak Nedenli Plevral Efüzyonlar. Gözü O, Köktürk O, ed. Plevra Hastalıkları, Toraks Kitapları sayı:4, 2003; 181-187.
- 29 Shrivastava R, Venkatesh S, Pavlovich BB, Bharadwaj J, Vaz A. Immunological analysis of pleural fluid in post-cardiac injury syndrome. *Postgrad Med J*. 2002; 78: 362-363.
- 30 Kim S, Sahn SA. Postcardiac injury syndrome. An immunologic pleural fluid analysis. *Chest* 1996; 109: 507-512.
- 31 Nielsen SL, Nielsen FE. Postcardiac injury syndrome. *Ugeskr Laeger* 1991; 153:924-926.
- 32 Benard A, Melloni B, Gosselin B, et al. Perindopril-associated pneumonitis. *Eur Respir J* 1996; 9: 1314-1316.
- 33 Shatz PL, Mesologites D, Hyun J, et al. Captopril-induced hypersensitivity lung disease an immune-complex-mediated phenomenon. *Chest* 1989; 95: 685-687.
- 34 Chan ED, King TE, Flaherty KR, et al. Pulmonary disease induced by cardiovascular drugs. Available from: URL: www.uptodate.com 29/07/2011
- 35 Record NB Jr. Acebutolol-induced pleuropulmonary lupus syndrome. *Ann Intern Med* 1981;95: 326-327.

- 36 Faller M, Quoix E, Popin E, et al. Migratory pulmonary infiltrates in a patient treated with sotalol. *Eur Respir J* 1997; 10: 2159-2162.
- 37 Camus P, Lombard JN, Perrichon M, et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in patient taking acebutolol or amiodarone. *Thorax* 1989; 44: 711-715.
- 38 Zitnik RJ. Drug induced lung disease: Antiarrhythmic agents. *J Respir Dis* 1996; 17: 254-270.
- 39 Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714-718.
- 40 Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA, Drug-induced pulmonary disease. Part 2. Noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1996; 133:488-494.
- 41 Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987;316:455-466.
- 42 Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and Pathogenesis (part 2). *Chest* 1988; 93: 1242-1246.
- 43 Chan ED, King TE, Flaherty KR, et al. Amiodarone pulmonary toxicity. Available from: URL: www.uptodate.com: 29/07/2011
- 44 Rosenow EC. Drug induced pulmonary disorders. *Dis Mon* 1994; 40: 258-263.
- 45 Kennedy JI. Clinical aspects of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 119-124.
- 46 Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, et al. Amiodarone pulmonary toxicity, *Ann Intern Med* 198; 97: 839-844.
- 47 Dean PJ, Groshart KD, Porterfield JG. Amiodarone associated pulmonary toxicity. A clinical and pathologic study of eleven cases. *Am J Clin Pathol* 1987;87: 7-13.
- 48 Kuhlman JE, Teigen C, Ren H, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 1990; 177:121-125.
- 49 Van Rooijii WJ, Vandermeer SC, Van Royen EA, et al. Pulmonary gallium-67 uptake in amiodarone pneumonitis. *J Nucl Med* 1984; 25: 211-214.
- 50 Zhu YY, Botvinick E, Dae M, et al. Gallium lung scintigraphy in amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 1988; 93: 1126-1129.
- 51 Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ. Amiodarone lung: pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol* 1987; 18: 349-354.

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI

Uzm.Dr. Hülya Bayiz

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hematolojik hastalıklar ve bu hastalıkların tedavi sürecinde akciğerler önemli hedef organ haline gelir,hastaların %40-60'ında akciğer problemleri oluşur.

Pulmoner damarlar etkilenir, pulmoner immün sistem fonksiyonları bozulur veya pulmoner parankim hasarı oluşur. Bu bölümde kan hücrelerinin hastalıklarının pulmoner sisteme etkileri gözden geçirilecektir (1).

ERİTROSİT İLE İLGİLİ BOZUKLUKLAR

Anemi

Dolaşımdaki eritrosit sayısının azalması anemi olarak tanımlanır. Kanın oksijen taşıma kapasitesi azalmasıyla kardiyopulmoner fonksiyonlar bozulur. Çok sayıda kompanzasyon mekanizması bu azalmış kapasiteyi artırmaya çalışır, hemoglobin düzeyi 7 g/dl altına indiğinde kardiyak output artar, dolum basınçları azalma eğilimine girer, sistemik ve pulmoner damar dirençleri azalır. Bu etkiler reversibledir, transfüzyon yapıldığında düzelir. Anemi ile ilgili bulgular; aneminin derecesine, gelişme hızına ve kronik kardiyopulmoner hastalığın olup olmasına göre değişir. İstirahat halinde hemoglobin konsantrasyonu 5 g/dl'ye düşene kadar dokulara oksijen taşınması sağlanır. Ağır anemilerde ve kardiyopulmoner hastalığı olanlarda anemik hipoksi oluşabilir. Pulmoner hipertansiyon; kronik hastalık veya demir eksikliği anemilerinde gözlenmez, hemolitik aneminin komplikasyonudur (2).

Polisitemi

Hematokritin kadınlarda %48, erkeklerde %52, hemoglobin konsantrasyonunun kadınlarda 16,5 g/dl, erkeklerde 18,5 g/dl üzerinde olmasıdır. Bu değerler eritrosit kitlesi kadar plazma hacmi ile de ilişkilidir. Gerçek bir polisitemi tanısında öncelikle plazma hacminin azalıp azalmadığı saptanmalıdır. Plazma hacminin kronik olarak azalmasına bağlı hematokrit yüksekliği; Gaisbock's hastalığı olarak adlandırılır, diüretik kullanımı, alkol, obezite, hipertansiyon ve renal hastalık da oluşabilir (3).

Eritrosit kitlesindeki artışa bağlı polisitemiler primer ve sekonder olarak ayrılırlar:

Primer polisitemi, JAK2 geninin kazanılmış veya herediter mutasyonuna bağlı gelişir. Bu mutasyon sonucunda progenitör eritrositlerde anomali meydana gelir. Polisitemia Vera ve nadir görülen ailesel varyantları bu gruptadır (4).

Sekonder polisitemi, dolaşımda artmış eritropoetin yapımı düzeyine bağlıdır, kronik hipoksiye fizyolojik cevap olarak eritropoetin artmıştır, bazı eritropoetin salgılayan tümörlere bağlı olarak da artabilir.

Polisitemide kan viskozitesi artmıştır, buna bağlı olarak sistemik ve pulmoner kan akımı azalır. Hastaların %33'ünde tromboembolik olay meydana gelir ve ölümlerin 1/3'ü tromboemboli nedeniyle olur. Bu olgularda tromboz, staz ve enfarkta sekonder olarak pulmoner nodüler lezyonlar tanımlanmıştır. Polisitemi Vera'nın geç döneminde ekstrameduller hematopoeze bağlı pulmoner ve plevral kitleler görülebilir.

Polisitemia Vera ve diğer myeloproliferatif hastalıklarda pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda sağkalım kısadır. Pulmoner hipertansiyon gelişimi hiperkoagulabilite, hiperviskoziteye bağlı insitu tromboz veya kronik tromboemboli ile ve endotelden salınan nitrikoksidin (NO) yıkımının artması ve Endotelin-1 gibi HIF-1 α yolunun up-regulasyonuna bağlıdır.

Polisitemia Vera'nın tedavisi; flebotomi, hidroksiüre kullanımıyla myelosupresyonun sağlanıp kadınlarda hematoksitin %42, erkeklerde %45'in altında tutulması, aspirin veya anegrelide ile antitrombotik tedaviyi içerir.

Kronik hipoksik hastalığı olanlarda oksijen tedavisi ile polisitemi azaltılır, htc'in %50 altına indirilmesi pulmoner arter basıncını (PAB) ve damar direncini azaltır, flebotomi oksijen tedavisine rağmen semptomatik polisitemisi olanlarda yapılmalıdır.

Hemoglobinopatiler

Genetik mutasyonlar sonucu oluşan ve anormal, fonksiyonel olmayan hemoglobin molekülleri veya normal hemoglobin molekül düzeyinde azalmaya yol açan hastalıklardır (7).

Orak Hücreli Anemi:β globin zincirindeki tek aminoasitin yer değiştirmesiyle karakterize bir grup hemoglobinopatidir. Hemoglobin S β globinin zincirindeki 6. aminoasit glutamik asitin yerine valin gelmesiyle oluşur. Sonuç olarak oluşan hemoglobin (alfa 2 / beta S₂) tetrameri şeklindedir ve deoksijenize olduğunda daha az çözünür. Bu hemoglobin polimerleri eritrositlerde deformasyona ve hücrenin orak şeklini almasına neden olurlar. En sık görülen formu HbSS, daha sonra HbSC ve orak hemoglobin – beta talasemidir.

Deoksijenize olan Hb S vazookluzyona neden olur. Vazookluzyon reküren ağrılı ataklara ve organlarda ciddi komplikasyonlara yol açar. Eritrosit membran yapısındaki değişiklik, endotele adherenslerinin artışı da patogenezde etkilidir(9,10). Membran hasarı nedeniyle eritrositlerin yaşam süresi kısadır, kronik hemolitik anemi mevcuttur. Hemoliz sonucu dolaşımdaki serbest hemoglobin artar,serbest hemoglobin dolaşımdaki NO'yu ortadan kaldırır , NO substratı arginini de katabolize eder. İntravasküler hemoliz sonucunda endotel disfonksiyonu, vasküler proliferasyon, oksidan ve inflamatuvar strese artış meydana gelir(11,12).

Orak hücreli anemide(OHA) akut ve kronik pulmoner komplikasyonlar meydana gelir ve erişkindeki orak hücreli anemili hastalar en önemli mortalite nedenidir. Akut

komplikasyonlarını; akut göğüs sendromu(AGS) ve astım, kronik komplikasyonlarını pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale oluşturur.

Akut komplikasyonlar; enfeksiyon, kemik iliği infaktına bağlı emboli ve yağ embolisi,mikrovaskuler oraklaşmaya bağlı insitu tromboz nedeniyle gelişir (5).

Kot ve sternumdaki infaktlar hipoventilasyona yol açabilir. Aşırı hidrasyona bağlı pulmoner ödem nedeniyle de solunum sıkıntısı gelişebilir ve bu hastalarda nedeni saptamak güçtür, birkaçı bir arada olabilir.

Akut Göğüs Sendromu

Orak hücreli anemili hastada en sık görülen pulmoner komplikasyondur. Olguların yaklaşık %50'sinde oluşur. Erişkinde ölümün en önemli nedeni, erişkin ve çocuklarda en sık hastaneye yatış nedenidir.

- Akciğerde atelektaziye bağlı olmayan, en az bir segmenti kapsayacak yeni infiltrasyonun gelişmesi
- Göğüs ağrısı
- 38,5° üzerinde ateş
- Takipne, vizing veya öksürük olması ile karakterizedir.

HbSS olan olgularda daha sıktır. 3751 olgu içeren çalışmada AGS insidansı 12,8/100 hasta yıl olarak saptanmıştır(13).

Kesin nedeni bilinmemekle birlikte atakların yarısı vazookluzif krizle ilişkilidir.Olguların çoğunda tedaviden önceki 2 hafta içinde ağrılı bir atak öyküsü vardır. Vazookluzif atakla hastaneye başvuran OHA'lı hastaların %20'sinde 3 gün içinde AGS'u gelişmiştir(14).

AGS'unun patogenezinde 3 önemli mekanizma yer alır. Pulmoner enfekt, yağ embolisi ve enfeksiyon.OHA'lı hastalarda antikor yapımı, fagositoz, opsanizasyon defektleri nedeniyle konakçı savunması azalmıştır, otosplenektomi nedeniyle enfeksiyon etkeni sıklıkla

toplum kökenli patojenlerdir ve atipik bakteri ve virüslerden oluşur. Kapsüllü bakteriler nadiren izole edilmiştir(2,7).

Pulmoner enfekt; insitu tromboz ve mikrovasküler oklüzyona bağlıdır. Hipoksi nedeniyle oraklaşan eritrositler damar endoteline tutunur, VCAM1, endotelin 1, serbest hemoglobin ve nitrik oksit metabolitleri de olayın gelişimine katkı sağlar(2,7).

Yağ embolisi; çok sayıda kemikte oluşan vazookluzyon sonucu kemik içeriği sistemik dolaşıma katılır, pulmoner dolaşımda hapsolür ve akut pulmoner hipertansiyona neden olur. Akciğerde inflamasyon ve hipoksemi ile sonuçlanır(2,7).

Kemik iliğinden serbest dolaşıma geçen yağ fosfolipaz A₂ ile serbest yağ asitlerine dönüşür, yağ asitleri direkt olarak da akciğerin hasarına yol açarlar(2,7).

AGS'unun kliniği yaşa göre değişir. Etyolojik neden de yaşla değişir, çocuklarda enfeksiyon, erişkinlerde yağ embolisi daha sık nedendir (2,7).

30 merkezin katıldığı bir araştırmada AGS'u gelişen 538 hastanın tanı anında:

Ateş %80, öksürük %62, takipne %45, göğüs ağrısı %44, nefes darlığı %41, kol ve bacak ağrısı %37, karın ağrısı %35, kot ve sternal ağrı %21, vizing%13 saptanmıştır(15).

AGS'unu diğer akut pulmoner bulgulardan ayıracak bir laboratuvar veya radyolojik bulgu yoktur(15).

1/3 olguda başlama anında akciğer filmi normal olabilir. Olguların çoğunda alt loblarda infiltrasyon gelişir, plevral efüzyon %25-35 olguda vardır. İnfiltrasyonların artışı ve hipoksemi akut solunum yetmezliği ve çoklu organ yetmezliğinin göstergesidir(15).

AGS'a sistemik inflamasyon bulguları eşlik eder; ateş 38,9°C, ortalama beyaz küre sayısı 23.000/μl'dir, hemoglobin düzeyi ani olarak düşmüştür ve LDH ve bilirubin gibi hemoliz belirleyicileri artmıştır. Trombositopeni olabilir ve genellikle 200.000/μl altındadır. AGS şiddeti

ile ilişkilidir, nörolojik komplikasyonların ve mekanik ventilasyona ihtiyaç riskinin artışına işaret eder(15).

Bronkoalveoler lavajdan (BAL) elde edilen alveoler makrofajlarda lipid depolanmasının gösterilmesiyle yağ embolisi tanısı konulabilir. Pulmoner yağ embolisi olan olgularda göğüs ağrısı ve nörolojik semptomlar daha fazla hemoglobin düzeyi ve trombosit sayısı daha azdır. Bazı hastalarda sistemik yağ embolisi sendromu gelişir. Akut multiorgan yetmezlik sendromu olarak da adlandırılır. Akut hipoksik solunum yetmezliği, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, mental durumda değişiklik, nöbet, trombositopeni ve koagulopati ile karakterizedir(2,7).

