



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BRONKOSKOPİK İŞLEM YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
OLGULARDA TROMBOSİTOPENİ YÖNETİMİ VE TROMBOSİTOPENİYE
BAĞLI KOMPLİKASYONLARIN RETROSPEKTİF İNCELEMESİ

Dr. Fatih YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BRONKOSKOPİK İŞLEM YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
OLGULARDA TROMBOSİTOPENİ YÖNETİMİ VE TROMBOSİTOPENİYE
BAĞLI KOMPLİKASYONLARIN RETROSPEKTİF İNCELEMESİ

Dr. Fatih YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

BURSA - 2016

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Bronkoskopi Uygulamaları	1
Hematoloji Pratiğinde Bronkoskopi	3
Kanama Diyatezine Genel Yaklaşım	5
Gereç ve Yöntem	11
Bulgular	13
Tartışma ve Sonuç	18
Kaynaklar	22
Teşekkür	27
Özgeçmiş	28

ÖZET

Hematolojik malign hastalıkların takip ve tedavisinin yapıldığı kliniklerde görüntüleme yöntemleriyle saptanan akciğer infiltrasyonlarının değerlendirilmesinde tanısal katkıları olması dolayısı ile fiberoptik bronkoskopi (FOB) uygulamaları önemli yer tutmaktadır. Hematolojik maligniteli hastaların sıklıkla trombositopenik olmaları FOB uygulamaları öncesi kanama ile ilgili komplikasyonlar açısından klinisyenlerde çekince oluşturmaktadır. FOB uygulanan trombositopenik hastalarda kanama ile ilgili komplikasyonlar ve trombositopeni yönetimi üzerine yapılan çalışma sayısı ise çok azdır.

Bu çalışmada, 01.01.2005 – 20.10.2015 tarihleri arasında erişkin hematoloji kliniğinde yatan ve bronkoskopik işlem yapılan 150 hematolojik maligniteli olguda trombositopeni yönetimi ve trombositopeniye bağlı gelişen komplikasyonlar retrospektif olarak incelendi.

FOB yapılan 150 hastadan trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olan 114 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümü hematoloji kliniğinde yatan ve göğüs hastalıkları uzmanları tarafından FOB yapılan hematolojik malignite sebebi ile tedavi alan hastalardı. FOB endikasyonu 1 hastada izole hemoptizi iken diğer 113 hastada akciğerlerde gelişen infiltrasyonlar FOB endikasyonu nedeniydü. 114 hastanın 4'ünde (%3,5) bronkoskopik işlemle ilişkilendirilebilecek komplikasyon gelişti. Komplikasyonların 3'ü (%2,6) kanama ile ilgili iken 1'i (%0,08) aritmi (supraventriküler taşikardi) şeklindeydi. Kanama ile ilgili komplikasyon gelişen hastaların 1'i BTS (British Thoracic Society) sınıflamasına göre "no bleeding" (aspirasyon gerektirmeyen kendiliğinden duran kanama bulguları varlığı) grubu, 1'i "mild bleeding" (aspirasyon gerektiren fakat kendiliğinden duran kanama bulguları varlığı) grubu iken 1 hastada işlem sonrasında replasman gerektirmeyen kendiliğinden gerileyen hemoptizi gelişmişti. Trombosit değerleri $0-30 \times 10^9/L$ arasında olan 32, $30-50 \times 10^9/L$ arasında olan 47 ve $50-100 \times 10^9/L$ arasında olan 35 hasta kanama ile ilgili komplikasyon gelişme oranları açısından birbiri ile karşılaştırıldığında bu gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen trombosit değeri $50 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastaların çoğuna aplazik dönemde ve febril olmaları dolayısı ile profilaktik trombosit replasmanı yapılmıştı. FOB yapılan trombositopenik hastalarda trombositopeni derecesi ile kanama ile ilgili komplikasyon gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu çalışma, çalışmaya dahil edilen hastaların homojen bir grup oluşturması açısından özellikle önem arz etmekte ve diğer benzer çalışmalardan bu yönüyle ayrılmaktadır.

Sonuç olarak deneyimli göğüs hastalıkları uzmanları tarafından yapılan FOB uygulamalarının yakın klinik takibin mümkün olduğu trombositopenik hastalarda kanama komplikasyonu gelişmesi açısından güvenli işlemler olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Trombositopeni, Bronkoskopi, Hematoloji

SUMMARY

Retrospective Analysis Of Thrombocytopenia Related Complications And Management Of Thrombocytopenia In Patients Treated For The Reason Of Hematologic Malignancy And Undergoing Bronchoscopy

FOB (fiberoptic bronchoscopy) applications are considered very important in clinics where patients with hematologic malignancy are treated and followed. The reason is that, FOB applications provide lots of benefits regarding to evaluation of lung infiltration which is identified by imaging methods. Patients with the hematologic malign disease often have severe thrombocytopenia. Clinicians have become concerned that situation before the FOB applications because bleeding complication can be seen during and after fob applications. Furthermore, there have been limited numbers of study related to management of thrombocytopenia and bleeding-related complication on thrombocytopenic patients.

In this study, we have been analyzed management of thrombocytopenia and thrombocytopenia related complication in adult 150 patient treated for the reason of hematologic malignancy and undergoing bronchoscopy in hematology inpatient clinic, between the dates January 1, 2005 and October 20, 2015.

114 patients whose platelets count below $100 \times 10^9/L$ from 150 patients undergoing FOB were included in the study. All of the patients were in hematology clinic undergone FOB by pulmonologist, received a treatment for the reason of hematological malignancy. While FOB indication was isolated hemoptysis in a patient, it was growing infiltration in lung in other 113 patients. Development of the complication related to brochosopic procedure was appeared 4 of 114 patient. (3,5%) While three of complications (2,6%) were related to bleeding, one of them (0,08%) was related to arrhythmia (supraventricular tachycardia). According to BTS classification, one of the

patients who developing complication related to bleeding was group of “no bleeding” (existence of bleeding evidence: stop bleeding by itself, not requiring aspiration). Other one was group of “mild bleeding” (existence of bleeding evidence: stop bleeding by itself, requiring aspiration). Hemoptysis, which was not required replacement after operation and regress spontaneously was developed in one patient. Moreover, according to platelets count, there were three types of groups. First group included 32 patients whose platelets count were between $0-30 \times 10^9/L$. Second group included 47 patients whose platelets count were between $30-50 \times 10^9/L$ and last group included 35 patients whose platelets count were between $50-100 \times 10^9/L$. There was no significant difference between these three groups when grow rate of bleeding complication compared to each other. In this study, most of the patients whose platelet counts were under the $50 \times 10^9/L$ was administrated prophylactic platelet replacement due to being in aplasic period and febrile. There was no significant relationship between thrombocytopenia level and risk of bleeding complications in thrombocytopenic patients undergoing FOB. This scientific research is so important especially for the creation of a homogeneous group of patients included in the study.

This study concluded that FOB applications by doing experienced pulmonologist in close clinical follow-up of thrombocytopenic patients were safe operations in terms of development of bleeding complication.

Key words: Thrombocytopenia, Bronchoscopy, Hematology.