AGS'lu hastalarda ortalama hospitalizasyon 10,5 gündür. %13 olguda mekanik ventilasyon gerekir. AGS nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan olgularda prognoz ARDS'den daha iyidir. Ortalama %3 erişkinde %9 mortaliteye neden olur. En sık ölüm nedeni; emboli ve bronkopnömonidir(15).

AGS'da erken ve agresif tedavi önemlidir. Destek tedavisi ve etyolojik nedenlere yönelik tedavi uygulanır.

Antibiyotik tedavisi; makrolid veya florokinolonlar tüm olgulara başlanılmalıdır. İnfluenza mevsiminde tedaviye dirençli olgularda etken olarak metisilin dirençli staph. aureus akla gelmelidir. PaO₂ 70-100 mmHg olacak şekilde oksijen tedavisi uygulanmalıdır(2).

Kan transfüzyonu PaO₂ ve hemoglobin saturasyonunu artırır. Ancak kan transfüzyonu hastanın hematokritini ve kan viskozitesini artırıp vazookluzyonu artırabilir, Hb seviyesini 11 g/dl üzerine çıkarmamak gerekir. Alloimmunizasyona bağlı geç dönem hemolitik transfüzyon reaksiyonlarını önlemek için tüm transfüzyon yapılan kanlarda Rh, C, E ve Kell antijenleri için cross yapılmalıdır(2,16).

Orak hücre anemili hastaların 2/3'ünde artmış hava yolu reaktivitesi vardır. Bronkodilatör tedavi vizing, astım veya obstruktif hava yolu bulguları olan hastalara verilmelidir. Mekanik ventilatördeki hastalar bronkospazm açısından değerlendirilmelidir(17).

Volüm azalması oraklaşmayı artırır, hidrasyon tedavide standarttır, ancak opioidlerle beraber aşırı hidrasyon pulmoner ödeme yol açabilir, klinik değerlendirme yakından yapılmalıdır(2).

İnsentif spirometri ve analjezik tedavi atelektazileri önlemek için yapılmalıdır. Opioidler potansiyel solunumsal depresyonu önlemek için dikkatli kullanılmalıdır(2).

Tromboemboli kesinleşmedikçe antikoagulan tedavi ampirik verilmemelidir(2).

Kortikostreoidler ağrı şiddetini ve hastanede kalış süresini azaltır ancak rebound ağrı oluşabilir, bu nedenle dozu yavaş azaltan protokoller kullanılmalıdır(2).

İnhale NO potansiyel bir tedavi olarak araştırılmaktadır. Oraklaşmış hücrelerin endotele adhezyonunu önleyerek etkileyebilir. Ağır olgularda ve klinik çalışmalarda araştırılmalıdır. Henüz AGS'de kullanımı onaylanmamıştır(2).

Kronik Hastalık

Post mortem çalışmalarda orak hücreli anemili hastalarda pulmoner vasküler yatağın oblitere olduğu, düz kas hipertrofisi ve parankimal fibrozis olduğu gösterilmiştir. Kronik hastalık PAH ve korpulmonale ile ilişkili restriktif hastalıktır

Pulmoner Hipertansiyon

Orak hücreli anemi pulmoner hipertansiyonun önemli nedenlerindedir. Dünyada yaklaşık 30 milyon OHA hastası vardır ve prospektif çalışmalarda %20-30'unda PAH geliştiği gösterilmiştir(18).

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda mortalite artmıştır. Sutton ve ark. 22 ayda %40 mortalite bildirmiştir(19). Powers ve ark. kronik akciğer hastalığı ve PAH'ı olan OHA'lı olgularda ortalama 2,5 yıl sağkalım bildirmiştir(20).

Goldwin ve ark. 192 OHA'lı hastada Doppler ekokardiyografi ile indirekt olarak (trikuspid regurjitasyon jet hızı = TRV) PAP'ını ölçmüşler, 2,5-2,9 metre/sn değerinin 30-39 mmHg, >3,0 metre/sn değerinin 40-45 mmHg pulmoner arter basınca denk geldiğini saptamışlardır. 25 olguda sağ kalp kateterizasyonu ile ekokardiyografinin uyumu değerlendirilmiş ve coefficient = uyumluluk %60 olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ekokardiyografi ile PAH saptama oranı %32 olarak bulunmuş ve 30 aylık izlemde TRV >2,5 m/sn olan olgularda mortalite %17, TRV <2,5 m/sn olanlarda %2 olarak saptanmıştır((21). 2 prospektif ekokardiyografik tarama çalışmasında daha bu bulgular doğrulanmıştır(22,23).

Bahir ve ark. çalışmasında ise 403 hasta prospektif olarak dopler ekokardiyografiyle değerlendirilmiş 96 olguda TRV >2,5 m/sn saptanmış ancak sağ kalp kateterizasyonunda %75'inde PAP normal olarak saptanmıştır. PAH saptanan 24 hastanın 13'ünde de PAH sol kalp yetmezliğine bağlı bulunmuş, sadece %1.6 olguda gerçek PAH saptanmıştır ve bu araştırmacılar PAH'nun OHA'de sık olmadığını öne sürmüşlerdir(24)

Dopler Ekokardiyografiyle PAH'nın saptanması pek çok araştırmacı tarafından güvenilir kabul edilse de normal yada normale yakın PAP'ı olan hastalar yanlışlıkla PAH olarak değerlendirilebilir, tarama için yararlı bir testtir ancak tanı için tek başına yeterli değildir.

Yaş ilerledikçe PAH riski artmaktadır. Giderek artan sayıda çalışmada çocuklarda da PAH görüldüğü bildirilmektedir.

Böbrek veya kardiyovasküler komplikasyon varlığı, sistemik kan basıncı yüksekliği, hemoliz belirleyicilerinin artışı (LDH), alkalen fosfataz, transferin düşüklüğü PAH'a eşlik eden risk faktörleridir. Erkeklerde priapismus varlığı bağımsız risk faktörüdür. Vazookluzif atak sayısı PAH ilişkisi gösterilememiştir. Yüksek kardiak atıma bağlı PAH olabilir, ancak önemli yükselmelere neden olmaz. Hemolitik olmayan anemilerde de PAH görülmez.

Yapılan çalışmalarda PAH'ın hemolizle ilişkisi gösterilmiştir, OHA'de intra vasküler hemoliz artmıştır, hemolitik aneminin şiddeti PAH gelişimi için esas risk faktörüdür. Hemolizle birlikte serbest hemoglobinin açığa çıkması intrinsek vazodilatatör NO'u inaktif hale getirir(2). Hemolizle birlikte salınan argininaz da NO'ün substratı olan arginini parçalar. Bu kombine etkiyle hemoliz ve NO biyoaktivitesinin azalması, trombositlerin aktivasyonunu ve doku faktör aktivasyonunu artırır trombin oluşumuna neden olur. Redox heme ve demir reaktif oksijen moleküllerinin oluşumu artar, iskemi, reperfüzyon hasarı oluşturur, tromboz ve vasküler proliferatif yanıtı neden olur(18).

Hemolitik anemide endotelin 1'in artışına bağlı vazokonstriktif ve proliferatif yanıt ve eritrositlerin endotele adhezyonu artmıştır(18).

Dalak fonksiyonunun kaybı da, orak hücrelerin ve hasara uğramış eritrositlerin ortadan kaldırılmasını azaltarak olayın gelişimine katkıda bulunur(18).

PAH'ın kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konur. ProBNP ölçümü tanı ve risk değerlendirilmesi için kullanılır, hem PAH'ın şiddeti hem de fonksiyonel bozuklukla ilişkilidir. 160 pg/ml ve üstünde ise pozitif prediktif değeri 0,78, mortalite için Risk Ratiosu 5,01'dir(25).

6 dakika yürüme testi fonksiyonel değerlendirme için yararlı bir testtir. Kalp kateterizasyonunu ile saptanan mPAP ile ters korelasyon vardır. Bu iki test PAH'un tanısı için ilave kanıt sağlar.

OHA'lı hastaların büyük kısmında hafif restriktif akciğer hastalığı, difüzyon kapasitesinde azalma ve radyolojik olarak pulmoner fibrozis bulguları saptanabilir. 310 erişkin hastanın %90'ında solunum fonksiyonları bozukluğu saptanmıştır. Ancak bu bulgular PAH'a neden olacak derecede ağır değildir(26).

Kronik tromboemboliye bağlı PAH OHA'lı hastaların sadece %5'inde nedeni oluşturmaktadır(18).

PAH'ın tedavisi; orak hücreli anemiye yönelik tedavinin optimal yapılması, hipoksinin düzeltilmesi, PAH ilişkili kardiyopulmoner bozuklukların tedavisi (demir yüklenmesi, kronik karaciğer hastalığı, HIV, tromboembolik hastalık) ve pulmoner vazodilatatör ve antiremodeling ajanlarla primer tedaviyi içerir(7).

İntravasküler hemolizi kontrol altına almak için tedavide hidroksiüre kullanılabilir. Kreatinin düzeyi <1 mg/dl ise 15 mg/kg/gün ile tedaviye başlanır. 30 mg/kg/güne tadar çıkılabilir. Exchange transfüzyon ile HbS düzeyi %20'nin altında tutulmaya çalışılır, nokturnal veya gün boyu oksijen tedavisi verilebilir(7).

Warfarin tedavisinin idyopatik PAH'lı olgularda yararı olabilir ancak OHA'lı hastalarda hemorajik stroke riski vardır(2).

Spesifik tedavilerle ilgili uzun dönemli veriler yoktur. Prostanoidler sistemik vazodilatasyona neden olup kalp atımını artırabilir, anemik hastalarda yüksek atımlı yetmezliğe neden olabilirler. Uzun süreli intravenöz yol tromboz ve sepsis gibi komplikasyonlara neden olabilir. Endotelin 1 reseptörlerinin en önemli toksisitesi hepatosellüler hasar ve doza bağımlı olarak hemoglobin düşmesidir. Randomize klinik çalışmalarla etkinlik değerlendirmesi yapılamamıştır. Sildenafille yapılan (Walk Pha SST) randomize klinik çalışma oraklaşma krizlerinin artışı nedeniyle sonlandırılmıştır. Oral arginin ile yapılan çalışmada (0,1 g/kg PO günde 3 kez 5 gün) ortalama arter basıncında %15 düşüş sağlamıştır(2).

Talasemi: α ve β globin zincirlerindeki bir veya daha fazla yapım azalması ve yokluğuyla karakterize hastalık spektrumudur(2,7).

β talasemi β globin zincirindeki azalmış yapıdır. Relatif olarak α zincir yapımı artmıştır. Bu artmış α globinler, soluble tetramer oluşturamaz ve hücre içinde birikir, etkisiz eritropoez ve hemolitik anemiye neden olur(2,7).

Talasemi majör veya homozigot β talasemi 2β alelinin kalıtımına bağlı ağır bir bozukluğudur. Yaşamın ilk yıllarından itibaren semptomlar başlar, hastalarda ağır ve yaşam boyu süren transfüzyon gerektiren anemi, hepatosplenomegali ve kemik iliği ekspansiyonuna bağlı iskelet deformiteleri gelişir. Enfeksiyona ve iskelet kırıklarına meyillidir. β talasemi minör; β globin zincirindeki azalmaya neden olan tek gen kalıtımı vardır. Bu hastalar asemptomatiktir, hafif anemik olabilirler, diğer nedenlerle kan tahlili yapıldığında tanı konulur(2,7). β talasemi intermediate ara olgulardır, 2 talasemik varyantın birleşimidir, bu olgularda iskelet anomalileri ve hepatosplenomegali vardır, hemogloblin düzeyleri 5-10 g/dl arasındadır, enfeksiyon gibi eritropoezi bozan bir durumla karşılaştıklarında transfüzyon ihtiyacı duyarlar. Semptomları yaşamın ilk yıllarında belirgin olmayabilir. HbE hemoglobinin en sık görülen varyantıdır, genellikle asemptomatiktir, mikrositer hafif bir anemi olabilir. β talasemi ile eşlik ederse Hemogloblin E-Talasemi durum oluşur. Ve olguların yarısından talasemi majör tipi klinik tablo gelişir, diğer yarısında da intermediate tip klinik tablo gelişir(2,27).

β talasemili hastalarda restriktif, obstruktif defektler, hiperinflamasyon, anormal difüzyon ve egzersiz kapasitesinde azalma gibi pek çok fizyolojik bozukluk meydana gelir. Ancak olguların çoğunda solunum fonksiyon bozukluklarına klinik semptomlar eşlik etmez. Sık transfüzyona bağlı komplikasyonlar gelişebilir, transfüzyon yetersizliği olan hastalarda da ekstramedüller eritropoeze bağlı pulmoner kitleler ve plevral efüzyonlar nadiren oluşabilir(2,7).

Orak hücreli anemiye benzer olarak talasemide de pulmoner hipertansiyon sık bir komplikasyondur. Talasemi intermedyada %40-50, talasemi majörlü hastada %10-75 pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografik bulgusu vardır. Potansiyel komplikasyonlarına karşın iyi transfüzyon ve Fe şelatı tedavisiyle pulmoner hipertansiyon tamamen önlenebilir. Sildenafil tedavisine yanıt vardır(2,7).

Diğer Hemoglobin Bozuklukları

Hemoglobin gen mutasyonları globin zincirlerinde fonksiyonel bozukluğa ve oksijen afinitesinde değişikliğe neden olur ve dokularda oksijen sunumunu değiştirebilirler. 120'den fazla hemoglobin gen mutasyonu vardır, yüksek afiniteye neden olan hemoglobinopatiler eritrositlerle seyrederek polisitemiye ikincil gelişen semptomlara neden olur. Düşük oksijen afiniteli hastalar asemptomatiktir, bazılarında siyanoz olabilir. hemoglobinopati düşünülen hastalarda ilk basamak oksijen disosiyasyon eğrisini değerlendirilmesi ve P50 değerinin ölçülmesidir(2).

Methemoglobin oksijenin fonksiyonsuz durumudur, Hemdeki Fe okside durumdadır ve oksijen bağlayamaz, oksijen eğrisi sola kaymıştır, dokuya oksijen transferi azalmıştır. 3 mekanizma ile methemoglobinemi gelişebilir.

- Genetik mutasyon ile hemoglobin M oluşması
- Konjenital olarak methemoglobin reduktaz enziminin eksikliği
- İlaç veya toksik nedenlerle hemoglobin oksidasyonunun indüksiyonu

Konjenital olguların çoğu asemptomatiktir. Bunların primer şikayeti siyanozdur, deri ve müköz membranlar mor renklidir.

Methemoglobin 1,5 g/dl'yi aştığında bu yaklaşık olarak Hb'nin %10'nuna karşılık gelir, siyanoz klinik olarak saptanabilir. Toksik veya ilaç nedeniyle oluşan methemoglobin olgularında olayın ciddiyeti ilacın dozuna ve kişisel duyarlılığa bağlıdır. Methemoglobin %35'den fazla olduğunda baş ağrısı, halsizlik ve dispne oluşur. %80'nin üzerinde olması yaşamla bağdaşmaz. Semptomatik olgular metilen mavisi ile tedavi edilmelidir, 1-2 mg/kg

dozunda verilir. NADPH methemoglobin redüktaz enziminin kofaktörüdür. Ancak glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlara verilmemeli, hemolizi artırır.

Karbonmonoksit de oksijene göre daha yüksek afiniteyle hemoglobine bağlanır, bağlandığında oksijenin periferik dokuya transportunu ve kullanımını azaltır. CO zehirlenmesi morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Klinik bulguları nonspesifiktir, diğer hastalıklarla karıştırılabilir, viral hastalık gibi kalp damar ve nörolojik hastalıklar gelişir. Maruziyet şiddeti arttıkça hastalarda daha belirgin semptomlar meydana gelir, özellikle de oksijen bağımlı organ semptomları belirgindir (beyin, kalp gibi). En erken bulgular bunlarla ilişkilidir. Oksijen tedavisi ile doku hipoksisi geriler, CO eliminasyonu artar. Karboksi hemoglobin >%25 üzerine çıkarsa, doku iskemisi ve bilinç bulanıklığı varsa hiperbarik oksijen tedavisi uygulanır, bu tedavi ile geç dönem nörokognitif defisitler azalır(2).

Siyanür sitokromoksidaz a_3 'ün Fe^{+3} 'ünü bağlar, dokuların oksijen kullanımını engeller. Küçük miktarda siyanür Fe^{+2} 'yi bağlayabilir ve syanohemoglobin oluşur. Oksijen transportu durar ve doku hipoksisi gelişir(2).

LÖKOSİT İLE İLGİLİ HASTALIKLAR

Lösemilerde akciğer problemleri hastalığın kendisinden daha çok uygulanan tedavilerle ilişkili veya enfeksiyona sekonder gelişse de otopsi bulguları torasik lösemik tutulumun sık olduğunu göstermiştir. En sık mediastinal lenf nodu tutulumu görülür, lokal kitle veya yaygın kitle şeklinde olabilir, hiler LAP %25 oranındadır. Plevral efüzyon ve pulmoner infiltrasyon görülebilir. Plevral efüzyon genellikle tek taraflıdır ve myeloid lösemilerde siktir(28).

Lösemik hastalarda parankimal anormallikler daha çok enfeksiyon, ödem veya kanama nedeniyle gelişse de lösemik infiltrasyon da akla gelmelidir. Pulmoner infiltrasyon akut myeloid lösemilerde daha siktir, kronik lösemilerde ise lenfositik subtipde daha fazladır. Tipik radyolojik görünümü bilateral difüz retiküler nodüler paterndedir, lenfanjitik

metastaza benzer. Peribronkovasküler veya rastgele dağılmış nodüller bir araya gelip kitle benzeri yapılar, fokal hava boşluğu hastalığı ve buzlu cam opasiteleri olusturabilir(28).

Pulmoner lökositöz veya hiperlökositöz küçük pulmoner damarların blast hücreleriyle distansiyonu sonucu oluşur. Beyaz hücreler $100.000/mm^3$ 'ün üzerinde olduğunda ve blast hücrelerinin predominansında oluşur. Dispne ve hipoksiye eşlik eden bilateral retiküler tarzda septal çizgiler veya konsolidasyon vardır. Semptomatik lökositöz acildir ve beyaz küre sayısını düşürmek için çaba harcanmalıdır. Hücre sayısında azalma kemoterapi ile oluşabilir. Ağır olgularda lökoferez düşünülmelidir. Malign hücrelerdeki artmış metabolizmaya bağlı olarak arteriyel PO_2 azalmıştır ve hastalarda hipoksemi meydana gelebilir(2,28,29,30).

Yüksek lökosit sayısı ile kemoterapi uygulanan hastalarda hücre lizisine bağlı pnömopati gelişebilir; tümör lizis sendromunun bir parçasıdır. Ağır hipoksi, difüz bilateral infiltrasyon kemoterapiden 48 saat sonra başlar ve klinik-patolojik olarak ARDS'ye benzer. Agresif olarak hidrasyon yapılmalı, idrar alkalileştirilmeli ve ürik asit düzeyi düşürülmelidir(28,31).

Lösemilerde hastalığın kendisi veya tedavisi immün sistemin baskılanmasına yol açar. Pnömoniler lösemilerde ölümlerin %75'inden sorumludur. Fokal infiltrasyonların %82'si difüz infiltratların %35'i pnömöni nedeniyledir. Tanı konulması güç olabilir, infeksiyon dışı nedenlerle de ayrılmalıdır, azalmış inflamatuvar yanıt nedeniyle klinik bulgular gizlenmiştir, radyolojik bulgular spesifik değildir, etkeni saptamak için invaziv girişimler ve mikrobiyolojik incelemeler gerekebilir ancak eşlik eden trombositopeni nedeniyle yapılamayabilir. En sık etken gram negatif mikroorganizmalardır, fungal pnömoniler %30'unu oluşturur(28). Aspergillus türleri, zigomycetes veya fuserium türleri en sık izole edilen mantarlardır(32). Granülositopeni ve süresi invaziv aspergillus için önemli risk faktörüdür, üç haftadan uzun süren nötropeni majör risk faktörü olarak bulunmuştur. Ampirik antibiyotik tedavisi alanların 1/3'ünde fungal enfeksiyon gelişir. masif hemoptiziler görülebilir. prognoz kötüdür, bazı serilerde mortalite %70'e çıkabilir. Toraks bilgisayarlı tomografisi bulguları aspergillus

tanısının erken konulmasına yardımcı olur, multipl belirsiz sınırlı kitle görünümüleri izlenir, kaviteleşebilir veya kresent oluşumu gözlenebilir(28).

Mucormycosis; hem nötropenik hem de nötropenik olmayan olgularda gelişen diğer ciddi fungal enfeksiyondur. Kemik iliği nakli yapılan hastalarda taburculuk sonrası meydana gelebilir. Allojenik transplantlarda daha sıktır. En sık akciğerler (%64) ve orbito-sino fasial bölge (%24), serebral (%19) bölgeler tutulur(33).

Kronik lenfositik lösemilerde lenfosit fonksiyon bozukluğu ve hipogamaglobulinemi gelişir. %50 hastada T hücre inbalansı vardır. Bu olgularda kapsülsüz mikroorganizmalarla enfeksiyon morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir(28).

LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Hodgkin Lenfoma

Hodgkin hastalığının intratorasik tutulumu non-Hodgkin lenfomalı (NHL) olguların iki katıdır. Hastaların 2/3'ünde görülür ve çoğu lenfadenopati şeklindedir. Tutulum ileri evrelerde ve nodüler sklerozan tipte daha fazladır. Üst mediastinal, paratrakeal, anterior mediastinal lenf nodları en çok tutulur. Bilateral ve asimetriktir(34).

Intratorasik tutulum plevral ve pulmoner hastalık şeklinde olabilir.

Parankim tutulumu mediastinal / hiler lenf nodu tutulumu ile birlikte. Nodüler, retiküler veya hava bronkogramları içeren lobar/segmental konsolidasyonlar görülebilir. Lezyonlarda kavitasyon görülebilir(35-37).

Endobronşial tutulum hastaların %5'inde meydana gelir. Bronşial mukozal tutulum veya trakea ve ana bronşa ekstrensek kompresyon nedeniyle olur. Çocuklarda dıştan bası nedeniyle hava yolu obstruksiyonu gelişebilir(36).

Hastaların %30'unda plevral efüzyon gelişir. En sık neden hiler lenf bezlerinin obstruksiyonudur, Gelişen sıvı eksuda vaskülar ve seröz niteliktedir, 1/3'ünde şilotoraks

şeklindedir(35). Radyoterapinin geç komplikasyonu olarak mediastinal fibrozise bağlı lenfatik drenajın bozulmasıyla masif plevral efüzyon gelişebilir(38).

Spontan pnömotoraks 30 yaş altı hastalarda görülen nadir bir komplikasyondur(39).

Primer pulmoner Hodgkin lenfoma nadir bir durumdur. Literatürde 100'den az vaka bildirilmiştir. Kadınlarda daha sıktır. Akciğerin üst bölgeleri tutulur, soliter kitle veya multinodüler şekildedir, kavitasyon olabilir(28).

Non-Hodgkin Lenfoma

En sık intratorasik bulgu mediastinal lenf nodu büyümektedir. %30 olguda görülür. Üst mediastinal lenf nodları daha az tutulur, posterior mediastinal ve parakardiyak lenfadenopati NHL'da görülür(34,35).

Mediastinal kitle, pulmoner veya plevral kitle, göğüs duvarında kitle ya da pulmoner infiltrasyon şeklinde olabilir. Endobronşial lezyon daha az, plevral efüzyon daha sıktır ve plevra tutulumuna bağlıdır.Olguların 86%'sında sitoloji, %61'inde plevral biyopsi pozitifdir. En sık büyük hücreli lenfomada görülür(28,40).

Pulmoner tutulum 2 şekilde görülebilir; mediastinal ve/veya hiler lenf nodlarından bronşial lenfatikler yoluyla akciğere yayılım daha sık görülen durumdur. Bronş mukozası lenfatik dokusundan (BALT) kaynaklanan lenfoma ise daha nadirdir. İyi diferansiye olmuş düşük dereceli IgM tipi B lenfomalardır. Radyolojik olarak tek veya çok sayıda iyi sınırlı nodüller şeklindedir, lenfadenopati nadirdir, 6. dekatta ortaya çıkar. Sistemik bulguları olmayan hastalarda prognoz daha iyidir. 5 yıllık sağkalım %85'in üzerindedir(36).

PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARI

Amiloidoz

Değişik proteinlerin düşük molekül ağırlıklı (5-25 kD) alt birimi olan fibrillerin ekstrasellüler olarak depolanmasının genel ismidir. Bu proteinlerin büyük çoğunluğu plazma

içeriğinde bulunur. Klinikte sık görülen amiloid tipleri AL (primer) ve AA (sekonder) subtipleridir(42).

AL Amiloidoz: İmmün globulin hafif zincir fragmanlarının proteinlerinden köken alır. AL amiloidozis idyopatik olarak veya multiple myeloma ile birlikte görülebilir, nadiren non-Hodgkin lenfoma ve Walderström makroglobulinemisinde de görülür(42).

AA amiloidoz rekurren inflamasyonla karakterize tüberküloz, romatoid artrit, spondiloartropati veya inflamatuvar barsak hastalığı veya periyodik ateşli sendromlar gibi kronik hastalıklarda ortaya çıkar(42).

Klinik bulgular; depolanan amiloid tipi, doku dağılımı ve depolanan miktara bağlıdır. En sık amiloid birikim yerleri böbrekler, kalp ve karaciğerdir(42).

Amiloidoz alt solunum yollarını tek başına ya da sistemik bir sürecin bir çok organ tutulumundan biri olarak tutabilir.

Primer pulmoner amiloidoz sadece solunum sistemi ile sınırlı hastalığı ifade eder. Dolaşımda immünglobulin hafif zincirleri olmadan solunum sisteminde amiloid birikiminin kaynağının akciğerdeki B lenfositler veya plazma hücreleri olduğu düşünülmelidir. Primer pulmoner amiloidoz nadirdir. Alt solunum yolları genellikle sistemik amiloidozisin bir parçası olarak tutulur(43).

Primer amiloidozisli olguların %35-70'inde akciğerde tutulum gösterilmiştir, sekonder amiloidoziste de akciğer tutulumu nadirdir. En sık görülen anormallikler mediastinal / hiler lenfadenopatiler, trakea ve bronşlarda mukozal plaklar ya da tümöre benzeyen lezyonlar, parankimal nodüller veya yaygın alveoler septal birikimlerdir. Plevral efüzyon nadirdir. Hiler tutulum tek veya iki taraflıdır, kalsifikasyon olabilir, izole mediastinal kitle ile başvuran olgular bildirilmiştir. Trakeabronşial amiloidozda submukozal plaklar veya tümör benzeri amiloid kitleleri görülebilir, asemptomatik olabileceği gibi dispne, hemoptizi, tekrarlayan pnömoni, öksürük veya hemoptizi ile başvurabilirler. Bronkoskopide soluk, parlak yüzeyli plak ya da

endobronşial tümör şeklindedir. Amiloid nodülleri periferiktir, yavaş büyüyebilirler, tek veya multipldir. 3-15 cm büyüklükte olabilir. 1/3'ünde kavitasyon ve kalsifikasyon görülmektedir(45). Yaygın alveoler septal birikim gösteren amiloidozisin prognozu kötüdür, eş zamanlı kardiak amiloidozisle birlikte. İlerleyici solunum fonksiyon bozukluğu, giderek artan gaz alışveriş bozukluğuna bağlı hipoksemi ve solunum yetmezliği gelişir. Bu olgularda ortalama yaşam süresi 16 ay olarak bildirilmiştir(45).

Sistemik amiloidoziste değişik organlardaki birikimlerde solunum sistemini etkileyebilir. Dilin amiloid birikimi obstruktif uyku apnesine yol açabilir. Yine diafragmadaki amiloid birikimi solunum yetmezliğine yol açabilir, myokard tutulumu, kardiyomyopati ile kalp yetmezliğine ve kalpte iletim bozukluklarına neden olur. Plevral efüzyonun önemli bir nedeni bu hastalardaki kalp yetmezliğidir. Nadiren plevrada amiloid birikimine bağlı eksudatif efüzyon ortaya çıkabilir(46).

Multiple Myeloma

Multiple Myeloma (MM) plazma hücrelerinin malign tümörüdür. Yaygın iskelet destruksiyonu ve eşlik eden anemi, hiperkalsemi ve renal disfonksiyonla birlikte. Akciğer bulguları nadirdir. En sık torasik tutulum kemiklerdeki (kosta ve vertebralar) osteolitik lezyonlar ve yaygın osteoporozdur. İntramedüller veya ekstramedüller plazmasitomlar görülebilir. Plazmositomlar kemik kaynaklı, kemiği tahrip edip akciğere doğru büyüyen kitleler şeklinde görülürler. Daha nadir olarak özellikle larenks üzerinde intratorasik plazmasitomlar görülür(47). MM'lu hastalarda görülen pulmoner infiltrasyonda pulmoner enfeksiyonlar akla gelmelidir. Primer pulmoner tutulum nadirdir. Göğüs duvarındaki malign lezyonun plevraya uzanımı ile multiple myelomatöz efüzyon görülebilir. Bunlar daha sıklıkla immünglobulin A salgılayan myelomlardır. Efüzyonlarda; yüksek immünglobulin düzeyleri, elektroforezde monoklonal protein, sitoloji ve histopatolojik incelemede malign hücreler görülerek tanı konur(48).

MM'lu hastalarda hiperkalsemiye bağlı alveoler septal amiloidoz veya metastatik kalsifikasyon görülebilir(48).