GİRİŞ

1. Hematoloji Pratiğinde Bronkoskopi

Hematolojik maligniteli hastalarda gerek hastalık seyri esnasında gerekse kemoterapötik tedavi uygulama dönemlerinde sıklıkla enfeksiyöz tablolar ile karşı karşıya kalınmaktadır (1-3). Fiberoptik bronkoskopik işlemler, hematoloji klinik pratiğinde özellikle yüksek riskli febril nötropeni yönetimi esnasında görüntüleme yöntemleriyle saptanan akciğer infiltrasyonlarının değerlendirilmesi ve tedavi modifikasyonu amacıyla günümüzde bazı merkezlerde kullanılan bir yöntem olmakla birlikte söz konusu hastaların klinik durumlarının hızlıca kötü yönde değişebilmesi, hipoksi sınırında ve sıklıkla derin trombositopenik olmaları bu hastalarda bronkoskopik uygulamaları sınırlandırmaktadır (4,5).

Bronkoskopik işlem uygulanacak trombositopenik hastalarda hemorajik komplikasyon gelişme riski şüphesiz ki klinisyenler için özellikle önem arz etmektedir (6-8). Bronkoskopik uygulamalar için endikasyon alan trombositopenik hastaların nasıl yönetileceği konusunda uluslararası görüş birliği henüz oluşmuş değildir. Trombositopenik hastalarda bronkoskopik işlemin güvenle gerçekleştirilebileceği trombosit sayı sınırı çeşitli merkezlerin kendi tecrübelerine ve uzman görüşlerine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bu durum çeşitli klavuzlarda da kendini göstermektedir. Örneğin İngiliz Toraks Derneğinin önerilerine göre güvenli trombosit sayı sınırı $20 \times 10^9/L$ iken Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin önerilerine göre $50 \times 10^9/L$ 'dir (9,10).

Hemorajik komplikasyonların gelişmesinde dolaşan trombosit sayısının yanında trombosit fonksiyon bozukluklarının da etkili olduğu aşikardır. İlaçlar, üremi, paraproteinemiler, myeloproliferatif hastalıklar sekonder trombosit fonksiyon bozukluğu yapan sebepler arasında iken kalıtsal hastalıklar primer trombosit fonksiyon bozukluklarının başlıca sebeplerini oluşturmaktadır (11). Bronkoskopi adayı olan hematolojik maligniteli hastalar sıklıkla komorbid hastalıkları fazla ve polifarmasiye maruz

kalan bir grubu oluşturmakta ve kanama riski açısından tüm faktörler göz önüne alındığında bu hasta grubunun yönetimi oldukça zor görünmektedir.

Güncel veriler bütün olarak incelendiğinde bronkoskopi adayı trombotopenik hastaların yönetimi hakkında yeterli sayıda çalışma olmadığı ve bu konuda ortak bir görüş birliğinin sağlanması için çok sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

2. Bronkoskopik Uygulamalar

2.A. Genel Bilgiler

Bronkoskopi st ve alt havayollarının normal ve patolojik yapılarını direkt olarak görüntülemeye yarayan diagnostik ve terapötik bir işlem olarak tanımlanır. 1897'de Profesör Gustav Killian'ın bir laringoskop ile bronş ve trakeayı ilk defa incelemesi ile bronkoskopi ortaya çıkmıştır. Ucunda ışık bulunan yuvarlak ve sert bir tüpten oluşan rijit bronkoskop ise 1915'te Chevalier Jakson tarafından geliştirilmiştir (12,13). İlk uygulamalar rijit bronkoskopi şeklinde olsa da fleksibl fiberoptik bronkoskopi (FOB) zellikle tanıda sağladığı büyük avantajlar ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle günümüzde daha ön plana geçmiştir.

FOB ilk kez Dr. Shigeto Ikeda tarafından 1964 yılında Japonya'da kullanılmıştır. Zaman içerisinde kullanımı artmış ve dizaynı da her geçen gün geliştirilmiştir. Geliştirilen videobronkoskoplarla 1987 yılından itibaren daha net görüntüler elde edilmeye ve işlem daha konforlu hale gelmeye başlamıştır (14). Bugün için FOB bronkoskopik işlemler içerisinde %95'in üzerinde kullanıma sahiptir. Nazal, oral veya trakeostomi kanülünden girilerek yapılabilmekte, gözlenmesi ve müdahalesi en zor olan üst lob apikal segment de dahil olmak üzere tüm lobların segment ve subsegment bronşları gözlenebilmektedir.

Günümüzde FOB genel olarak trakeobronşiyal sistemin değerlendirilmesi, tanısal örnek alınması ve tedavi amacıyla uygulanmaktadır (15). FOB zel bir ortam gerekmezsiniz poliklinikte, serviste yatak başında veya yoğun bakımda hafif sedasyon veya topikal anestezi altında rahatlıkla

yapılabilmektedir. Tanı amaçlı kullanıldığında santral hava yollarındaki tümörlerde %88 gibi yüksek tanı değerine sahiptir. Periferik akciğer lezyonlarında FOB'un tanı değeri düşmektedir. FOB'un tanı değeri periferik lezyonların çapı < 2 cm olanlarında %34 iken, çapı > 2 cm lezyonlarda %63'tür. Tanısal amaçlı FOB'un toplam tanı değeri %55-75 arasında değişmektedir (16).

Tanı ve tedavi amaçlı endikasyonlar tablo-1 ve tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Tanı amaçlı bronkoskopi endikasyonları

- Öksürük
- Hemoptizi
- Wheeze, stridor
- Anormal radyolojik bulgu
- Persistan pnömotoraks
- Diyafagma paralizi
- Vokal kord paralizi
- Plevral efüzyon
- Balgamda atipik hücreler veya okült kanser
- Bronş tümörü takibi
- Akciğer kanseri
- Tekrarlayan akciğer absesi
- Fistül
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Trakeobronşiyal ağacın kimyasal ve termal yanıkları
- Endotrakeal tüp yerleştirmede klavuzluk yapmak
- Trakeobronşiyal striktür
- İntraoperatif cerrahi sınır
- Postoperatif göğüs kontrolü
- Akciğer transplantasyonu sonrası
- Diffüz parankimal akciğer hastalığı

Tablo-2: Tedavi amaçlı bronkoskopi endikasyonları

- Hava yolunun temizlenmesi
- Mukus tıkaçı
- Sekresyon
- Hemoptizi
- Yabancı cisim
- Tıkayıcı neoplazi
- Lazer bronkoskopi
- Elektrokoter
- Kriyoterapi
- Brakiterapi
- Terapötik BAL (Bronkoalveolar Lavaj)
- Trakeobronşiyal striktür, stenoz
- Fistül tedavisi
- Akciğer absesi
- Bronkojenik ve mediastinal kistler

Fleksibl FOB'un mutlak kontrendikasyonu azdır. Önemli mutlak kontrendikasyonları kooperasyon kusuru, refrakter hipoksemi, ağır bronkospazm, stabil olmayan astım ve yaşamı tehdit eden aritmidir (17). İşlem öncesinde tam kan sayımı ile birlikte aktif kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk, malabsorbsiyon, malnütrisyon, edinsel koagülopati varlığında koagülasyon testlerinin yapılması önerilmektedir.