Waldenström Makroglobulinemisi

Kanda IgM monoklonal gamapatisiyle birlikte kemik iliğinde lenfositik veya plazmositik infiltrasyonunun görüldüğü nadir bir bozukluktur. Plevra pulmoner tutulum relatif olarak siktir. Akciğer tutulumu gösteren 44 olgunun; %50'sinde kitle lezyonları, %70 infiltrasyon ve %43 plevral efüzyon saptanmıştır, mediastinal lenf nodu tutulumu %25 bulunmuştur. Olguların %55'inde 2 veya 3 bulgu birlikte bulunmuştur. Solunum sisteminin tutulumu tanıdan 2 ile 67 ay sonra saptanmıştır(28).

TROMBOZ VE PIHTILAşMA BOZUKLUKLARI

Hereditör Trombofili

En sık görülen hereditör trombofili Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonuna bağlıdır. Olguların %50-60'ını oluşturur. Diğerlerinde protein C, S ve antitrombin proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardır. Disfibrinogenezi hiperkoagulabilitenin nadir nedenidir. Bu bozuklukları olan hastalar rekuren tromboembolili 50 yaş altı hastalardır. Kalıtsal trombofili için değerlendirilmesi gereken olgular; tekrarlayan tromboz öyküsü olan, beklenmedik bir alanda trombozu olan ve birinci derece yakınlarında genç yaşta trombozu olan veya gebelikte trombotik olayları olan 50 yaş altı olgulardır. Epidemiyolojik alışmalar 1. tromboz atağı sonrasında trombofilik çalışmanın klinik yararı olmadığını göstermiştir. Trombofilik bozukluğun varlığı tromboembolik olayın akut tedavisini etkilemez ancak tedavi süresi üzerinde etkilidir. Antitrombin III, Protein C ve S eksikliği olanlar sürekli antikoagulan tedavi açısından değerlendirilmelidir. Faktör V Leiden heterozigot olanlar veya proteinaz gen mutasyonları olanların sürekli antikoagulana gereksinimleri yoktur ancak tedavi uzatılması rekurens riskini azaltır(2).

Koagulopatiler ve Trombosit Bozuklukları

Spontan pulmoner hemoraji koagülasyon bozukluklarının sık görülen komplikasyonu değildir. Daha önce pulmoner lezyonu olanlarda veya fiziksel veya işlevsel travması olanlarda meydana gelir. Hemofilisi olan olgularda pulmoner hemoraji, hemamediasten, trakeal veya plevral hematomlar bildirilmiştir. Fibrozis, plevral kalınlaşma, pulmoner damar anomalisi, hiperinflasyon ve pulmoner hipertansiyon hemofilili olgularda bildirilmiştir(2).

Transfüzyon İlişkili Akciğer Hasarı

Kan ürünlerinin transfüzyonu akut akciğer hasarına yol açıp akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olabilir. daha çok plazma içeren kan ürünleri; tam kan, taze donmuş plazma, trombosit ve eritrosit süspansiyonu verilmesini takiben gelişir. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte 1/5000 kan transfüzyonunda olduğu tahmin edilmektedir. Tüm yaş ve cinsiyette oluşabilir. Hematolojik maligniteler, kardiyovasküler hastalığı olanlarda risk daha fazladır. Yeni geçirilmiş cerrahi operasyon, masif transfüzyon, sitokin tedavisi, sepsis, trombositopeni varlığı transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (TİAH) için risk faktörleridir(2).

TİAH için 3 mekanizma öne sürülmektedir.

1. Antigranülosit antikoları: Vericideki antikolar alıcının granülositlerindeki antijenlerle etkileşip pulmoner damar yatağındaki inflamatuvar yanıtı başlatır.
2. Granülosit tetiklenmesi: Transfüzyondaki lipid ve sitokin gibi biyolojik aktif maddeler pulmoner damar yatağındaki granülositleri aktive edip, damar permeabilitesinde artışa neden olmaktadır.
3. İki olay hipotezi: Yukarıdaki 2 hipotezin birleşimidir. Transfüzyondaki aktif maddeler veya hastanın altta yatan klinik durumu nedeniyle granülositler tetiklenir, transfüzyondaki antikolar hiperaktif granülositleri direkt veya indirekt olarak monosit aktivasyonu yoluyla aktive ederler(49).

Antilökosit antikolarının TİAH ile ilişkisi bu antikoların donör ve alıcıların serumlarında saptanmasıyla desteklenmiştir. Laboratuvar hayvanlarında antilökosit antikolar

TİAH benzeri hasar oluşturmuştur. Özellikle de multipar kadınlardan alınan kanlarda antilökosit antikorlar daha fazla bulunmaktadır ve hamilelikteki fetal antijenlere bağlanmıştır.

Antikorlar pulmoner mikrodolaşımdaki granüositlere bağlanarak, hücre yüzeyinde antikora bağlı kompleman aktivasyonunu başlatır, granüositlerden proteolitik enzimler salınır, endotel bütünlüğü bozulur, permabilite artar, ödem oluşur. Bir hastanın postmortem incelemesinde pulmoner kapillerde granüosit birikimi, hava boşluklarında proteinöz materyal birikimi gösterilmiştir. Oluşan değişiklikler endotel hasarını düşündürmektedir. Destekleyen bulgulara rağmen TİAH için antilökosit varlığının yeterli veya gerekli olduğu belirsizdir. Çünkü antikorların kökeni (verici veya alıcıda olması) ile TİAH solumsal semptomların şiddeti arasında korelasyon yoktur. Dahası antilökosit antikor içeriği yüksek kan ürünlerinden transfüzyonunda TİAH görülme oranının düşük olması karışıklık yaratmaktadır. Bu bulgular alıcı/verici risk faktörlerinin de antilökosit antikor varlığı kadar gelişen reaksiyonda önemli olduğunu düşündürmektedir; ve çift vuruş hipotezi öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre;

1. Nötrofil ve endotel hücrelerini aktive edici bir başlangıç stimulusu vardır. Bu stimulus adhezyon moleküllerinin (Beta-2 İntegrin, ICAM-1, selectin gibi) eksprese edilmesine neden olur. Sonuç olarak nötrofiller pulmoner endotele tutunur.
2. Bu olayı takiben ikinci bir stimulus örneğin antilökosit antikor transfüzyonu ile endotele tutunan nötrofiller aktive olur ve mediatörler salınır, endotel hasarı oluşur ve kapiller geçirgenliği artar(49).

TİAH kan ürünlerinin transfüzyonunu takiben 2 saat içinde başlar 6 saate kadar gecikebileceği gibi dakikalar içinde başlayan olgular bildirilmiştir.

Ateş, taşikardi, takipne TİAH'nun sık görülen bulgularındandır, hipotansiyon olabilir. entübasyon gereken olgularda, peak hava yolu basınçları artmıştır ve köpüklü pembe sekresyonun olması pulmoner ödemin göstergesidir.

Akciğer grafisinde; bilateral yama tarzında infiltrasyonlar, normal kardiak silüet görülür, efüzyon yoktur, ARDS ile uyumlu görünüm vardır. Lökoaglutinasyon ve lenfatoksik antikorların varlığı TİAH destekler ancak tüm hastalarda saptanmaz, olguların %70'ine mekanik ventilasyon desteği gerekir. Rezonans 48 saat içinde meydana gelir, akciğer grafisi 4 gün içinde normale döner, mortalite %5'dir. TİAH hastalarına ARDS gibi yaklaşılmalıdır, tedavisi destek tedavisidir, TİAH gelişen hastaların bu donörden kan ürünü almamalıdır. Ancak başka donörlerden alınan kan ürünlerinde artmış risk söz konusu değildir(2,49).

KAYNAKLAR

1. Poletti V, Castabel V, Semenzato G. Pulmonary complications in patients with hematological disorders: pathobiological bases and practical approach. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26 (5): 439-444.
2. Machado R, Gladwin M.T. Pulmonary complications of hematologic disease. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th Ed. Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA. Philadelphia, Saunders Company 2010;1999-2021
3. Yousef MK, Bakewell WE Jr. The Gaisback Syndrome. *JAMA* 1972; 220: 864.
4. James C, Ugo V, Le Couedle JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144-1148.
5. Nond S, Orfel E. Pulmonary hypertension in polycythemia vera. *Am J Hematol* 1994; 47: 242-244.
6. Bushmev VI, Miasnikova GY, Serguevo AI, et al. Endothelin 1, vascular endothelial growth factor and systolic pulmonary artery pressure in patients with polycythemia. *Haematologica* 2006; 91: 744-749.
7. Bekla W, Macheda RF. Pulmonary complications of hemoglobinopathies. *Chest* 2010; 138(4): 973-983.

8. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 762-769.
9. Kael DK, Hebbel RP. Hypoxia/ reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J Clin Invest* 2000; 106: 411-420.
10. Ergul S, Brunson CY, Hutchinson J, et al. Vasoactive factors in sickle cell disease in vitro evidence for endothelin 1 mediated vasoconstriction. *Am J Hematol* 2004; 76: 245.
11. Rother RP, Bell I, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: A novel mechanisms of human disease. *JAMA* 2005; 293: 1653-1662.
12. Reter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, et al. Cell free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle cell disease. *Nat Med* 2002; 88: 1383-1389.
13. Platt OS, Brombilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in the sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 336: 1639-1644.
14. Castro O, Brambilla OJ, Tharington B, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease. Clinical presentation and cause. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1997; 89: 1787-1792.
15. Vichinsky EP, Neumayr LD, Eales AN, et al. National Acute Chest Syndrome Study Group. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342(25): 1855-1865.
16. Wohl S, Quirolo KC. Current issues in blood transfusion for sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr* 2009 Feb; 21(1): 15-21.
17. Field JJ, De Baun MR. Asthma and sickle cell disease: two distinct diseases or part of the same process. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;45-53
18. Macheda RF, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in hemolytic disorders. *Chest* 2010; 137(6) Suppl: 30S-38S.
19. Sutton LL, Castro O, Cross DJ, Spencer JE, Levis JF. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Cardiol* 1994; 74(6): 626-628.

20. Powers D, Weidman JA, Odom-Meryan T, Niland SC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67(1): 66-76.
21. Gladwin MT, Sachev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl Med* 2004; 350(9): 886-895.
22. Atago KI, More CG, Jones S, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol* 2006; 134(1): 109-115.
23. De Castro LM, Jonassaint JC, Graham FL, Ashley-Koch A, Telen MJ. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: Clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. *Am J Haematol* 2008; 83(1): 19-25.
24. Bunn FH, Nathan DG, Dover GJ, et al. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood* 2010; 116(5): 687-692.
25. Macheda RF, Anthi A, Steinberg MH, et al. MSH investigators N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA* 2006; 296(3): 310-318.
26. Kling ES, Wyszynski DF, Nolan VG, et al. Abnormal pulmonary functions in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1264-1269.
27. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Insights onto the pathophysiology and clinical complications of thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 2009; 33 Suppl 1: S145-159.
28. Prakasah BJU, King ET. Hematologic Disease Chapter 57 in *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*, 7th Edition. 2004: 1175-1199.
29. Myers TJ, Cole SR, Klotsky AU, Hild DH. Respiratory failure due to pulmonary leukostasis following chemotherapy of acute non lymphocytic leukemia. *Cancer* 1983; 51: 1808-1813.
30. Fox MJ, Brody JS, Weintraub LR. Leukosit Larceny: a cause of spurious hypoxemia. *Am J Med* 1979; 67: 742-746.

31. Pombret H, Hunault M, Faucher C, et al. Acute lysis pneumopathy after chemotherapy for acute myelomonocytic leukemia with abnormal marrow eosinophils. *Cancer* 1992; 69: 1356-1361.
32. Girmanie C, Martino P. Pulmonary infections complicating hematological disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2005 Oct; 26(5): 445-457.
33. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004 Feb; 89(2): 207-214.
34. North LB, Libshitz HI, Larigan JG. Thoracic Lymphoma. *Radiol Clin NA* 1990; 28: 745-761.
35. Berkman N, Breuer R. Pulmonary involvement in lymphoma. *Respir Med* 1993; 87: 85-92.
36. Au V, Lewing AN. Radiographic manifestations of lymphoma in the thorax. *AJR* 1997; 168: 93-98.
37. Tredaniel J, Peillo I, Ferme C, et al. Endobronchial presentation of Hodgkin's disease a report of nine cases and a review of literature. *Eur Respir J* 1994; 7: 1852-1858.
38. Rodriguez-Garcia JL, Fraille G, Moreno MA, et al. Recurrent massive pleural effusion as a late complication of radiotherapy in Hodgkin's disease. *Chest* 1991; 100: 1165-1166.
39. Yellin A, Banfield JR. Pneumothorax associated with lymphoma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 590-592.
40. Mason AC, White CS. CT appearance of endobronchial non-Hodgkin lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 559-561.
41. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lenneit K. Primary lymphomas of lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990; 16: 519-531.
42. Garevic PD. An overview of amyloidosis. In: Kyle RA ed. *Up to date* 2011.
43. Mutluay Nİ, Bektaş B. Pulmoner Amiloidoz In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B. eds. *Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları*, 1. Baskı, Ankara 2004: 397-405.

44. Thompson PJ, Citron KM. Amyloid and the lower respiratory tract. *Thorax* 1983; 38: 84-87.
45. Howard ME, Ireton J, Daniel SF, et al. Pulmonary presentations of amyloidosis. *Respirology* 2001; 6: 61-64.
46. Smith RR, Hutchins GM, Moore GW, et al. Type and distribution of pulmonary paranchymal and vascular amyloid correlation with cardioamyloid. *Am J Med* 1979; 66: 96-104.
47. Koss MN, Hochholzer L, Mason CA, et al. Pulmonary plasmacytomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Ann Dig Pathol* 1998; 2: 1-11.
48. Rodriguez KN, Pereiro A, Martinez JC, Conde J, Pujol E. Pleural effusion in multiple myeloma. *Chest* 1994; 1994; 105: 622-624.
49. Molpein SD, Taichmann DB, Flescher JH. Transfusion-related acute lung injury (pulmonary leukoagglutinin reactions). In: Silvergleid AJ, Manaker's ed. *Up to date* 2011.

ENDOKRİN HASTALIKLARIN AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI

Uzm. Dr. Nilgün YILMAZ DEMİRCİ
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM) terimi hiperglisemi ile karakterize çeşitli anormal karbonhidrat metabolizması hastalıklarını tarifler. DM' nin göz, böbrek, sinir sistemi, gastrointestinal, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ve bunların fizyopatolojisi oldukça iyi aydınlatılmıştır. DM' nin solunum sistemi üzerine olan etkileri hakkında bilinenler sınırlı olsa da akciğerler de DM' nin hedef organlarından biridir. DM' nin solunum sistemi üzerine çeşitli etkileri vardır (Tablo 1) (1).

Tablo 1. Diabetes mellitus'un akciğer komplikasyonları (1).