2.B. Fiberoptik Bronkoskopi Tekniği ve Bronkoalveolar Lavaj

FOB uygulamaları hastanın klinik durumuna göre stabil hastalarda serviste yatak başı veya poliklinik şartlarında yapılabilecek işlemler olmakla birlikte klinik durumu stabil olmayan hastalarda bu uygulamaların yoğun bakım şartlarında yapılması gereklidir. Tüm işlemlerin öncesinde hasta monitörize edilmeli ve vital fonksiyonlar yakından takip edilmelidir (18). FOB ağız, burun, endotrakeal tüp veya trakeostomi içinden uygulanabilir. Hastanın klinik durumuna veya klinisyenin tecrübesine göre en uygun yol seçilmelidir. İşlem öncesinde sedasyon yapılması sıklıkla önerilmekle birlikte yalnızca aşırı kaygılı hastalara uygulanmasını öneren uzman görüşleri de mevcuttur. Sedasyon için midazolam, diazepam gibi kısa etkili sedatifler tercih edilmelidir. FOB için sıklıkla her bir burun deliğine ve posterior faringeal duvara uygulanan lokal anestezi yeterli olmaktadır ve bu amaçla lidokain en

çok tercih edilen ajandır (19). Bronkoskop ilerletilirken vokal kord hareketleri izlenmeli, vokal kordlar geçilince mutlaka ek lokal anestezi uygulanmalıdır. Öküsürük refleksini bastırabilmek için tekrarlayan lidokain uygulamaları yapılabilir. Trakea, karina ve sonrasında tüm bronşial ağaç sistematik olarak incelenmelidir (20).

Bal (bronkoalveolar lavaj), FOB uygulamalarında önemli bir tekniktir. Terminal hava yolları ve alveol yüzey alanındaki patolojileri örneklemede kullanılmaktadır. Bronkoskop hedef bronş ağzına yerleştirildikten sonra her seferinde 20-30 ml serum fizyolojik verilip bunun en az %40'ının geri alınması ile toplamda 100-200 ml serum fizyolojik kullanılarak gerçekleştirilir. Lokalize lezyonlarda ilgili segmente, difüz lezyonlarda sağ akciğer orta lob veya sol akciğer lingula segmentine uygulanır (21).

3. Kanama Diyatezine Genel Yaklaşım

3.A. Genel Bilgiler ve Hemostaz Fizyolojisi

Kanın vasküler sistem içinde sağlıklı akışını sağlayan ve vasküler hasar sonrası gelişen kanamayı durduran doğal süreçler bütününe hemostaz adı verilir. Hemostatik sistem ile ilgili patolojiler kanama diyatezinin temel sebeplerini oluştururlar. Damar duvarı, trombositler ve koagülasyon faktörleri kanama diyatezi olan hastalardaki olası üç ana patolojik odağı oluşturur. Hemostaz yapı ve işleyiş bakımından birincil ve ikincil hemostaz olarak iyi ayrı kısımda ele alınır ve bu iki basamak sonrasında oluşan fibrin fibrinolizis ile parçalanarak hemostatik süreç tamamlanmış olur . Vasküler duvar, vWF (von Willebrand faktör) ve trombositler birincil hemostazın üyeleri iken, pıhtılaşma faktörleri ikincil hemostazın ana üyeleridir (22,23).

Vasküler zedelenmenin hemen sonrasında lokalize olarak vazokonstriksiyon gelişir. Trombositler vWF aracılığı ile vasküler endotel ile etkileşerek adhezyonu gerçekleştirirler. Çeşitli endotelial mediatörlerin salınımı sonucunda trombosit agregasyonu gerçekleşir ve trombosit tıkaçı oluşur bu süreç birincil hemostaz olarak isimlendirilir (24,25). Hasar gören endotelden salınan doku faktörü o bölgeye gelen faktör VII ile birleşerek koagülasyon

kaskadını başlatır ve bu kaskad fibrin oluşumu ile sonlanır; bu sürece ikincil hemostaz ismi verilir (26,27). İkincil hemostaz sonucu oluşan fibrin bir grup enzimatik rekasiyon sonucunda parçalanır buna fibrinoliz denir. Fibrinoliz daha fazla fibrin oluşumunun önlenmesi ve gerekli olmayan pıhtının ortadan kaldırılması için önemlidir (28).

3.B. Cerrahi ve İnvaziv İşlemler Öncesi Kanama Diyatezi Açısından Değerlendirme

Klinik uygulamada herhangi bir cerrahi operasyon ya da invaziv bir işlem öncesinde hastalar rutin olarak hematoloji ile konsulte edilmezler. Sıklıkla öncesinde beklenmeyen kanama öyküsü olan, koagülasyon testleri ya da kan sayımında patoloji saptanan ya da perioperatif anormal kanama bulguları gelişen hastalar için ek hematolojik görüş istenmektedir. Kanama diyatezi şüphesi olan hastalar genel tıbbi yaklaşımla ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidirler. Bu değerlendirme sürecinde hasta veya yakınlarından alınan öykü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri hekime yardımcı olacak temel verileri oluşturur. Kanama diyatezi yaratan neden ortaya konulduktan sonra uygulanacak cerrahi ya da invaziv işlemin kanama açısından risk sınıfı belirlenmeli ve girişim öncesi gerekli tedbirler alınmalıdır (29-31).

Kanama diyatezi açısından değerlendirilen hastaların öyküsünde geçmişte yaşanan anormal kanama hadiseleri ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Çocukluk döneminden beri süregelen kanamaların varlığı, sünnet ve diş çekimi sırasında beklenmeyen kanamaların olması ve ya pozitif aile öyküsü kanamaların sıklıkla doğumsal bir nedene bağlı olduğunu düşündürür. Daha önce anormal kanama öyküsü olmayan hastalarda yakın zamanlı kullanılan ilaçlar, bitkisel ürünler ya da diğer sistemik hastalıkların ve enfeksiyonların varlığında ise edinsel kanama bozuklukları daha ön planda düşünülür. Kanamanın yeri, türü, şiddeti ve kanama epizodlarının zamanlaması da tanı açısından hekime fayda sağlar. Hastalar genel durum muayenesi ve sistemik muayene ile detaylı bir şekilde değerlendirilmeli; peteşi, purpura, ekimoz varlığı, müköz membran kanama bulguları, hemartroz varlığı, çeşitli herediter hastalıkların bulguları (Marfan Sendromu,

Osler-Weber-Rendu Sendromu v.s), DIC (Dissemine İnvasküler Coagulation) bulguları gözden kaçırılmamalıdır (32,33).

Cerrahi veya invaziv işlemler öncesinde kanama diyatezi açısından şüpheli hastalar rutin ve gerektiğinde özel laboratuvar testleri ile değerlendirilmelidirler. Kanama zamanı ve trombosit sayısı trombositler ile ilgili rutin testler iken; protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve trombin zamanı koagülasyon sistemi ile alakalı rutin testlerdir. Özel testler arasında ise spesifik faktör analizleri, tromboelastogram, protein c, protein s, antitrombin, plazminojen, fibrin yıkım ürünleri, d-dimer düzeyi sayılabilir (34).

3.C. Kanama Diyatezine Yaklaşımında Temel Laboratuvar Testlerinin Kullanımı

Primer hemostazın değerlendirilmesinde pratikte en sık kullanılan laboratuvar testleri tam kan sayımı ve kanama zamanıdır. Kanama zamanı trombositopeni, kalıtsal ya da akkiz (üremi, ilaç kullanımı vs) trombosit fonksiyon bozuklukları, vWf hastalığı ve vasküler yapılarla ilgili patolojilerde uzayabilir. Kanama zamanı ile kanama riski arasında korelasyon yoktur. Sensitivitesi ve tekrarlanabilirliği düşüktür. Çeşitli çalışmalarda cerrahi operasyonlardan, karaciğer ve böbrek biopsisinden önce kanama riskini kestirmede değerli olmadığı kanısına varılmıştır (35).