Akciğer fonksiyon anormallikleri (tipik olarak minör azalma)

- ↓ Vital kapasite
- ↓ Total akciğer kapasitesi
- ↓ Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi
- ↓ Karbon monoksit transfer faktörü
- ↓ Maksimal oksijen alımı
- ↓ İspiratuar kas uzunluğu

Sol ventrikül disfonksiyonu

Plevral effüzyon

Obstrüktif uyku apne

İnfeksiyonlar

- Toplumsal kökenli pnömoni
- Legionella pnömonisi
- Aspirasyon pnömonisi
- Mukormikoz infeksiyonu
- Tüberküloz

Tablodaki fonksiyonel anormallikler hedef organdaki nonenzimatik protein glikolizasyon ve mikroanjiyopatik değişikliklere bağlı erken yaşlanma ile ilişkilidir. DM' de (Kistik fibrozis yokluğunda) solunum fonksiyon testlerinde ılımlı bir düşme olur, ancak klinik olarak aşikar kayba neden olmaz. Kistik fibrozis(KF) ilişkili DM' de FEV1 ve FVC DM' si olmayan KF'li olgulara göre büyük oranda azalmıştır ve hava yolunda psödomonas kolonizasyonu sıktır. Obezite, Tip 2 DM ve obstrüktif uyku apne gelişimi için risk faktörüdür. Tip 2 DM' si olan olgularda obstrüktif uyku apne sıklığı % 23-36'dır. Ayrıca obstrüktif uyku apne uyku esnasında sempatik outputu artırarak insülin rezistansına neden olur (1).

DM'de sık görülen otonomik nöropatinin etkileri; öksürük refleksinde azalma, uykuda solunumun bozulması, aspirasyon riskinde artma ve inspiratuar yükün algılanmasında azalmadır. Ayrıca istirahat halindeki vagal tonusun azalmasına bağlı antikolinergik ilaçlara bronkodilatör yanıt yoktur. (2).

Diabetik anne bebeğinde neonatal solunum sıkıntısı riski yüksektir. DM' si olan olgularda idiyopatik pulmoner fibroz gelişim riski yüksektir (1). Özellikle diyabetik ketoasidozda pulmoner infeksiyon olmaksızın gelişen ARDS vakası da bildirilmiştir (3).

DM'deki diğer bir sık görülen bulgu mikroanjiyopatidir. Alveolo-kapiller ağ tüm kardiyak debiden

gelen kanı aldığı ve vücuttaki en büyük mikrovasküler yapıyı oluşturduğundan sistemik mikroanjiyopatiye de sıklıkla maruz kalır. Bununla birlikte, alveolo-kapiller ağın rezervi çok zengin olduğundan, akciğer tutulumu retina ve böbrek gibi daha küçük damar ağına sahip organlardan daha geç dönemde semptomlara neden olmaktadır (4). Diyabetik hastaların alveoler epitelyal membran ile kapiller bazal membranların kalınlığı artmasına bağlı DLCO azalabilmektedir (5).

DM' de izlenen en sık ve ciddi solunumsal komplikasyon infeksiyondur. Nötrofillerin kemotaksis, fagositoz ve bakterisidal aktivitelerinin bozulması stafilokok ve gram negatif bakteri infeksiyonlarına, monositlerin fagositik aktivitelerinin azalması ise fungal infeksiyonlara, özellikle de mukormikoz infeksiyonlarına eğilimi artırmaktadır. Ayrıca renal yetmezlik, gastrointestinal motilite bozuklukları, dehidratasyon, malnutrisyon gibi sistemik bozukluklar da pulmoner infeksiyonların oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Özellikle *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Mucor* türleri ve çeşitli gram negatif bakteriler infeksiyonlara yol açmaktadır. *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella* türleri, gram negatif organizmalar ve influenza virusunun yol açtığı infeksiyonlar normalden daha yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Diyabetik kişilerde karşılaşılan infeksiyonların mortalite ve morbidite oranı diyabetik olmayanlardan daha yüksek olduğundan pnömokok aşısı tüm DM' li hastalara önerilmelidir. Mevsimsel influenza salgınlarında bakteriyel pnömoni riski arttığından influenza aşısı da önerilmelidir (1).

Diyabetik hastalardaki tüberküloz insidansı, diyabetik olmayanlara göre 2 ila 4 kat daha fazladır. Diyabetik kişilerde diyabetik olmayanlardan farklı olarak atipik yerleşim üst loblar dışındaki akciğer parankimi tutulumu ve kaviter hastalık daha fazla izlenmektedir. İntradermal cilt testlerine yanıt yetersizdir. Mikrovasküler dolaşımın ve dolayısıyla doku perfüzyonunun yetersiz olması nedeni ile infeksiyona yanıtın azaldığı bilinmektedir. Tip 1 DM' li hastalarda daha çok akut başlangıçlı ve belirgin klinik semptomlu bir tüberküloz görülürken, Tip 2 DM' li hastalarda genellikle asemptomatik veya yavaş seyirli bir tüberküloz infeksiyonu ile karşılaşılır. DM' li hastalardaki tüberküloz mortalitesi de daha yüksektir. Diyabetik hastalarda tedavi sonrası relaps diyabetik olmayanlara göre daha fazladır. Kan şekeri kontrolü iyi olmayan hastalarda bu durum daha sıktır (2).

TİROİD HASTALIKLARI

Tiroid bezi öne doğru genişleyebilmesi, sadece cilt ve ince kas tabakası ve bağ dokusu ile çevrili olması özelliği ile çok büyük guatrlar dahi trakeada bası oluşturmayabilir. Bası oluşturan guatr üst havayolu ostrüksiyonuna yol açabilir. Rekürren laringeal sinir irritasyonu veya basısı ile vokal kord paralizisine neden olabilir. Guatr substernal yerleşim gösterdiğinde anterosüperior mediastinal kitle şeklinde görülür. Supin pozisyonda hava akımını sınırlayabilir. Cerrahi rezeksiyon ile bası semptomları rahatlar (6).

Hipertiroidi

Hipertiroidili olgular istirahat ve egzersiz dispnesinden yakınır. Hipertiroidide vital kapasite ve solunum kas gücü azalabilir, istirahat dakika ventilasyonu artabilir ve bu durum egzersiz ile

yoğunlaşır (1). Hipertiroidi inspiratuar ve ekspiratuar kaslarda miyopati ve buna bağlı solunum yetmezliğine yol açabilir. Geçici kas zayıflığına neden olan miyopati geri dönüşümlüdür. Tiroid fonksiyonlarının normale gelmesi ile düzelebilmektedir.

Hipertiroidi astımlı olgularda havayolu inflamasyonunu arttırıp klinik durumda bozulmaya yol açabilir (7). Hipertiroidide özellikle de Graves Hastalığında tedavi ile düzelen pulmoner hipertansiyon görülebilir. Bu durum genel otoimmün duruma bağlı olabilir. Tiroid hormonları, pulmoner damarları doğrudan etkileyerek vazodilatör / vazokonstriktör dengesinde değişikliklere, surfaktan yapımı ve işlev azalmasına ya da sempatoadrenalin sistemin aşırı kardiyovasküler stimülasyonuna yol açarak pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olabilir (1).

Hipotiroidi

Tiroid hormonları akciğerlerin büyüme ve gelişmesinde ve surfaktan sisteminin gelişiminde önemli rol oynar. Hipotiroidide egzersiz dispnesi, alveolar hipoventilasyon, solunum yetmezliği, santral veya obstrüktif uyku apnesi ve plevral effüzyon görülebilir. Akciğer volümlerinde tedaviye yanıt veren hafif bir düşüş olabilir. Hipotiroidiye bağlı plevral effüzyon non inflamatuar, seröz veya seröanjinoz, transüda veya eksüda, tek veya çift taraflı olabilir. Kapillerden dışarıya sıvı veya protein kaçışına bağlı olabilir (1).

HİPOFİZ BEZİ BOZUKLUKLARI

Büyüme hormonunun akciğer yapısı üzerinde önemli etkisi vardır. Büyüme hormonunun arttığı akromegali olgularında makroglossi, nazal polip, orofarengal havayolu darlığı, vokal kord restriksiyonu ve ödemi gelişebilir. Akciğer volümlerindeki artış alveol sayısındaki artış ile ilişkili olabilir (1). Olguların yaklaşık %80'inde önemli ölüm nedeni olan "uyku apne sendromu" görülmektedir. Uyku apnesi santral (solunum hareketlerinin durması yoluyla) veya obstrüktif (üst solunum yollarının daralması yoluyla) tipte olabilir. Obstrüktif tip daha sıktır (8). Vertebral ve kostal morfolojideki bu değişikliklere ilaveten interstisyel doku hipertrofisine bağlı gelişen total akciğer kapasitesinde artış ventilasyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Akromegalinin etkin tedavi edilmesi ile uykudaki solunum bozuklukları belirgin olarak düzelmekte, anaerobik eşikteki iş yükü ile oksijen tüketimi artmaktadır. Büyüme hormonunun eksikliği olan hipopitüitarizmde akciğer volümlerinde azalma olabilir (TLC normalin %75'idir) (2).

ADRENAL BEZ BOZUKLUKLARI

Küçük hücreli akciğer kanserinde paraneoplastik olarak salınması gibi ektopik adrenokortikotrofik hormon salınımı kortizol salınımını artırabilir. Hiperkortizolemi mukokutanöz fungal infeksiyonlara ve oportunistik pulmoner enfeksiyonlara predispozandır. Pulmoner enfeksiyona en sık *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Pneumocystis*, and *Mycobacterium tuberculosis* neden olur. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi sabah kortizol seviyesi en yüksek olgularda çıkar(1).

Adrenal yetmezlik primer (Addison Hastalığı) veya sekonder olabilir. Az gelişmiş ülkelerde addison hastalığının hala en sık nedeni tüberkülozdur (1).

PARATİROİD BEZİ BOZUKLUKLARI

Solunum sistemi üzerindeki direkt etkisi tanımlanmamıştır. Paratiroid bezi bozuklukları, kas disfonksiyonu yoluyla hafif tipte restriktif akciğer hastalığına yol açabilir (2). Hiperparatiroidi, tipik olarak son dönem böbrek yetmezliğinde olan sekonder hiperparatiroidi ve hiperkalsemi akciğerlerin diffüz metastatik kalsifikasyonuna yol açabilir. Metastatik kalsifik nodüller ağırlıklı olarak alveolar septalarda görülür. Histolojik olarak çeşitli derecelerde fibrozis ve septal kalınlaşma görülür. Radyolojik olarak bazen görülebilir ve nadiren semptomlara yol açar(1).

OBEZİTE

Obezite(BMI \geq 30 kg/m²) dünyadaki en yaygın metabolik hastalık olup prevalansı her geçen gün artmaktadır. Obezitede artmış kanser, kardiyovasküler, endokrin ve romatolojik hastalık riski iyi tanımlanmış olsa da obezitenin solunumsal etkileri uyku ile ilişkili bozukluklar hariç çok iyi bilinmemektedir. Obezitenin çeşitli solunumsal fizyolojik etkileri vardır(Tablo 2, 3) (9, 10)

Tablo 2. Obezitede istirahat solunum fizyolojisi (9).

Fizyolojik parametre	Obezite etkisi
Solunum kompliyansı	Azalmış
Solunum gücü	Azalmış
İstirahatte solunum iş yükü	Artmış
Vital kapasite	Normal veya artmış
FEV 1	Normal veya artmış
FEV 1/FVC	Normal ,artmış veya azalmış
Düşük AC volümlerinde maksimal ekspiratuar akım oranı	Azalmış
FEV 1 ve FVC' nin longitudinal kaybı	Artmış
Ekspiratuar rezerv volüm	Azalmış
Fonksiyonel rezidüel kapasite	Genellikle azalmış
Rezidüel volüm	Normal
İnspiratuar kapasite	Normal veya artmış
Total akciğer kapasitesi	Normal veya hafif azalmış
Hava yolu rezistansı	Artmış
Spesifik hava yolu iletkenliği	Normal
Diffüzyon kapasitesi	Değişken
Alveoloarteriyel oksijen gradienti	Artmış
Hava yolu metakolin duyarlılığı	Sıklıkla artmış

Tablo 3. Obezitede egzersiz solunum fizyolojisi (10).

Fizyolojik parametre	Obezitenin etkisi
VO2 pik	Azalmış
VO2 iş oranı ilişkisi	Üst sınıra çıkmış
Anaerobik eşik	Normal
Pik kalp hızı	Normal
Pik oksijen saturasyonu	Normal
Solunum rezervi	Normal veya azalmış
Anaerobik eşikte CO2 için solunum dengesi	Normal
Ölü boşluk/ tidal volüm oranı	Normal
PaO2	Normal veya artabilir
Alveolo arteriyel oksijen gradienti	Azabilir

Obez olgularda subkutan ve periluminal yağ dokusu artışı ile farinks daralır. Bu durum ayrıca hava yolu kompliyansını etkiler ve hava yolu kollapsına yol açar. Obezite uyku apne gelişimi için sadece risk faktörü olmayıp uyku apne sendromunun sonucudur (11).

Obezite de çeşitli hemostaz anormallikleri görülür. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve fibrinolitik aktivite değişiklikleri venöz tromboemboli riskini artırır (12).

Obezite yapısal ve hemodinamik değişikliklere yol açarak kalp yetmezliğine neden olabilir (13, 14). Ayrıca uyku apne sendromlu obez olgularda tekrarlayan kronik üst hava yolu kollapsı ve oksijen desaturasyonu hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyona ve dolayısıyla pulmoner hipertansiyona yol açar (15).

Obez erişkin ve çocuklarda astım insidansı artmıştır (16). Obezitede görülen restriksiyon hava yolu aşırı duyarlılığına neden olabilir. Obez olgularda sistemik inflamatuvar medyatörlerin salınımı artmıştır. Adipozit dokudan üretilen proinflamatuvar ajan leptin tümör nekroz faktör alfa, interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yağ dokusundan salınımını artırarak hava yolu inflamasyonuna yol açar (17).

Obezitenin en iyi tedavisi kilo vermek olup obezitenin neden olduğu solunum sistemi fizyolojik sonuçları geri döner.

KAYNAKLAR

1. Zimmerman L. Pulmonary complications of endocrine diseases. In: Mason RC, Broaddus VC, Martin TR, King Jr TE, Schraufnagel DE, Murray JF, Nadel JA: eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Fifth Edition. Philadelphia: Saunders, 2010, pp 2022-2031.
2. Fındık S. Endokrin hastalıklar ve akciğer. In; Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A.; eds. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 1 Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010, pp 2387-2397.
3. Russel J, Follansbee S, Matthay MA. Adult respiratory distress syndrome complicating diabetic ketoacidosis. West J Med 1981; 135: 148-150.
4. Hsia CC, Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. Am J Med 2005; 118: 205-211.
5. Fuso L, Cotroneo P, Basso S, et al. Postural variations of pulmonary difusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. Chest 1996; 110: 1009-1013.
6. Meysman M, Noppen M, Vincken W: Effect of posture on the flow-volume loop in two patients with euthyroid goiter. Chest 1996; 110:1615–1618.