Sekonder hemostazın değerlendirilmesinde protrombin zamanı genelde ekstrensek ve ana yoldaki bozuklukları taramada kullanılan bir testtir. Faktör 7, 10, 5, protrombin ve fibrinojen ilişkili patolojilerde protrombin zamanı uzar. K vitamin eksikliği, karaciğer hastalıkları, yaygın damar içi pıhtılaşması gibi klinik durumların tanısında ve varfarin kullanan hastaların izleminde yardımcı olur. INR (international normalized ratio) değeri hastanın protrombin zamanının kontrol protrombin zamanına bölündükten sonra ISI (international sensitivity index) değer kuvvetine yükseltilmesiyle bulunur. INR varfarin alan hastalarda değişik laboratuvarlarda ölçülen protrombin zamanının standardize edilmesi amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir (36,37). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), genelde intrinsek ve ana yoldaki anormallikleri tarama amacıyla kullanılır. Faktör 7 ve faktör 13 haricindeki diğer tüm koagülasyon faktörlerinin eksiklerinde aPTZ uzayabilir.

Standart heparin alan hastalarda etkinliği monitörize etmede faydalı olur (38,39). Trombin zamanı fibrinojenin fibrine dönüşüm süresini yansıtır. Heparin ve direkt trombin inhibitörlerinin kullanımı, hipofibrinojenemi, hiperfibrinojenemi, paraproteinemiler trombin zamanını uzatan başlıca sebeplerdir (40,41).

Bahsedilen testler, kanama diyatezi şüphesi olan ya da cerrahi operasyon veya invaziv girişim planlanan hastalarda işlemin kanama risk sınıfı da göz önünde bulundurularak hemostaz değerlendirilmesinde tarama amaçlı ilk vizitte bakılması önerilen testlerdir. Öykü, fizik muayene bulguları ve tarama testleri sonucunda gerekli olursa tanısal amaçlı özel testlere başvurulabilir.

3.D. Trombositopeni ve Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Trombositopeni kan sayımı sırasında trombosit sayı değerinin normalin alt sınırından daha düşük olması ve sıklıkla $150 \times 10^9/L$ 'nin altında olması olarak tanımlanır. Trombosit sayı ve fonksiyon bozuklukları klinik uygulamada en sık görülen kanama bozukluğu sebepleridir. İlk vizitte trombositopeni saptanan bir hastada bu durum muhakkak periferik kan yayması yapılarak psödotrombositopeni ekarte edilmeli ve ileri incelemelere daha sonra devam edilmelidir (42,43).

Başlıca trombositopeni sebepleri tablo-5'te sıralanmıştır.

Tablo-5: Başlıca trombositopeni sebepleri

- Psödotalrombositopeni
- Primer immün trombositopeni
- İlaçlar
- Besinler
- Enfeksiyonlar
- Hipersplenizm
- Alkol kullanımı
- Vitamin ve mineral eksiklikleri
- Romatolojik/otoimmün hastalıklar
- Gebelik ilişkili durumlar
- Myelodisplazi
- Kemik iliği infiltrasyonları (kanser ve diğer sebepler dahil)
- Yaygın damar içi pıhtılaşması
- Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
- Trombotik mikroanjiopatiler
- Anti fosfolipid antikor sendromu
- Aplastik anemi
- Çeşitli kalıtsal hastalıklar

Normal koşullarda trombosit fonksiyon bozukluğu olmayan ve ek koagülasyon patolojisi göstermeyen hastalarda trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ 'nin altında olmadıkça spontan kanama gelişmesi beklenmez. Trombosit fonksiyon bozuklukları sıklıkla kendilerini mukokutanöz kanama bulguları ile belli ederler. Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile çoğu zaman trombosit fonksiyon bozukluğunun konjenital ya da akkiz olduğu yönünde önemli ipuçları elde edilebilir (44,45).

Tablo-6 ve Tablo-7'de belli başlı konjenital ve akkiz trombosit fonksiyon bozukluğu sebepleri sıralanmıştır.

Tablo-6: Konjenital trombosit fonksiyon bozukluğu sebepleri

- Bernard-Soluiier Sendromu
- Glanzman Trombastenisi
- Trombosit tipi von Willebrand hastalığı
- Gri Trombosit Sendromu
- Dens Granül Eksikiği
- Hemansky-Pudlak Sendromu
- Quebec Sendromu
- Scott Sendromu
- Depolama havuzu hastalığı
- Chediak-Higashi Sendromu
- May-Hegglin Anomalisi

Tablo-7: Akkiz trombosit fonksiyon bozukluğu sebepleri

- İlaçlarla ilişkili
- Karaciğer hastalıkları
- Üremi
- Disproteinemi
- Myeloproliferatif hastalıklar
- Diyabetes Mellitus
- Travma
- Akkiz Glanzman Trombastenisi

Trombosit fonksiyon bozukluğu olmayan trombositopenik hastalarda cerrahi ya da invaziv işlemler öncesi hazırlık sırasında transfüzyon gerektirecek trombosit sınır değerleri için şüphesiz ki uygulanacak girişimin kanama riski belirleyici olmaktadır. Bu konu hakkındaki verilerin çoğu retrospektif çalışmalara dayanmaktadır (46).

Bazı cerrahi operasyonlar ve invaziv işlemler için çoğunluğun kabul ettiği, genel anlamda üzerinde fikir birliği bulunan trombosit replasman sınır değerleri Tablo-8'de belirtilmiştir (47-50).

Tablo-8: Bazı cerrahi operasyonlar ve invaziv işlemler için gerekli trombosit sınır değerleri

- Nöroşirurji veya oküler cerrahi için $100 \times 10^9/L$
- Diğer majör cerrahi operasyonlar için $50 \times 10^9/L$
- Terapötik endoskopik girişimler için $50 \times 10^9/L$
- Tanısal endoskopik girişimler için $20 \times 10^9/L$
- Bronkoalveolar lavaj amaçlı bronkoskopi için $20-30 \times 10^9/L$
- Santral kateter yerleştirilmesi için $20 \times 10^9/L$
- Lomber ponksiyon için $10-20 \times 10^9/L$
- Epidural anestezi için $80 \times 10^9/L$
- Sezeryan için $50 \times 10^9/L$

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2005–2015 yılları arasında erişkin hematoloji kliniğinde yatan ve bronkoskopik işlem yapılan hematolojik maligniteli olgularda trombositopeni yönetimi ve trombositopeniye bağlı gelişen komplikasyonların retrospektif incelenmesi planlanmıştır.

Çalışmaya başlarken geriye dönük olarak hematoloji kliniğinde yatan ve bronkoskopik işlem yapılan 150 hasta belirlendi fakat bu hastaların 36 tanesi trombosit değerleri $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olmadığından çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tümüne hematoloji kliniğinde yatarken göğüs hastalıkları uzmanları tarafından bronkoskopi ünitesinde işlem yapılmıştı. Bronkoskopik işlemler sırasında Karl Storz ve Pentax marka videobronkoskoplar kullanılmıştı. Tüm işlemler transoral yol ile yapılmıştı. Bronkoskopi ekibinde göğüs hastalıkları uzmanı, göğüs hastalıkları araştırma görevlisi ve bronkoskopi hemşiresi mevcut idi. İşlem sırasında hastaların tümünde oksijen saturasyonu, tansiyon ve nabız gibi vital parametreler yakın takip edilmişti. İşlem sırasında ve sonrasında gelişen anormal durumlar, komplikasyonlar ve uygulanan tedaviler hasta dosyalarına kaydedilmişti.

Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi ve hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, febril nötropeni süresi, bronkoskopi endikasyonu, işlem öncesi trombosit sayısı, proflaktik trombosit replasmanı alıp almadığı, işleme giriş trombosit sayısı, işlem öncesi protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR (international normalized ratio) değeri, işlem öncesi kan üre düzeyi, uygulanan bronkoskopik işlemin türü, işlem sırasında gelişen komplikasyonlar, işlem sonrasında gelişen komplikasyonlar, kanama komplikasyonu gelişen hastalarda kan ürünü replasmanı gerekip gerekmediği incelendi. Bronkoskopik işlem sırasında kanama komplikasyonu gelişen hastaların kanama durumları BTS (British Thoracic Society) sınıflamasına göre gruplara ayrıldı.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler n ve yüzde değerleri ile verilmiş olup karşılaştırmalarda Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edilmiş olup normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerler ile verildi. Bu değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03 Kasım 2015 tarihli ve 2015-19/20 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü hematoloji kliniğinde yatan hematolojik malign hastalık tanısı ile takip edilen olgulardı. Tüm hastaların trombosit değerleri $100 \times 10^9/L$ 'nin altında idi. Çalışmaya dahil edilen 114 hastanın 30'u (%26,3) kadın, 84'ü (%73,7) erkek idi. Hastaların medyan yaşı 48 (18-67) idi. Bronkoskopi endikasyonlarını 1 olguda izole hemoptizi, 100 olguda akciğer infiltratları, 3 olguda ise hemoptiziye eşlik eden akciğer infiltratları oluşturmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların 101'i (%89) febril nötropenik idi. Febril nötropenik hastalarda medyan febril nötropeni süresi 11 (3-36) gün idi. Hastaların işleme giriş trombosit sayı ortalaması $46,1 (\pm 21,1) \times 10^9 /L$, median trombosit sayı değeri ise $46,6 (4-90) \times 10^9/L$ idi. Hastaların büyük çoğunluğu sitotoksik kemoterapi alan, febril ve septik hastalar olduğundan işlem öncesi günde trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin altında olanlara trombosit replasmanı yapılmaya çalışılmıştı. Hastalardan 86 (%75) tanesi işlem öncesi trombosit replasmanı almıştı.

Hastalar işleme giriş trombosit sayı değerlerine, yapılan bronkoskopik işlem türüne, bronkoskopik işleme bağlı olabilecek komplikasyonların türüne, PT (protrombin time), INR ve kan üre düzeylerine göre kendi aralarında gruplandırıldı. Kanama açısından risk oluşturabilecek sınır değerler PT için 17 sn (saniye), INR için 1,5 ve kan üre düzeyi için 50 mg/dl olarak belirlendi.

Hastalardan 11'inin (%9) protrombin zamanı 17 saniyeden uzundu. Hastalardan 11'inin (%9) INR değeri $>1,5$ idi. Hastaların 11'inin (%9) serum üre değeri >50 mg/dl idi. Son üç cümlede bahsi geçen 11 hastanın tümü aynı hastalar değildi. Çalışmaya alınan 106 hastaya sadece bal (bronkoalveolar lavaj), 3 hastaya bal ve fırça sürüntüsü, 4 hastaya bal ve mukozal biyopsi, 1 hastaya bal, fırça sürüntüsü ve mukozal biopsi yapılmıştı.

Çalışmaya alınan hastaların 4'ünde (%3,5) bronkoskopik işlemle ilişkilendirilebilecek komplikasyon gelişti. Komplikasyonların 3'ü (%2,6) kanama ile ilgili iken 1'i (%0,08) aritmi (supraventriküler taşikardi) şeklinde idi.

Kanama ile ilgili komplikasyon gelişen hastaların 1'i BTS sınıflamasına göre no bleeding (aspirasyon gerektirmeyen kendiliğinden duran kanama bulguları varlığı) grubu, 1'i mild bleeding (aspirasyon gerektiren fakat kendiliğinden duran kanama bulguları varlığı) grubu iken 1 hastada ise işlem sonrasında replasman gerektirmeyen kendiliğinden gerileyen hemoptizi gelişmişti.

Çalışmaya dahil edilen kadınların %3,33'ünde (n=1) kanama komplikasyonu varken, erkeklerin %2,38'inde (n=2) kanama komplikasyonu gelişmişti. Kadın ve erkekler arasında kanama komplikasyonu görülme oranı bakımından anlamlı fark saptanmadı (p=1,000).

İşleme giriş trombosit sayılarına göre hastalar gruplandı. İşleme giriş trombosit sayısı 0-30×10⁹/L arasında olanlar 1. grup, 30-50×10⁹ /L olanlar 2. Grup, 50-100×10⁹/L olanlar 3. Grup olarak belirlendi. Birinci gruptaki 32 hastanın %3,13'ünde (n=1), üçüncü gruptaki 47 hastanın %4,26'sında (n=2) kanama ilgili komplikasyon gerçekleşirken ikinci gruptaki 35 hastada kanama ile ilgili komplikasyon gelişmedi. İşleme giriş trombosit sayılarına göre hasta grupları arasında kanama açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,624).

Çalışmaya dahil edilen ve PT (protrombin zamanı) >17 sn olan 11 hastanın %9,09'unda (n=1) kanama ile ilgili komplikasyon varken PT değeri <17 sn olan 103 hastanın %1,94'ünde (n=2) kanama ile ilgili komplikasyon gelişmişti. PT değeri >17 sn ve <17 sn olan hastalar arasında kanama açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,265).

Çalışmaya dahil edilen ve INR>1,5 olan 11 hastanın %9,09'unda (n=1) kanama ile ilgili komplikasyon varken INR<1,5 olan 103 hastanın %1,94'ünde (n=2) kanama ile ilgili komplikasyon gelişmişti. INR değeri >1,5 ve <1,5 olan hastalar arasında kanama açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,265).

Trombosit sayısı 50–100×10⁹/L arasında olan hastalar ele alınarak, bu grupta PT değeri 17'nin üzerinde ve altında olan hastalar kanama ile ilişkili komplikasyon oranları bakımından karşılaştırıldığında, PT>17 sn olan grupta kanama ile ilişkili komplikasyon görülmezken (n=0), PT<17 sn olan grupta %4,65 (n=2) oranında kanama ile ilişkili komplikasyon görüldü. Her iki grup

arasında kanama ile ilişkili komplikasyon açısından anlamlı fark saptanmadı (p=1,000).

Çalışmaya dahil edilen ve kan üre değeri >50 mg/dl olan 11 hastanın %9.09'unda (n=1) kanama ile ilgili komplikasyon varken kan üre değeri<50 olan 103 hastanın %1,94'ünde (n=2) kanama ile ilgili komplikasyon gelişmişti. Kan üre düzeyi değeri >50 mg/dl ve <50 mg/dl olan hastalar arasında kanama açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,265).