7. Yamada T, Sato A, Komiya I, et al: An elevation of serum immunoglobulin E provides a new aspect of hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2775–2778.
8. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G: Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102–153.
9. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin Chest Med* 2009 Sep;30(3):445-454.
10. Zavala DC, Printen KJ. Basal and exercise tests on morbidly obese patients before and gastric bypass. *Surgery* 1984; 95(2):221-229.
11. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996; 19 (2): 104-115.
12. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(1): 1-6.
13. Contaldo F, Pasanisi F, Finelli C, et al. Obesity, heart failure and sudden death. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12(4): 190-197.
14. Alexander J. Obesity and coronary heart disease. *Am J Med Sci* 2001; 321(4): 215-224.
15. Presberg K, Dinçer H. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9(2): 131-138.
16. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 323-329.
17. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of wight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomised trial. *JAMA* 2003; 289 (14): 1799-1804.

SİNDİRİM SİSTEMİ HASTALIKLARININ AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI

Doç Dr Yurdanur Erdoğan

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GASTRÖZEFAGİAL ve GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR

Gastroözefagial reflü

Mide asit içeriğinin özefagusa doğru geri kaçması sonucu gelişen semptomlar ve/veya komplikasyonlar gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH) olarak tanımlanır. Sık rastlanan bir sorundur. Özefagial ve ekstraözefagial sendromlar olarak iki alt gruba ayrılır (1). Özefagial sendromda, hafif retrosternal yanmadan, angina ve miyokard infarktüsü ağrısından ayırt edilemeyen ağrıya kadar değişen, substernal akut baskı tarzında göğüs ağrısı atakları görülür. Mide asit sıvısı özefagus alt ucunda ülserasyon, ödem, kanama ve strüktür ile karakterize bir özefajit gelişimine neden olur (Barrett's özefagus) . Ekstraözefagial sendromlar arasında kronik öksürük, kronik larenjit ve tedavisi güç astım en sık görülenidir (2). Daha az sıklıkla bronşit, bronşektazi, tekrarlayan pnömoniler, akciğer fibrozisi ve KOAH görülür (3,4). Gastroözefagial reflü (GÖR) ile ilgili semptomlar kimi zaman silik olabilir ve tanı gecikmesi sonucu tedavisi güç kronik öksürük, bronşiperreaktivitesi ve astım gelişebilir. Bu nedenle GÖR semptomları olmasa da kronik öksürük ve kontrol altına alınamayan astımlılarda GÖR araştırılmalıdır.

Patogenez: Gastroözefagial reflü ile ilişkili solunum anomalilerinin patogenezinde değişik mekanizmalar vardır. Bazal alt özefagus tonusunun azalması, özefagus motilite ve kleransının bozulması tekrarlayan aspirasyon pnömonisine, bronşektaziye ve akciğer infiltrasyonlarına yol açar. Diğer bir mekanizma proksimal özefagustan mide içeriğinin mikroaspirasyonudur. Seste kabalaşma, kronik öksürük, kontrolü güç astım ve hava yolu direncinin artmasına neden olur (5). Son mekanizma ise distal özefagus ve trakeabronşiyal ağaç arasındaki vagal reflektir. Gastrik içeriğin özefagusa reflüsüyle tetiklenen vagal refleks yoluyla astımlı hastalarda bronkokonstrüksiyon atakları gelişir. Ayrıca bronkospazm ve öksürük atakları toraksta negatif basıncı artırarak özefagusta reflüyü kolaylaştırır. Astım ataklarında aşırı havalanma diafragmada düzleşmeye, alt özefagial sfinkterin toraksa çekilmesine ve antireflü bariyerinin bozulmasına yol açabilir (6). Bronkodilatatör tedavi de GÖR'ü kolaylaştırır. Teofilin gastrik asit sekresyonunu artırır ve özefagusun alt ucundaki sfinkter tonusunu azaltır.

Tanı: Tanıda anamnez önemlidir. Dirençli kronik öksürük veya tedavi edilmesi zor astımı olan hastalarda şüphelenilmeli ve GÖR semptomları yönünden hastalar sorgulanmalıdır. Genellikle hastalar mide asit içeriğinin özefagus seyri boyunca yanma-ekşime şeklinde ağza geldiğini, substernal yanma, ağrı olduğunu ifade ederler. Kimi zamanda seste kabalaşma, boğaz ağrısı, kulak ağrısı, hıçkırık gibi atipik semptomlardan şikayet ederler. Astım ve öksürük sırtüstü yatarken, ağır yağlı yemeklerden ve asitli içeceklerden veya alkol alımından sonra artar. Ağır akşam yemeklerinden sonra artan reflüye bağlı nokturnal astım nöbetleri görülebilir. Eğer klinik hikaye GÖR için tipikse, daha ileri tanısal çalışmaya gerek olmayabilir ve antiasit tedavi denemesi ile semptomların asid reflüsüne bağlı olup olmadığı

değerlendirilir. Ancak, bir kısım hastada GÖR klinik olarak sessiz olabilir. Tanı için önerilen yöntem, özefagus alt ucuna yerleştirilen bir katater yardımıyla özefagus manometresi ve pH monitorizasyonudur. 24 saat boyunca tüm reflü epizotları ve süreleri izlenebilir. Sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir. Özefagoskopi sırasında özefajitin görülmesi ve Barret özefagus bulgularının gösterilmesi GÖR tanısında önemlidir. Reflü testi için çok kanallı intraluminal impedans-pH katater yeni bir metod olarak kullanılmaktadır. pH ile birlikte direnç ölçümleri de yaparak atipik semptomların nedeni olan asitsiz veya zayıf asitli reflü hakkında ek bilgi verir (7).

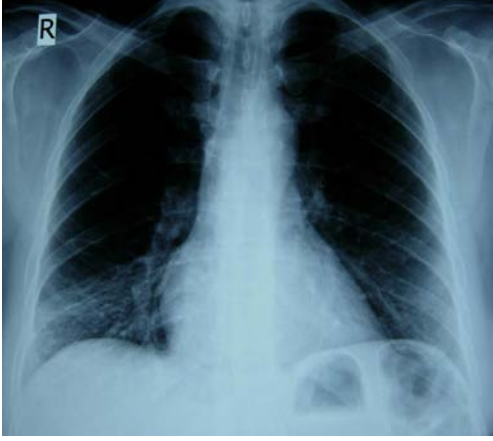
Tedavi: GÖR tedavisinde, öncelikle reflüyü önlemek için yatak başını en az 20 cm yükseltmek, yatmadan önce yemek yememek, ağır yağlı yiyecekleri yememek, kilo vermek, kafein ve alkolü kesmek önerilmektedir. İlaç tedavisi olarak gastrik asit sekresyonunu inhibe eden proton pompa inhibitörlerin (omeprozol, lansoprozol) kullanılmaktadır (8). Diğer tedavi yöntemleri alt özefagus sfinkter basıncını ve gastrik boşalmayı artıran prokinetik ajanlar (sisaprid, domperidon) ve cerrahi müdahalelerdir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı

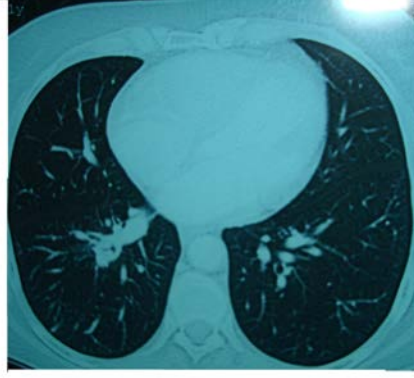
İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), gastrointestinal sistemin kronik inflamasyonu ile karakterize bir grup hastalığı içerir. Başlıca Crohn hastalığı ve ülseratif kolitten oluşur. Etiyolojide genetik, çevresel ve konakçı immün cevabı gibi faktörler rol oynar. İBH'de en sık ekstraintestinal tutulum cilt (eritema nodozum, piyoderma gangrenozum), göz (üveit, episklerit), karaciğer-safra kesesi (primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit), kas-iskelet sistemi (artrit) ve kalbde (perikardit, miyokardit) olmaktadır (9). Buna karşın akciğerlerin tutulumu çok nadirdir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Kadınlarda ve ülseratif kolitte akciğer tutulumu daha siktir. Bronkopulmoner komplikasyonlar olguların %80-85'inde İBH başlangıcından sonra, %10-15'inde bağırsak hastalığından önce ve %5-10'unda eş zamanlı olarak gelişir (10). Komplikasyonlar genellikle altta yatan bağırsak hastalığı ile ilişkili olmakla birlikte, kimi zamanda hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlıdır (11).

İnflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı akciğer tutulumu: Akciğer tutulumu hava yolu inflamasyonu, parankim hastalığı ve serozit şeklinde görülür. Hava yolu hastalığı: İBH'de trakea, bronş ve bronşiyollerde inflamasyon gelişebilir (12,13) Resim 1 (a-b). Epiglottit, trakeal stenoz görülebilir. Bazı olgularda subglottik bölgedeki inflamasyon psödodümöral lezyon şeklini alabilir ve hayatı tehdit edebilen akut üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir. Başlıca semptomlar öksürük, ses kısıklığı ve üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı stridor ve ciddi dispnedir. Bronş tutulumuna bağlı kronik bronşit, süperatif büyük hava yolu hastalığı, bronşektazi, akut bronşit gelişebilir. Öksürük ve mukopürülan balgam gibi semptomlar vardır. Genellikle sigara içme öyküsü yoktur ve semptomlar antibiyotik tedavisine cevap vermez. Yüksek çözünürlü bilgisayarlı tomografide bronş duvarında kalınlaşma, bronşektazi ve mukoid tıkaçı düşündüren dallanmış opasiteler görülür (14,15). Hava yolu tutulumu olanların bir kısmında hastalık kolektomiye takiben ortaya çıkar (16). Küçük hava yolu tutulumuna bağlı olarak granüloamatöz bronşiyolit, nekrotizan bronşiyolit, diffüz panbronşiyolit, bronşiyolitis obliterans gelişebilir (12). Öksürük, balgam tükürme, wheezing ve hava yolu obstrüksiyonuna yol açar.

Akciğer parankim hastalığı: İnflamatuvar bağırsak hastalığında, akciğer parankim tutulumu olarak, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP), sellüler nonspesifik interstisyel pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni, usual interstisyel pnömoni, eozinofili ile birlikte pulmoner infiltratlar (PIE sendromu), Langerhans granülomatozu ve nekrobiotik nodüller gelişebilir (12,13,17,18) .



Resim 1a



Resim 1b

Resim 1: Crohn hastalığı tanılı hastanın a-PA akciğer radyografisinde sağ alt zonda infiltrasyon b- Toraks BT'de segmental atelektazi ve infiltrasyon izlenmekte (Bronkoskopide sağ alt lob posterior duvardaki endobronşial polipoid lezyondan alınan biyopsi Crohn hastalığı ile uyumlu olarak raporlandı).Dr. Eylem Evrim Akpınar'ın arşivinden izniyle alınmıştır.

Bağırsaktaki inflamasyon aktivasyonuna paralel olarak, pulmoner inflamasyona bağlı CO diffüzyon kapasitesi düşer. BOOP'da dispne, ateş, öksürük gibi semptomlar vardır. Akciğer radyografisinde yama tarzında subplevral opasitelerle diffüz infiltrasyonlar görülür. PIE sendromu, tedavide kullanılan sulfasalazin, meselamine bağlı olmakla birlikte, bu ilaçları kullanım hikayesi olmayanlarda da meydana gelebilir. Kanda eozinofili, akciğer radyografisinde infiltrasyonlar görülür (10).

Sarkoidoz ve İBH arasında belirgin ilişki olmasa da sarkoidoz ve İBH'nın bir arada olduğu olgular bildirilmiştir. Her iki hastalıkta da nonkazeifiye granülomlar ve BAL sıvısında lenfositoz (CD4/CD8 oranında artma) görülebileceği için sarkoidoz ve Crohn hastalığı arasında patognomik bir ilişki olabileceği öne sürülmektedir (19).

Nekrobiyotik parankimal nodüller, akciğer grafilerinde, Wegener granülomatozundakine benzer, yuvarlak kaviteli nodüller şeklinde görülür. Patolojik incelemesinde nekrotik alanda fibrinöz eksuda ve nötrofil infiltrasyonu saptanır. Bu görünüm, İBH'de ciltte görülen pyoderma gangrenozuma benzer (20).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında genel olarak, restriktif, obstruktif, bronş hiperreaktivitesi ve difüzyon anomalileri gibi solunum fonksiyon bozuklukları görülebilir (11). Akciğer grafisi normal olanlarda da çoğunda restriktif olmak üzere solunum fonksiyonlarında anormal bulgular saptanır (17).

Pulmoner vasküler hastalık İBH'da çok nadir görülür. Wegener granülomatozu, Churg-Strauss sendromu ve mikroskopik polianjitis bildirilmiştir (13). Tromboembolik hastalık riski kontrol grubuna göre 3-4 kez artmıştır (21).

Serozit: İBH'da plevra, perikart veya her ikisinin birden tutulumu bildirilmiştir. Hastaların çoğu genç, erkek ve ülseratif kolitli hastalardır. Plevra tutulumu genellikle ünilateralidir. Sıvı eksuda özelliğindedir ve nötrofil hakimiyeti vardır (13,17).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında ayrıca kolobronşial, bronkoözefagial fistüller görülebilir (11). Özefagusta gelişen strükture bağlı aspirasyon pnömonisi gelişebilir.

İlaça bağlı pulmoner tutulum: İnflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde kullanılan sulfasalazin ve 5-amino salisilik asit (5-ASA), metotreksat, infliksimab , azatioprin ve 6-merkaptopurin ile olmaktadır (11,17,22-24). PIE sendromu, BOOP, interstisyel pnömoniler, granülatöz akciğer hastalığı ve nadiren plevral effüzyon bildirilmiştir. Sulfasalazin ile indüklenen akciğer hastalığı ilacın kesilmesi ile genellikle düzelir (11). Tümör nekrosis faktör-alfa inhibitörü olan infliksimab kullanımına bağlı başta tüberküloz olmak üzere enfeksiyon komplikasyonu ve interstisyel pnömoni bildirilmiştir (24).

Tanı ve tedavi: İnflamatuvar bağırsak hastalığının akciğer tutulumuna karar vermek için öncelikle ilaca bağlı akciğer tutulumu ve süperimpoze olmuş enfeksiyonları (aspergillus fumigatus, nokardia asteroides, mikobakterium tüberküloz, pnömosistis karinii gibi) ekarte etmek gerekir. Enfeksiyonlarda öksürük, pürülan balgam, ateş gibi yakınmalar olur. Enfeksiyon saptanırsa uygun antimikrobiyal tedavi verilmelidir. İBH olan ve sulfasalazin veya 5-ASA ile tedavi edilen hastalarda eozinofili ile pulmoner infiltrasyonlar geliştiğinde, ilk olarak ilaca bağlı olduğu düşünülüp ilaç kesilmelidir.

İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda venöz tromboemboli (VTE) riski artabileceğinden, gastrointestinal kanama veya diğer kontrendikasyonları olmayan yatan hastalarda VTE profilaksisi düşünülmelidir.

İlaç tedavisine ve enfeksiyona bağlı olmayan pulmoner komplikasyonların tedavisinde inhale veya sistemik glukokortikoidler etkili olabilir. Yüksek doz (örneğin beklometazon 1500-2000mcg / gün) inhale glukokortikoid tedavisi, çoğu kez çeşitli havayolu inflamasyonlarında etkilidir. İBH'nın akciğer parankim komplikasyonlarında ve bronşektazide oral glukokortikoidlere ihtiyaç vardır. Genellikle başlangıç dozu olarak 0.5-1.0 mg/ kg/gün prednizon önerilmektedir. Tedavi süresi net değildir, birkaç ay olabilir. Serozitlerde nonsteroid antiinflamatuvar tedavi ilk olarak denenmelidir, yanıt alınmazsa glukokortikoidler kullanılmalıdır. Üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan subglottik tutulum gibi yaşamı tehdit eden hava yolu inflamasyonlarında intravenöz glukokortikoid gerekebilir.

KARACİĞER HASTALIKLARI

Hepatopulmoner sendrom

Hepatopulmoner sendrom (HPS), ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı; oksijenizasyonda bozulma (alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde artma) ve yaygın intrapulmoner vasküler dilatasyon (IPVD) klinik triadı ile karakterize bir sendromdur (25). Patolojide HPS'ye özgü pulmoner prekapiller ve kapiller damarlarda belirgin dilatasyon ve dilate damar sayısında artış gözlenir. Az sayıda plevral ve pulmoner arteriovenöz şantlar ve portopulmoner anastomozlar da görülebilir. HPS'nin tahmin edilen sıklığı %4-47 olup değişkendir.

Hepatopulmoner sendrom herhangi bir etyolojideki kronik karaciğer hastalığı (kriptojenik siroz, postnekrotik siroz, alkolik siroz, otoimmün siroz, primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit, primer sklerozan kolanjit, alfa-1 antitripsin yetmezliği, Wilson's hastalığı gibi) ile

ilişkili olabilse de en sık portal hipertansiyonla (sirozla beraber veya sirozsuz) birliktelik gösterir (25).

Klinik bulgular: Hastaların %80'inden fazlası karaciğer hastalığı semptomları ile başvurur, geri kalanların başlangıç semptomu dispnedir. Karaciğer hastalığı ile ilgili semptom ve klinik bulgular zayıflık, anoreksi, asit, büyük veya küçük karaciğer, splenomegali, palmar eritem, spider anjiom, tremor, sarılık, çomak parmak, jinekomastidir. Özefagus varisine bağlı gastrointestinal kanama görülebilir. Ciltte görülen spider nevus, pulmoner arterleri venlere bağlayan intrapulmoner vasküler dilatasyonların belirtisi olabilir. HPS'de hiperdinamik dolaşım vardır. Kardiak output artmış, sistemik ve pulmoner vasküler direnç azalmıştır. Pulmoner arter basıncı normal veya azalmıştır.

Karaciğer hastalığından yıllar sonra eforla veya istirahatte dispne gelişir. Dispneye HPS için daha spesifik olan platipne ve ortodeoksi eşlik edebilir. Platipne, dik pozisyonda tetiklenen ve sırtüstü yatarken düzelen dispne artışıdır. Ortodeoksi ise, sırt üstü yatar pozisyonda düzelen, dik pozisyona geçildiğinde arteriyel hipokseminin 4 mmHg veya daha fazla, veya %5 veya daha fazla kötüleşmesi olarak tanımlanır(3). Karaciğer hastalığı olan hastada ortodeoksi HPS'u kuvvetle düşündürmesine karşın, post-pnömonektomi, tekrarlayan pulmoner emboli, atrial septal defekt ve kronik akciğer hastalıklarında da ortodeoksi görülebilir (26). Platipne ve ortodeoksinin ortaya çıkmasında, bazallerde yerleşmiş olan şantların önemli rolü vardır. Yerçekimin etkisiyle, dik pozisyonda kan akımı bu bölgede artarak şant miktarını artırır, bu da hem hipokseminin hem de dispnenin artmasına neden olur.

Hipoksemi, karaciğer hastalığı olan hastalarda yaygın bir bulgudur. Sirozlu hastaların %30-50'si hipoksemiktir. Asit veya plevral sıvı nedeniyle gelişen kompresyon atelektazisine, portopulmoner hipertansiyona ve HPS'a bağlıdır. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalık olmadığı durumlarda ağır hipoksemide ($PaO_2 < 60$ mmHg) HPS'dan şüphelenilmelidir. HPS'de hipoksemi, çapı 15-160 mikron arasında değişen İPVD'lara bağlıdır. İPVD boyunca şantlar ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna ve oksijen difüzyonunda sınırlılığa yol açar. Pulmoner kapillerlerdeki genişlemeler neticesinde alveolün yakınındaki kan oksijenlenebilirken, dilate damarın ortasından geçen kan oksijenlenemez. Bunun nedeni oksijenin genişlemiş olan damarın ortasına kadar diffüze olup hemoglobine bağlanamamasıdır (27,28).

HPS'de intrapulmoner vasküler dilatasyonun nedeni olarak hasarlı karaciğerin dolaşımdaki pulmoner vazodilatatörleri temizlemedeki yetersizliği, hasarlı karaciğer tarafından üretilen dolaşımdaki vazodilatatörler ve vazokonstriktör maddenin hasarlı karaciğer tarafından inhibisyonu ileri sürülmektedir. Pulmoner kapiller dilatasyondan sorumlu tutulan başlıca mediatörler: vazodilatatörler (prostasiklin, PGE1, PGI2, calitonin, glukagon, substance P, nitrik oksit, atrial naturetik faktör, platelet aktive edici faktör, ferritin) ve vazokonstriktör (tyrosin, serotonin, endotelin) ajanlardır. HPS'de akciğerlerde nitrik oksit seviyeleri artmıştır (29).

Tanı: HPS tanısı için karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon bulguları, oksijenizasyonda bozulma ve İPVD'lerin bulunması gerekir.

Oksijenizasyonu saptamak için, arteriyel kan gazları hasta dinlenmede dik pozisyonda otururken alınmalıdır. Oda havası solurken, alveola-arteriyel (A-a) oksijen gradienti > 15 mmHg, $PaO_2 < 80$ mmHg olması oksijenizasyondaki bozulmayı gösterir. 65 yaş veya daha yaşlı hastalarda A-a oksijen gradienti > 20 mmHg ve $PaO_2 < 70$ mmHg olması alternatif tanısal eşik değer olarak da kullanılır. A-a oksijen gradienti değerlendirilmesi daha duyarlıdır (25).

İntrapulmoner vasküler dilatasyon ve şantları saptamak için kontrastlı ekokardiyografi, teknesyum-99m ile işaretli makroagregat albumin tüm vücut sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi kullanılmaktadır. Kontrastlı ekokardiyografi (transözefagial veya transtorasik) genellikle tercih edilir. Çünkü teknesyum 99m işaretli makroagregat albumin taramasına göre daha duyarlı ve pulmoner anjiyografiye göre daha az invazivdir. Transözefagial EKO İPVD'ü saptamada transtorasik EKO'ya göre daha spesifiktir fakat daha invazivdir. Şantlarda muhtemelen hem sayı hem de boyut artışı nedeniyle yatar pozisyonunda dik pozisyonda uygulandığında kontrastlı EKO daha duyarlıdır(30).

Akciğer grafisinde nadiren, İPVD'lerin belirtisi olarak, bibaziler interstisyel işaretlerde artış görülür. HRCT'de ise dilate periferik pulmoner damarlar ve pulmoner arter / bronş oranında artma saptanır (31).

Solunum fonksiyon testinde, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) azalmıştır.

Doğal seyir ve tedavi: Siroz ve diğer karaciğer hastalığı olan hastalarda HPS'nin gelişmesi prognozu kötüleştirir. Ölüm nedeni multifaktöriyeldir ve karaciğer hastalığının komplikasyonlarına bağlıdır; progressif hipoksemik solunum yetmezliğinin ölümün primer nedeni olması nadirdir.

HPS'un etkin tıbbi ilaç tedavisi yoktur. Etkin tedavi yöntemleri hipoksemili hastalarda uzun dönem oksijen tedavisi ve karaciğer transplantasyonudur. Karaciğer transplantasyonu en umut vaat edendir. HPS'li tüm hastalarda, ileri hastalık gelişmesini beklemeden karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmesi önerilmektedir. Düzelmenin süreci oldukça değişken olmasına karşın, HPS'li hastalarda karaciğer transplantasyonu mortalite ve hipoksemiye düzeltiyor görünmektedir (32).

Plevral sıvı

Karaciğer sirozu olan hastaların %5-10'unda, eşlik eden kardiyopulmoner hastalık olmadan, hepatik hidrotoraks olarak da isimlendirilen plevral efüzyon gelişir. Plevral sıvı transuda vasfında, genellikle sağ hemitoraksta, asemptomatik, az-orta miktarda ve asitle birlikte. Sol yerleşimli ve bilateral de olabilir. Masif plörezi gelişirse nefes darlığına yol açar. Plevral sıvı, periton ile plevra arasındaki basınç farkına bağlı olarak diafragmatik defektlerden asit sıvısının toraksa geçmesi, hipoproteinemi ve azigos ven basıncının artması sonucu gelişir.

Tedavi amaçlı tekrarlayan torasentezlerin sadece geçici bir etkisi vardır. Torakostomi tüp drenajı önemli protein kaybına yol açar. Sodyum kısıtlaması ve diüretiklerle yapılan asit tedavisi ile plevral sıvının da azalması beklenir. Transjugular intrahepatik portosistemik şant (TİPS) portal hipertansiyonu, asit ve hidrotoraksın miktarını azaltmak için kullanılmaktadır. Uzun dönem sonuçları altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğunun şiddetine bağlıdır (33). Eğer hasta TİPS için aday değilse, diafragmatik defektler onarılabilir ve plöredezis için VATS yapılabilir.

Solunum fonksiyon bozukluğu

Son dönem karaciğer hastalığı olanlarda en sık akciğer fonksiyon bozukluğu, DLCO da azalmadır, ayrıca hem obstrüktif hem de restriktif solunum defektleri gözlenir (34).

Primer biliyer siroz

Primer biliyer siroz (PBS), kronik intrahepatik kolestaz ile seyreden, granüloamatöz, otoimmün bir hastalıktır. Ağır olgularda kolestaz, siroz ve karaciğer yetmezliği gelişir. T-supressör hücre fonksiyonunda azalma, hipergammaglobulinemi ve antimitokondrial antikor bulunması otoimmün hastalığı destekler. Sikka kompleks, Sjögren sendromu ve skleroderma gibi konnektif doku hastalıkları ile birliktelik gösterir. PBS'de lenfositik interstisyel pnömoni ve fibrozan alveolit gibi interstisyel akciğer hastalıkları, sarkoidozu taklit eden subklinik intrapulmoner granülomlar, BAL'da CD4+ lenfosit sayısında artış ve bronşektazi gibi obstrüktif hava yolu hastalığı gelişebilir (35). Kimi zaman pulmoner bulgular karaciğer tutulumundan önce ortaya çıkabilir. Anormal D vitamini metabolizması sonucu osteoporotik vertebral çökmeler görülebilir. Çoğu kronik karaciğer hastalığında görüldüğü gibi HPS gelişebilir (3).

Kronik Aktif Hepatit

Kronik aktif hepatit, difüz parankimal infiltrasyon ve karaciğer hücre nekrozu ile karakterizedir. Viral hepatit (en sık hepatit C virüsü), otoimmün hastalıklar ve ilaçla ilişkili karaciğer hasarı sonucu gelişir. Kronik aktif hepatitle birlikte nadir olarak pulmoner fibrozis ve lenfoid interstisyel pnömoni görülebilir (3). Yıllar sonra siroz, HPS ve karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilir.

Diğer karaciğer hastalıkları

Sklerozan kolanjit olgularında bronşektazilere rastlanmaktadır. Alfa1-antitripsin eksikliği olan olgularda karaciğerde siroz ve hepatosellüler karsinom, akciğerde ise KOAH ve bronşektazi gelişmektedir. Ancak, akciğer ve karaciğerde birlikte hastalık gelişmesi nadir bir durumdur (3).

Portopulmoner Hipertansiyon

Pulmoner arter hipertansiyon'u (PAH) olan bir hastada, eşlik eden portal hipertansiyon olduğunda ve PAH'ın alternatif bir nedeni (kollajen vasküler hastalık, konjenital kalp hastalığı veya bazı ilaçlar gibi) olmadığı durumlarda portopulmoner hipertansiyon (PPHT) düşünülmelidir. PPHT kronik karaciğer hastalığının bir komplikasyonu olarak gelişir. PAH için dinlenme esnasında, sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncı > 25 mmHg, pulmoner kapiller wedge basınç < 15 mmHg olmalıdır. Pulmoner vasküler rezistansın artması destekleyici bir bulgudur.

Portopulmoner hipertansiyonun gelişmesi için portal hipertansiyon muhakkak olmalıdır. Portal hipertansiyonun nedenleri ise siroz, portal ven trombozu, hepatik ven sklerozu, konjenital portal dolaşım anomalileri ve siroz olmaksızın periportal fibrozistir (36).

Patogenez: Patogenezde en yaygın kabul edilen hipotez, normalde karaciğerde metabolize edilen humoral bir maddenin (endotelin-1, glukagon, interlökin-1, sekretin, tromboksan ve vazoaaktif intestinal peptid) portosistemik kollateraller aracılığı ile pulmoner dolaşıma ulaştığı, PPHT'ye neden olduğudur (37). Genetik yatkınlık ve portal venöz sistemden tromboembolizm de PPHT nedeni olarak ileri sürülmektedir. Karaciğer hastalığı olan hastalarda görülen hiperdinamik dolaşım PAH ve PPHT gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Patoloji: Patolojik olarak vazokonstriksiyon, musküler pulmoner arter duvarında remodeling ve in situ tromboz görülür.