Yapılan işlem türüne göre hastalar değerlendirildiğinde yalnızca bal yapılan 106 hastanın %2,83'ünde (n=3) kanama ile ilgili komplikasyon gelişmişti. Bal ve fırça sürüntüsü yapılan 3, bal ve mukozal biopsi yapılan 4, bal, fırça sürüntüsü ve mukozal biopsi 1 hastada işlemle alakalı olarak kanama ile ilgili komplikasyon yoktu. Yapılan işlem türüne göre hasta grupları arasında kanama açısından anlamlı fark saptanmadı. (p=0,257).

Kanama ile komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta hastalar yaş, febril nötropeni süresi, PT, INR, kan üre düzeyi ve işleme giriş trombosit sayısı değişkenleri göz önüne alınarak medyan değerler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında kanama ilgili komplikasyon açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Elde edilen istatistiksel bulgular tablo-8 ve tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-8: Kanama ile ilişkili komplikasyonlar açısından çeşitli gruplar arası karşılaştırmalar

Değişken		Kanama ilişkili komplikasyon var	Kanama ilişkili komplikasyon yok	<i>p değeri</i>
Cinsiyet	Kadın	1 (3,33)	29 (96,67)	1,000
	Erkek	2 (2,38)	82 (97,62)	
İmmünyüpresif tedavi	Alıyor	3 (2,86)	102 (97,14)	1,000
	Almıyor	0 (0,00)	9 (100,00)	
Bronkoskopi endikasyonu	infiltrasyon	3 (2,73)	107 (97,27)	1,000
	İnfiltrasyon, hemoptizi	0 (0,00)	3 (100,00)	
	Hemoptizi	0 (0,00)	1 (100,00)	
Trombosit replasmanı	Evet	3 (3,49)	83 (96,51)	1,000
	Hayır	0 (0,00)	28 (100,00)	
Trombosit sayı grubu	Trombosit sayısı 0-30 K/mm ³	1 (3,13)	31 (96,88)	0,624
	Trombosit sayısı 30-50 K/mm ³	0 (0,00)	35 (100,00)	
	Trombosit sayısı 50-100 K/mm ³	2 (4,26)	45 (95,74)	
PT (sn)	PT>17	1 (9,09)	10 (90,91)	0,265
	PT<17	2 (1,94)	101 (98,06)	
INR	INR>1,5	1 (9,09)	10 (90,91)	0,265
	INR<1,5	2 (1,94)	101 (98,06)	
Üre (mg/dl)	Serum Üre >50	1 (9,09)	10 (90,91)	0,265
	Serum Üre <50	2 (1,94)	101 (98,06)	
İşlem Türü	Yalnızca Bal	3 (2,83)	103 (97,17)	0,257
	Bal ve fırça sürüntüsü	0 (0,00)	3 (100,00)	
	Bal ve mukozal biyopsi	0 (0,00)	4 (100,00)	
	Bal, fırça sürüntüsü ve mukozal biyopsi	0 (0,00)	1 (100,00)	
Kanama sınıflama grubu	Kanama bulgusu yok	0 (0,00)	111 (100,00)	<0,001
	No bleeding	2 (100,00)	0 (0,00)	
	Mild bleeding	1 (100,00)	0 (0,00)	

Veriler n (%) biçiminde verilmiştir.

PT: Protrombin time

INR: International normalized ratio

Tablo-9: Kanama ile ilişkili komplikasyonlar açısından çeşitli gruplar arası karşılaştırmalar

Değişken	Kanama komplikasyonu var	Kanama komplikasyonu yok	<i>p değeri</i>
Yaş (yıl)	55 (47-58)	48 (18-67)	0,295
Febril nötropeni süresi (gün)	8,5 (7-10)	11 (3-36)	0,381
İşleme giriş trombosit sayısı (K/mm ³)	51 (23-60)	46,60 (5-91,6)	0,920
İşlem öncesi PT (sn)	13 (13-31)	13 (9,7-24,7)	0,356
İşlem öncesi INR	1,3 (1,3-2,6)	1,2 (0,8-2,08)	0,099
İşlem öncesi kan üre düzeyi (mg/dl)	20 (18-59)	27 (5-110)	0,907

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

PT: Protrombin time

INR: International normalized ratio

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde fiberoptik bronkoskopi uygulamalarının hematoloji klinik pratiğindeki önemi gittikçe artmakta ve aşikar hale gelmektedir (51). Febril nötropenik hastaların başlangıç değerlendirmesinde en sık olası enfeksiyöz odak teşkil edebilmesi bakımından akciğerler klinik muayene teknikleri ve görüntüleme yöntemleri ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (52). Febril nötropenik olup akciğer infiltrasyonları saptanan hastalarda tanısal bronkoskopik işlemlerin hangi hastalara uygulanması gerektiği ve zamanlama konusunda farklı görüşler vardır ve sıklıkla bu konu üzerine oluşturulmuş klavuzlar da baz alınarak her kliniğin kendi tecrübeleri doğrultusunda oluşturmuş olduğu pratik yaklaşımları mevcuttur. Febril nötropeni çoğu zaman ampirik antibiyotik kullanımı gerektiren bir klinik durumdur (53-55), Ampirik antibiyotik kullanımı ve zaman içerisinde yerleşen proflaktik tedavi uygulamaları bronkoskopik yöntemle elde edilen materyallerden üreme oranını düşürmekte ve işlemin tanısal değerini kısıtlıyor gibi görünmektedir (56,57). Söz konusu hastalarda invaziv fungal enfeksiyonlar yüksek mortalite oranına sahip klinik tablolar oluşturması dolayısı ile ayrı bir öneme sahiptir (58,59). Ampirik başlanan antifungal tedaviler uygun olmayan hastalarda uzayan yatış sürelerine, yüksek maliyete, daha sık ilaç yan etkilerine ve antifungal direnç gelişimine neden olmakta iken tanısal gecikmeler sebebi ile tedaviye geç başlangıç durumu ise yüksek mortalite ile ilişkili görünmektedir (60-63). Mantar enfeksiyonlarında histolojik tanı, steril vücut sıvısı ya da doku kültürleri halen altın standarttır; bu bağlamda uygun hastalarda ve uygun zamanda yapılacak olan tanısal amaçlı FOB uygulamaları akılcı antifungal kullanımı açısından makul bir değerlendirme yöntemi olarak görünmektedir.

FOB uygulamaları invaziv-yarı invaziv yöntemler olmaları ve girişim planlanan hastaların sıklıkla trombositopenik olmaları dolayısı ile klinisyenlerde hemorajik komplikasyonlar açısından çekinceler doğurmaktadır. Kendi klinik pratiğimizde uygun endikasyon alan hastalarda

multidisipliner yaklaşım çerçevesinde FOB uygulamalarını yürütmekteyiz. Bu çalışmada hematolojik maligniteli trombositopenik hastalarda FOB uygulamaları sırasında ve sonrasında gelişen hemorajik komplikasyonlar ve bu komplikasyonların trombositopeni derecesi ile ilişkisi incelendi.

Hemostaz fonksiyonu normal olan hastalarda FOB uygulamalarına bağlı kanama ile ilgili komplikasyon gelişme oranının %1'in altında olduğu büyük serilerde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (64,65). Fakat trombositopenik hastalarda bu konu ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Papin ve arkadaşlarının 1985'de yaptığı çalışmada trombosit sayısı $60 \times 10^9/L$ 'nin altında olan 24 hastaya uygulanan 25 transbronşial biopsi uygulaması değerlendirilmiş totalde 4 (%6,2) vakada endobronşial kanama bulgusu saptanmıştı ve bu çalışmada kanama gelişen hastaların ortalama trombosit sayısı ($20,6 \times 10^9/L \pm 10,8 \times 10^9/L$) iken kanama gelişmeyen grupta ortalama trombosit sayısı ($32,4 \times 10^9/L \pm 17,1 \times 10^9/L$) idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı (66).

Weiss ve arkadaşlarının 1993'te yaptığı çalışmada peritransplant 6 aylık dönemdeki kemik iliği transplant alıcılarına yapılan FOB uygulamaları kanama ile ilgili komplikasyonlar açısından değerlendirilmişti. 66 FOB uygulamasının incelendiği bu çalışmada trombositopeni sınırı $100 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiş ve trombosit değeri $<100 \times 10^9/L$ olan 58 hastanın 4'ünde epistaksis ve 2'sinde hemoptizi olmak üzere toplam 6'sında (%10) kanama ile ilgili bulgu saptanmış ve sadece epistaksis gelişen hastaların birine kan transfüzyonu gerekmişti. Kan transfüzyonu gereken hastanın işlem öncesinde de epistaksis öyküsü mevcut olup hastaya FOB işlemi transoral uygulanmıştı. Bu çalışmada FOB ve bal işleminin endobronşial kanama riskini arttırdığına dair kanıt bulunamamıştı ve FOB sebebi ile gelişen kanamanın trombosit sayısı ile ilişkili olmadığı gösterilmişti (67).

Nandagopal ve arkadaşlarının 2015'de yayınladıkları çalışmada trombosit değeri $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olup FOB yapılan 150 hasta incelenmişti. Hastaların 117 tanesi (%78) malignite sebebi ile takip edilemekteydi. 150 hastanın 9'u BTS sınıflamasına göre no bleeding grubu ve 1'i mild bleeding grubu olmak üzere toplam 10'unda (%6) FOB ile alakalı

kanama bulgusu saptanmış ve FOB uygulamalarında gelişen kanamanın trombosit sayısı ile ilişkili olmadığı kanısına varılmıştı (68).

Bizim çalışmamızda 114 hastanın 3'ünde (%2,6) FOB ile ilişkili kanama bulguları saptandı. Kanama ile ilgili komplikasyon gelişen 1 hastada BTS sınıflamasına göre "mild bleeding", 1 hastada "no bleeding" grubu kanama bulguları saptanırken 1 hastada ise işlem sonrasında FOB ile ilişkilendirilen ve kan ürünü replasmanı gerektirmeyen spontan gerileyen hafif hemoptizi saptandı.

Trombosit değerleri $0-30 \times 10^9/L$ arasında olan 32, $30-50 \times 10^9/L$ arasında olan 47 ve $50-100 \times 10^9/L$ arasında olan 35 hasta kanama ilgili komplikasyon gelişme oranları açısından birbiri ile karşılaştırıldığında bu gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. FOB yapılan trombositopenik hastalarda trombositopeni derecesi ile kanama ile ilgili komplikasyon gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda FOB sırasında ve sonrasında kanama riski oluşturması bakımından kanama ile ilgili komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların işlem öncesi protrombin zamanı, INR (international normalized ratio) değeri, işlem öncesi kan üre düzeyi ve hastalara uygulanan bronkoskopik işlem türü (bal, fırça sürüntüsü, forceps ile mukozal biyopsi) de karşılaştırılmış olup elde edilen verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Bizim çalışmamızın sonuçları da bu konu ile ilgili daha önce yapılmış olan çalışmalar ile benzerdi. Fakat çalışmamız, çalışmaya dahil edilen hastaların homojen bir grup oluşturması açısından özellikle önem arz etmekteydi.

Bu konu ile alakalı bir diğer önemli nokta ise FOB uygulamaları öncesi profilaktik trombosit replasman sınırındadır. Bizim çalışmamızda trombosit değeri $50 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastaların çoğuna aplazik dönemde ve febril olmaları dolayısı ile profilaktik trombosit replasmanı yapılmıştı. Çalışmada trombositopeni derecesi ile kanama oranı arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterildi. Profilaktik trombosit replasmanı konusuyla ilgili olarak güncel veriler ışığında henüz üzerinde uzlaşılabilmiş uluslararası bir sınır değer yoktur. Her

linik çeşitli klavuzların önerilerini ve uzman görüşlerini dikkate alarak farklı uygulamalar yapmaktadır. Bu durumun daha netleştirilebilmesi için büyük popülasyonlu çok sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak FOB uygulamaları özellikle malign hematolojik hastalık sebebi ile tedavi alan ve akciğer enfeksiyonu ile komplike olan hastalarda gerek tanıda gerekse antibiyoterapiyi yönlendirmede önemli katkılar sağlamaktadır (69). Multidisipliner bakımın ve yakın klinik takibin mümkün olduğu merkezlerde hematolojik malign hastalık sebebi ile takip edilen trombositopenik hastalarda uzmanlarca yapılan FOB uygulamaları kanama komplikasyonu gelişmesi açısından güvenli işlemlerdir.



KAYNAKLAR

1. Kontoyiannis DP. Rational approach to pulmonary infiltrates in leukemia and transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(3):301-6.
2. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 2006;91:1068-75.
3. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patient with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Crit Care Med* 2008;36(1):100-7.
4. Saenghirunvattana S, Charoenpan P, Vathesatogkit P, et al. Use of bronchoalveolar lavage to diagnose pulmonary infiltrates in immunocompromised hosts. *J Med Assoc Thai* 1989;72(7):371-5.
5. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 1984;101(1):1-7.
6. Stahl DL, Richard KM, Papadimos TJ, et al. Complications of bronchoscopy: A concise synopsis. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2015;5(3):189–95.
7. Ayers ML, Beamis Jr JF. Rigid bronchoscopy in the twenty-first century. *Clin Chest Med* 2001;22:355–64.
8. Yarmus L, Feller-Kopman D. Bronchoscopes of the twenty-first century. *Clin Chest Med* 2010;31:19–27
9. Quality Standards for Diagnostic Flexible Bronchoscopy in Adults. British Thoracic Society Reports; 2014. Vol6-No5.
10. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519-38.
11. Kenneth K, Marshall AL, Thomas JK, et al. *Williams Hematology*. 8rd edition. China: The McGraw – Hill Companies; 2010.
12. Collins J, Dhillon P, Goldstraw P. *Practical Bronchoscopy*. London: Blackwell Scientific Publications, 1987:26-60.
13. Beder S. *Solunum Sistemi Hastalıkları*. Ankara: Baran Ofset, 2001: 136-8
14. Ohata M. History and progress of bronchology in Japan. *JJSB*. 1998;20:539-46.
15. Prakash UBS, Offord KP, Stubbs SE. Bronchoscopy in North America: The ACCP survey. *Chest* 1991;100:1668-75.
16. Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, et al. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy: A survey of pulmonologists and review of the literature. *Respiration* 2005;72:285-95.
17. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5):e142-65.
18. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56(suppl I):1-21.
19. Liebler JM, Markin CJ. Fiberoptic bronchoscopy for diagnosis and treatment. *Crit Care Clin* 2000;16(1):83-100.