Klinik bulgular: PPHT'li çoğu hasta PAH'a bağlı pulmoner semptomlar ve portal hipertansiyonun klinik bulgusu ile başvurur. Hastaların bir kısmında pulmoner semptomlar olmadan portal hipertansiyon vardır. Tam tersi portal hipertansiyon olmadan pulmoner semptomlar nadirdir. En sık görülen semptomlar, eforla oluşan dispne, senkop, göğüs ağrısı, yorgunluk, hemoptizi ve ortopnedir. Trikuspid regürjitasyonu PAH'lı hastalarda yaygındır ve nefes alırken belirginleşen, sol alt sternal sınır boyunca yerleşen sistolik üfürüm olarak duyulur. İkinci kalp sesinin pulmoner komponenti belirgindir. Akciğer grafilerinde, çoğu hastada pulmoner arterlerde belirginleşme ve kardiyomegali vardır. EKG de genellikle sağ ventrikül hipertrofisi, sağ aks deviasyonu ve sağ dal bloğu görülür.

PAH olduğu şüphelenilen hastalara PAH'ın nedenini göstermeyi ve PAH'ın varlığını doğrulamayı amaçlayan kapsamlı testler yapılır (EKO, EKG, akciğer grafisi veya bilgisayarlı toraks tomografisi, solunum fonksiyon testleri, polisomnografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi veya pulmoner anjiyografi, otoantikör testler, HIV testi, karaciğer fonksiyon testi). Sağ kalp kateterizasyonu sırasında PAH, hepatic ven kateterizasyonu sırasında portal hipertansiyon varsa ve PAH'ın alternatif bir nedeni gösterilemiyorsa PPHT doğrulanır.

Tedavi: PPHT çok nadir görülen bir durum olduğundan tedavisinde de belirli standartlar yoktur ve daha çok idiyopatik pulmoner hipertansiyondaki uygulamalar esas alınmıştır. PPHT'li ve sağ kalp yetmezliği nedeniyle kardiyak output'u azalmış hastalarda kontrendikasyonu yoksa antikoagülan tedavi önerilmektedir. Anamnezinde varis kanaması olan veya kanama eğilimi artmış varisler bulduran hastalarda antikoagülan uygulama uygun değildir. Antikoagülan tedavi, yarar zarar kıyaslaması yapıldıktan sonra olgu bazlı uygulanmalıdır. Antikoagülan tedavi verilirken, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda artmış kanama riski nedeniyle hedef İNR'nin 1.5 olması önerilmektedir. Portal hipertansiyonun altında yatan nedeninin optimal tedavisine rağmen, New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıf II, III veya IV'te kalan PPHT'li hastalara, idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde yararı olan, intravenöz epoprostenol, bosentan, ambrisentan, sildenafil veya iloprost verilebilir (38-40). Başarılı karaciğer transplantasyonu geçiren PPHT'li hastaların PAH'larında iyileşme bildirilmektedir (41).

PANKREATİT

Akut pankreatitte pulmoner komplikasyonlar sıktır ve mortalitenin önemli nedenidir. Arteriyel PO₂ değerinin 60 mmHg'den düşük olduğu solunum yetmezliği durumu akut pankreatitte sağ kalımı olumsuz etkileyen ana faktörlerden biridir.

Solunum Yetmezliği

Akut pankreatit atakları sırasında, hafif hipoksemiden ARDS'ye kadar değişen gaz değişim bozuklukları görülür. Akut pankreatitte solunum komplikasyonları, 1- Normal akciğer radyografisi ile hipoksemi, 2- Plörezi, tabanlarda atelektaziler ile hipoksemi, 3- Diğer nedenlere bağlı ARDS'de olduğu gibi difüz alveoler infiltrasyon görünümleri ile karşımıza çıkar (3).

Normal akciğer grafisi ile birlikte olan hipoksemi (arteriyel PO₂ < 80mmHg) akut pankreatitin erken evrelerinde görülen sık bir bulgudur. Akut pankreatitin başlangıç saatlerinde arteriyel hipoksemi asemptomatik ve hafif olsa da solunum yetmezliğinin kötüleşmesi açısından yakından takip edilmelidir. Normal akciğer grafisi ile birlikte olan hipoksemimin mekanizması, pulmoner vasküler permeabilededeki değişiklikler (ARDS'dekine benzer fakat daha hafif) olabilir (42). Hasarlı organlardan salınan faktörler kapiller

permeabilityyi artırır ve DLCO'yu bozabilir. Akut pankreatit atağında DLCO' da geçici azalma görülür.

Akut pankreatitli hastaların kan gazları hastaneye yatışın ilk 48-72 saati sırasında periyodik olarak ölçülmeli, hipoksemi olduğunda arteriyel PO₂'yi 70 mmHg'nin üzerine çıkarmak için ek oksijen verilmelidir.

Ağır akut pankreatitli hastaların %15-20'sinde, akut ataktan 2-7 gün sonra %56 mortalite ile seyreden ARDS gelişir (43). ARDS insidansı, nonhemorajik pankreatitle kıyaslandığında hemorajik olanlarda daha yüksektir. Akciğer radyografisinde bilateral, difüz infiltrasyonlara ilerleyen pulmoner vasküler konjesyon bulguları vardır. Arteriyel kan gazında hipokapni ve ciddi hipoksemi saptanır. Patolojide akut akciğer hasarı bulguları görülür.

Akut pankreatitle birlikte görülen akciğer hasarının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hasarın, pankreatik ürünlerin direkt toksik etkisi veya inflamatuvar mediatörlerin salınımı veya her ikisinin sonucu mu olduğu kesin değildir. Pankreatik enzimler akciğer hasarını tetikler ve vasküler geçirgenliği artırır. Fosfalipaz A2 pulmoner kapillerlere bağlanır ve surfaktanın fosfolipid komponentlerinin enzimatik yıkımını artırarak alveol kollapsına neden olur. Dolaşımdaki lipazlar tarafından trigliserid yıkımı ile ortaya çıkan serbest yağ asitleri alveol ödemi ve hemorajiyi artırır. Pankreas hasarı sırasında ortaya çıkan reaktif oksijen türleri, adezyon molekülleri, trombosit aktive edici faktör ve çok sayıda sitokin gibi değişik inflamatuvar mediatörler difüz akciğer hasarına ve pulmoner vasküler permeabilitede artmaya neden olur (3).

Pankreatit ile birlikte olan akciğer hasarının tedavisi destek tedavi ve ARDS tedavisidir. Ayrıca pankreasın sekretuar fonksiyonlarını baskılamak için oral alım önlenir, nazogastrik sonda takılır ve histamin 2 blokörleri ile gastrik asit sekresyonu inhibe edilir. Ekzokrin pankreatik sekresyonun potent bir inhibitörü olan oktreotidin, akut ciddi pankreatitli hastalarda hem ARDS insidansını hem de mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir (44).

Plörezi

Plörezi akut ve kronik pankreatitte görülebilir. Akut pankreatitte plörezi nispeten sık bir bulgudur. Genellikle soldadır ve az miktardadır. Bilateral ve sağda da olabilir. Eksuda vasfındadır, bazen kanlıdır ve hem protein hem de laktik asit dehidrogenaz konsantrasyonu yüksektir; polimorfonükleer hücre hakimiyeti vardır. Tanıda plevral sıvıda amilaz konsantrasyonunun (plazma konsantrasyonunun 30 katı olabilen) artması önemlidir.

Akut pankreatitte plörezi: 1- Diafragmanın periton tarafından torasik tarafına difüze olan pankreatik enzimlerin neden olduğu lenfatik permeabilitede artma ve sıvı kaçağı, 2- Lenfatik damarların plevra sıvısının yüksek enzimatik içeriği ile tıkanması sonucu plevral eksudanın lenfatik drenajının bozulması, 3- Komşu pankreastaki inflamatuvar olayların neden olduğu diafragmatik kapillerlerin permeabilitesinde artma gibi nedenlerle ortaya çıkabilir (3).

Akut pankreatit ile birliktelik gösteren plevral efüzyon genellikle kendi kendini sınırlar ve pankreasdaki inflamasyon azaldığında terapötik drenaja gerek kalmadan düzeler. Pankreasdaki hastalığın tedavisinden sonra 2 hafta içinde plörezi düzelmezse pankreatik abse ve psödokist olasılığı düşünülmelidir.

Kronik plözeler genellikle kronik relapslarla seyreden pankreatit ve pankreas psödokistiyle birliktelik gösterir. Plörezi genellikle sol tarafta, fazla miktardadır ve torasentezden sonra hızlıca yeniden birikir Pankreatikoplevral fistüle veya asitin transdiafragmatik geçişine bağlıdır. Kronik pankreatitte yüksek iç basınç nedeniyle, pankreatik duktus rüptüre olabilir.

Pankreas salgıları retroperitona akabilir, buradan özefagus ve aortik hiluslar boyunca mediastene girer ve plevral aralığa sızar (45).

Kronik pankreatik efüzyonu olan hastaların çoğunda alkol kullanım öyküsü; göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi solunum semptomları vardır. Plevral sıvıda amilaz konsantrasyonu yüksektir. Akciğer ve abdomen ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi psödokist ve pankreatikoplevral fistülü görüntülemek için yapılır.

Kronik pankreatite bağlı plevral efüzyonun tedavisinde başlangıçta nazogastrik tüp takılır, oral alım kaldırılır, paranteral beslenme ve tekrarlayan terapötik torasentez yapılır. Pankreatik sekresyonun oktreotid ile kesilmesinin pankreatikoplevral fistülün kapanmasına yardımcı olduğu bazı vakalarda gösterilmiştir (46). Eğer tıbbi tedaviden 2-3 hafta sonra, plevral sıvı birikmeye devam ediyorsa ve hasta semptomatikse, fistülü kapatmak için cerrahi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1-Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence_based consensus. Am J Gastroenterol 2008 ; 101:1900-1920.

2-Harding SM, Richter JE, Guzzo MR et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. Am J Med 1996;100:395-405.

3-Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Pulmonary complications of abdominal disease. In: Mason RJ, Broaddus JF, Murray JF, Nadel JA (eds). Murray&Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier, 2010,pp 1982-1998.

4-Garcia Rodriguez LA, Martin-Merino E, Johansson S, Wallander MA: Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. Chest 2008;134:1223-1230.

5-Jack CI, Calverley PMA, Donnelly RJ et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. Thorax 1995;50: 201-204.

- 6-Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma and mechanisms of interaction. *Am J Med* 2001;111: 8-12.
- 7-Malhotra A, Freston JW, Aziz K. Use of pH-impedance testing to evaluate patients with suspected gastroesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:271-278.
- 8-American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Masrtonarde JG, Anthonisen NR, et al: Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487-1499.
- 9- Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 31 (1): 307-327.
- 10- Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993;72: 151-183.
- 11-Sostegni R, Daperno M, Pera A. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2007;39: 232-239.
- 12-Camus Ph, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000;15:5-10.
- 13-Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007;131:524-532.
- 14-Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000;15: 41-48.
- 15-Yılmaz A, Demirci NY, Hoşgün D, Üner E, Erdoğan Y, Gökçek A, Çağlar A. Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology (WJG)* 2010;16(39):4952-4957.
- 16-Eaton TE, Lambie N, Wells AU. Bronchiectasis following colectomy for Crohn's disease. *Thorax* 1998;53: 529-531.
- 17-Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2003;9(2):104-115.
- 18-Basseri B, Enayat P, Marcheuskyy A, Papadakis KA. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review. *J Crohns Colitis* 2010;4(4):390-397.
- 19-Bewig B, Manske I, Böttcher H, et al. Crohn's disease mimicking sarcoidosis in bronchoalveolar lavage. *Respiration* 1999;66:467-469.
- 20-Warwick G, Leecy T, Silverstone E, et al. Pulmonary necrobiotic nodules: a rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Eur Respir Rev* 2009;18(111):47-50.
- 21-Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85: 430-434.
- 22-Bitton A, Peppercorn MA, Hanrahan JP, Upton MP. Mesalamine induced lung toxicity. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1039-1040.

- 23-Ananthakrishnan AN, Attila T, Otterson MF, et al. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2007;41: 682-688.
- 24-Weatherhead M, Masson S, Bourke SJ, et al. Interstitial pneumonitis after infliximab therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12: 427-428.
- 25-Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome- a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-2387.
- 26-Seward JB, Hayes DL, Smith HC, et al. Platypnea-orthodeoxia: Clinical profile, diagnostic work-up, management and report of 7 cases. *Mayo Clin Proc* 1984; 56:221-231.
- 27-Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122(7):521-529.
- 28-Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Pulmonary hemodynamics and gas Exchange during exercise in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:485-491.
- 29-Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995;123:110-113.
- 30-Lenci I, Alviator A, Manzia TM, et al. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22: 89-94.
- 31-Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed throx tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2006;40: 77-83.
- 32-Gupta S, Castel H, Rao RV, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2010;10: 354-363.
- 33-Wilputte JY, Goffette P, Zech F, et al. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothrorax is closely related to liver dysfunction: A long-term study in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70: 6-10.
- 34-Hourani M, Bellamy PE, Tashkin DP, et al. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991;90: 693-700.
- 35-Krowka MJ. Recent pulmonary observations in alpha 1-antitrypsin deficiency, primary biliary cirrhosis, chronic hepatitis C, an other hepatic problems. *Clin Chest Med* 1996;17: 67-82.
- 36-Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 17-33.
- 37-Maruyama T, Ohsaki K, Shimoda S, et al. Thromboxane-dependent portopulmonary hypertension. *Am J Med* 2005;118: 93-94.
- 38-Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30: 1096-1102.
- 39-Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, et al. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:109-114.

- 40-Chua R, Keogh A, Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 2005;24: 498-500.
- 41-Schott R, Chaouat A, Launoy A, et al. Improvement of pulmonary hypertension after liver transplantation. Chest 1999;115:1748-1749.
- 42-Murphy D, Pack AI, Imrie CW. The mechanism of arterial hypoxia occurring in acute pancreatitis. QJ Med 1980;194: 151-163.
- 43-McFadden DW: Organ failure and multiple organ system failure in pancreatitis. Pancreas 1991; 6 (suppl 1):S37-S43.
- 44-Paran H, Mayo A, Paran D, et al. Octreotide treatment in patients with severe acute pancreatitis. Dig Dis Sci 2000;45 (11): 2247-2251.
- 45-Light RW. Pleural diseases. Pleural effusion secondary to diseases of the gastrointestinal tract. 5th ed. Philadelphia :Lippincott Williams&Wilkins, 2007 pp 250-253.
- 46-Chan KI, Lau WY, Sung JY. Octreotide therapy for pancreaticopleural fistule. J Gastroenterol Hepatol 1994;9: 530-532

Tablo 1: İnflamatuvar bağırsak hastalığında akciğer tutulumu (3)

Havayolu hastalığı

Epiglottik-subglottik stenoz
Trakeobronşit
Kronik bronşit
Kronik bronşial süpürasyon
Bronşektazi

Kronik bronşiolit

Parankimal akciğer hastalığı

BOOP

Eosinofilik pnömoni

İnterstiyel fibrozis

Sarkoidoz

Nekrotik nodüller

İlaca bağlı

Plevral hastalık

Plevral effüzyon

Plöroperikardit

Diğer hastalıklar

Fistüller

Pulmoner vaskülit

Pulmoner emboli