20. Albert RK. *Comprehensive Respiratory Medicine*. Mosby, inc, 1999(6): 1-18.
21. Pinckard Jk, Collef M, Dunne WM. Culturing bronchial washings obtained during bronchoscopy fails to add diagnostic utility to culturing bronchoalveolar lavage fluid alone. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43(2):99-105.
22. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood* 2005;106(8):2605-12.
23. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359(9):938-49.
24. Nurden A, Nurden P. Advances in our understanding of molecular basis of disorders of platelet function. *J Thromb Haemost* 2011; Suppl 1:76-91.
25. Bye AP, Unsworth AJ, Gibbins JM. Platelet signaling: a complex interplay between inhibitory and activatory networks. *J Thromb Haemost* 2016;14:918-30.
26. Mandal SK, Pendurthi UR, Rao LV. Cellular localization and trafficking of tissue factor. *Blood* 2006;107(12):4746-53.
27. Mann KG, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Butenas S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36(2):108-17.
28. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:98-105.
29. Rapaport SI. Preoperative hemostatic evaluation: which tests, if any? *Blood* 1983;61:229-31.
30. Wahlberg T, Blombäck M, Hall P, Axelsson G. Application of indicators, predictors and diagnostic indices in coagulation disorders. I. Evaluation of a self-administered questionnaire with binary questions. *Methods Inf Med* 1980;19:194-200.
31. Laine C, Williams SV, Wilson JF. In the clinic. Preoperative evaluation. *Ann Intern Med* 2009;151(1):1-15.
32. Reding MT, Key NS. Hematologic problems in the surgical patient: Bleeding and thrombosis. In: *Hematology Basic Principles and Practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. Elsevier Churchill Livingstone, 2005;2613-28.
33. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004; 127:491-500.
34. Silver D. What Routine Preoperative Tests for Bleeding Tendencies? *JAMA* 1976;236:2547-49.
35. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991; 77:2547-52.
36. Becker DM, Humphries JE, Walker FB 4th, et al. Standardizing the prothrombin time. Calibrating coagulation instruments as well as thromboplastin. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:602-5.
37. Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med* 1994; 154:282-8.
38. Schmaier AH. Contact activation: a revision. *Thromb Haemost* 1997; 78:101-7.

39. Price EA, Jin J, Nguyen HM, et al. Discordant aPTT and anti-Xa values and outcomes in hospitalized patients treated with intravenous unfractionated heparin. *Ann Pharmacother* 2013;47:151-8.
40. JIM RT. A study of the plasma thrombin time. *J Lab Clin Med* 1957; 50:45-60.
41. Mammen EF. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 1983;9:1-72.
42. Harker LA, Finch CA. Thrombokinetics in man. *J Clin Invest* 1969; 48:963-74.
43. Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. *Chest* 2013;144:1207-15.
44. Van Bladel ER, Laarhoven AG, van der Heijden LB, et al. Functional platelet defects in children with severe chronic ITP as tested with 2 novel assays applicable for low platelet counts. *Blood* 2014;123:1556-63.
45. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010; 149: 813–23.
46. Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion* 2015;55:1116-27.
47. Nandagopal L, Veeraputhiran M, Jain T, et al. Bronchoscopy can be done safely in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2016;56:344-8.
48. Zeidler K, Arn K, Senn O, et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2011;51:2269-76.
49. Astwood E, Vora A. Personal practice: how we manage the risk of bleeding and thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2011;152(5):505-11.
50. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol* 2010;148(1):15-25.
51. Hardak E, Avivi I, Berkun L, et al. Polymicrobial pulmonary infection in patients with hematological malignancies: prevalence, co-pathogens, course and outcome. *Infection* 2016.
52. Yan CH, Xu T, Zheng XY, et al. Epidemiology of febrile neutropenia in patients with hematological disease—a prospective multicentre survey in China. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2016;37(3):177-82.
53. Keng MK, Thallner EA, Elson P, et al. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile Neutropenia in the Emergency Department. *J Oncol Pract* 2015;11(6):450-5.
54. Kroll AL, Corrigan PA, Patel S, Hawks KG. Evaluation of empiric antibiotic de-escalation in febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2015;0(0):1-6.
55. Johansson S, Jensen LH. Fast identification of febrile neutropenia improves the outcome. *Ugeskr Laeger* 2015;177(36):2-5.
56. Walsh FW, Rolfe MW, Rumbak MJ. The initial pulmonary evaluation of the immunocompromised patient. *Chest Surg Clin N Am* 1999;9(1):19-38
57. Allen RM, Dunn WF, Limper AH. Diagnosing ventilator-associated pneumonia: the role of bronchoscopy. *Mayo Clin Proc* 1994;69(10):962-8.

58. Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, et al; British Society for Medical Mycology. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis* 2015;15(4):461-74.
59. Cruciani M, Mengoli C, Loeffler J, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10.
60. Hahn-Ast C, Felder L, Mayer K, et al.. Outcome of empirical or targeted antifungal therapy after antifungal prophylaxis in febrile neutropenia. *Ann Hematol* 2016;95:1001-9.
61. Morrissey CO, Gilroy NM, Macesic N, et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy. *Intern Med J* 2014;44(12b):1298-314.
62. Muñoz P, Valerio M, Vena A, et al. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses* 2015;58 Suppl 2:14-25.
63. Turner SJ, Chen SC, Slavin MA, et al. Pharmacoeconomics of empirical antifungal use in febrile neutropenic hematological malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013;13(2):227-35.
64. Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995;107:430-2.
65. Surrat PM, Smiddy JF, Elliot RC. Deaths and complications associated with fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1976;69:747-51.
66. Papin TA, Lynch JP 3rd, Weg JG. Transbronchial biopsy in the thrombocytopenic patient. *Chest* 1985;88(4):549-52.
67. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, et al. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993;104(4):1025-8.
68. Nandagopal L, Veeraputhiran M, Jain T, et al. Bronchoscopy can be done safely in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2016;56(2):344-8.
69. Nguyen MH, Jaber R, Leather HL, et al. Use of bronchoalveolar lavage to detect galactomannan for diagnosis of pulmonary aspergillosis among immunocompromised hosts. *J Clin Microbiol* 2007;45(9):2787-92.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Başta tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet URSAVAŞ olmak üzere diğer Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD öğretim üyeleri, Kardiyoloji AD, Enfeksiyon ve Mikrobiyoloji AD öğretim üyelerine,

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan, bana kazandırdıkları hayat görüşü ve bugünlere gelmemdeki büyük emekleri dolayısı ile daima müteşekkir kalacağım annem ve babama,

Hayatıma girdiği günden beri varlığı ile daima mutlu ve huzurlu olduğum sevgili eşim Meral Yıldırım'a

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

19.08.1988'de Rize'de doğdum. İlköğretimi Rize Merkez Atatürk İlköğretim Okulu'nda, liseyi Rize Fen Lisesi'nde bitirdim. 2005 yılında kazandığım İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2011'de mezun oldum. Kasım 2011-Şubat 2012 arasında Erzurum Tortum İlçe Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptıktan sonra Şubat 2012'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde çalışmaya devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Fatih YILDIRIM
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı