

14. Bronşektazide Akut Alevlenme Tedavisi

Doç. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN

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

ÖZET

Bronşektazi akut alevlenmesinde hastalar semptomlarında akut kötüleşme yaşarlar. Bozulmuş yaşam kalitesi, akciğer fonksiyonlarında azalma ve mortalite ile ilişkili olan bu durum bronşektazide kötüleşmenin önemli bir nedenidir. Bronşektazide akut alevlenme tedavi yöntemlerinin temelini antibiyotik tedavileri ve hava yolu klirensinin sağlanması oluşturur. Bu bölümde rehberler ve güncel öneriler ışığında bronşektazi akut alevlenmesinden bahsedilecektir.

GİRİŞ

Bronşektazide tedavide ana hedef kronik bronşiyal enfeksiyon, inflamasyon, bozulmuş mukosilyer klerens, yapısal akciğer hasarından oluşan bronşektazi patogenezinde yer alan faktörlerin oluşturduğu kısır döngüyü kırmaktır. Artan hava yolu/sistemik inflamasyon ve progresif akciğer hasarı alevlenmelere neden olmaktadır. Daha ciddi ve şiddetli alevlenmeler bozulmuş yaşam kalitesi ve günlük semptomlarda artış, akciğer fonksiyonunda azalma ve mortalite ile ilişkilidir (1). Bronşektazi alevlenmesinin tedavisi bu nedenlerle bronşektazi yönetiminde önemli bir basamağı oluşturur. Bronşektazi alevlenmelerinde temel tedaviler antibiyotikler ve hava yolu klirensinin sağlanmasıdır. Bu bölümde bronşektazide akut alevlenme tedavilerinden bahsedilecektir.

Akut alevlenme dışında hastanın bütüncül olarak kötüye gidişini ifade eden bronşektazide kötüleşen hasta tanımı, alevlenmelerin de bronşektazi hastasının kötüye gidişinde etkisi olduğunu belirtir. Bronşektazide kötüleşen hasta tanımına bakacak olursak; kötüleşen hasta semptomların belirgin ve uzun süreli

kötüleşmesi, alevlenmelerin sıklığında veya şiddetinde beklenmeyen bir artış, sık hastaneye başvurular, bir alevlenmenin tedavisinden sonra erken nüksetme veya akciğer fonksiyonunda hızlı bir düşüş olarak tanımlanır. Bronşektazi hastasında kötüleşmede yönetim önerileri ise Tablo 1'de görülmektedir (2).

BRONŞEKTAZİDE AKUT ALEVLENME

Bronşektazili çoğu hasta alevlenme olarak adlandırılan, semptomlarda akut kötüleşme yaşar. Bronşektazi alevlenmesi bu hastalığın doğal seyrinde önemli bir sorundur. Yıllık alevlenme sayısı bronşektazi hastasında mortalite riskini belirlemede bağımsız bir prediktördür. Alevlenme olmamasına göre sık alevlenme geçirmek mortalite riskini iki kat arttırır (3). Son yıllarda çalışmalar, bronşektazi alevlenmelerinin nedenleri ve sonuçlarını anlamamız üzerine etkili olmuştur.

European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) çalışması, bronşektazi hastalarının her yıl iki veya daha fazla alevlenme geçirdiğini ve üçte birinin bir veya daha fazla hastane yatışı gerektirdiğini ortaya koymuştur (4).

Tablo 1. Bronşektazide kötüleşen hastanın yönetimi.

Kötüleşen Hasta	
Semptomların belirgin ve uzun süreli kötüleşmesi, alevlenmelerin sıklığında veya şiddetinde artış, sık hastane başvurusu, alevlenme tedavisinden sonra erken nüks, akciğer fonksiyonlarında hızlı düşüş.	
Değerlendirme	<ol style="list-style-type: none"> Hastanın anlamasını sağla. Hastalık progresyonunu değerlendir. <ul style="list-style-type: none"> Oda havasında oksijen satürasyonu ve uygunsa arter kan gazı değerlendirilmesi Spirometre, akciğer volüm ve gaz transfer ölçümlerinin değerlendirilmesi Akciğer Bilgisayarlı Tomografi (pulmoner emboliden şüpheleniliyorsa kontrastlı) Patojenleri değerlendir. <ul style="list-style-type: none"> Balgam kültürü (rutin bakteriyoloji ve mantar kültürü) Mikobakteri kültürü için üç balgam örneği Balgam yoksa indükte balgam veya bronş lavajı için değerlendir Altta yatan hastalığı değerlendir. <ul style="list-style-type: none"> Tam kan sayımı, immünoglobulin (Ig) E, aspergillus spesifik IgE, yeni gelişmiş allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) için aspergillus IgG IgG, IgA, IgM ve Ig replasman tedavisine ihtiyaç olmadığını gösteren fonksiyonel antikorlar Spesifik etyolojilerin dışlanması (kistik fibrozis (KF), ABPA, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖR), yaygın değişken immun yetmezlik (CVID), inflamatuvar barsa hastalığı) Komorbiditeleri değerlendir. <ul style="list-style-type: none"> Ekokardiyografi (EKO) (sol ventrikül fonksiyonları ve pulmoner hipertansiyon) Sinüs hastalığını değerlendir varsa tedavi et Şüpheli emboli varsa dışla
Optimizasyon	<ol style="list-style-type: none"> Hava yolu klerensi <ul style="list-style-type: none"> Uyumluluğu kontrol et Pulmoner rehabilitasyonla veya olmadan solunum fizyoterapisi kontrolü Mukoaktif tedaviyi değerlendir Ataklar <ul style="list-style-type: none"> Hastaların hızlı ve uygun şekilde antibiyotik alıp almadığını kontrol edin Uygun antibiyotik süresini kontrol edin İntravenöz antibiyotik gerekip gerekmediğini kontrol edin Oksijen <ul style="list-style-type: none"> Kriterlere uyuyorsa uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) verin
İleri yönetim	<ul style="list-style-type: none"> Bulduysa belirlenen nedeni tedavi et İlişkili komorbiditeleri tedavi et İntravenöz antibiyotik için değerlendir Uzun süreli antibiyotik için değerlendir Gerekliyse USOT, NIMV, cerrahi, transplantasyon, yaşam sonu desteği için değerlendir

Bronşektazi alevlenme nedenleri; *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus* gibi diğer patojenlerin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlar, konakçı inflamatuvar yanıtı (nötrofilik ve eozinofilik inflamasyon), viral enfeksiyonlar ve çevresel etkenlerdir. Bronşektazi alevlenmelerinde antibiyotikler ve hava yolu klirens teknikleri önerilmektedir (5).

Bronşektazi Akut Alevlenmesinde Antibiyotik Tedavisi

Bronşektazi akut alevlenmelerinin yönetiminde antibiyotikler temel tedavidir ve uluslararası bronşektazi kılavuzlarında da tavsiye edilmektedir (6). Antibiyotik kullanımı bakteriyel yükü azaltarak semptomları ve hava yolu ve sistemik inflamasyonu azaltır (7).

Öksürük, artan balgam miktarı veya değişmiş vizkozite, nefes darlığı hemoptizi ile artan balgam pürülanı gibi solunumsal semptomlar ve/veya sistemik bulgularla kötüleşme ile genellikle birkaç gün akut kötüleşmesi olan alevlenmeleri tedavi etmek için antibiyotikler kullanılır.

Erişkinde alevlenmelerde antibiyotiğin etkinliğini değerlendiren randomize-plasebo kontrollü çalışma yoktur. Bilton ve ark. tarafından yapılan bir randomize kontrollü çalışma (8), tedavi dozunda oral siprofloksasin ile oral siprofloksasine eklenen inhale tobramisini karşılaştırmıştır. İnhalasyon tobramisinin mikrobiyolojik sonuçları iyileştirdiği fakat ek klinik fayda göstermediği belirtilmiştir. Chalmers ve ark. antibiyotiklerin hava yolu inflamasyon markerlarını azalttığını göstermişlerdir fakat klinik sonuçları raporlanmamıştır (7). Murray ve ark. (9) ve Bedi ve ark. (10) intravenöz antibiyotik tedavi ihtiyacı olan hastaların iyi klinik yanıt aldığını göstermişlerdir. Bu çalışmalar ışığında bronşektazi akut alevlenme tedavisinde antibiyotikler uluslararası kılavuzlarda önerilmektedir (1,2).

Hastalara hastalığın öz yönetim planları önerilirken alevlenme sırasında antibiyotik tedavisi yönetimi de öğretilmelidir. Alevlenmelerin hemen tedavisi yapılmalı ve evde uygun antibiyotikleri olması önerilmektedir. Önceki balgam bakteriyolojik sonuçları hangi antibiyotiği kullanacağı hakkında faydalı olabilir (Tablo 2).

Bronşektazi hastası akut alevlenme yaşıyorsa mümkünse antibiyotik tedavisi başlanmadan önce kültür ve duyarlılık testi için spontan veya indükte balgam örneği alınmalıdır. Antibiyotik tedavisine karar verilirken alevlenme sırasında alınan ya da önceki izole edilen balgam kültürü sonuçlarına göre planlama yapılmalıdır. Balgam mikrobiyoloji sonucu beklenirken ampirik antibiyotik başlanmalıdır (2). Patojen izole edildikten sonra, klinik iyileşme yoksa antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre antibiyotikler modifiye edilebilir (2). Bu strateji hızlı tedaviyi sağlamaktadır fakat aşırı antibiyotik kullanımı ile ilgili de endişeyi beraberinde getirmektedir (5).

Genel olarak antibiyotik süreleri 14 gündür ve *P. aeruginosa* ile enfekte hastalar için özellikle bu sürede antibiyotik rejimleri kullanılmalıdır. İntravenöz tedaviler, iyi durumda olmayan, dirençli organizmaya sahip veya oral tedaviye yanıt alınmayan hastalarda değerlendirilmelidir (2). Antibiyotik süresinin mevcut kanıtlarla 14 gün olması önerilirken, bununla ilgili daha kısa ve daha uzun rejimleri araştırın

çalışmalar olmuştur. Bu çalışmalarda *P. aeruginosa* ile enfekte hastada tedavi süresi 14 gün olmalı iken hafif alevlenme geçiren hastalarda daha kısa süre rejimler başlangıç düzeyine hızlı dönüş sağlayabileceği önerilmiştir (2,11). Antibiyotik süresi ile ilgili çalışmalar daha kısa ya da daha uzun rejimi önermek için halen kısıtlıdır. Son zamanlarda yapılan bir çalışma bu konuda bazı öneriler sunmuştur (12). Bu çalışmada alevlenme sırasında bakteriyel yük üzerinde 14 günlük tedavinin daha kısa süre tedaviye üstün olup olmadığına bakılmıştır. Kirkyedi hasta 14 günlük tedavi kolunda, 43 hasta bakteriyel yüke göre tedavi planlanan grupta idi. Bakteriyel yüke göre tedavi planlanan grupta %88'inde 8.günde antibiyotik durdurulabildi. Yirmibir ve 14 günlük tedavide daha kısa rejime göre istatistiksel olmayan bir klinik iyileşmeye eğilim daha fazlaydı, alevlenmeye kadar geçen süre bakteriyel yüke göre tedavi planlanan grupta daha uzundu. Mevcut bilgiler ışığında halen 14 günlük tedavi rejimi kabul görmektedir, daha kısa rejimlerin değerlendirilmesi için gelecek çalışmalar yön verecektir.

Moleküler yöntemler bakteriyi belirlemedikçe tüm olgularda, tüm alevlenmelerde antibiyotik gerekemeyeceğini belirten çalışmalar olmuştur. Bazı semptom kötüleşmelerinin yoğunlaştırılmış hava yolu klirens yöntemleri ile tedavi edilebileceği önerilmektedir (5).

Alevlenmelerde antibiyotik tedavisinde 14 günden daha kısa süre antibiyotik tedavisinin bazı olgular için uygun olabileceğini değerlendiren çalışmalarda öneriler; hafif atakların, antibiyotiklere daha duyarlı mikroorganizmalar ile olduğu (*S. pneumoniae*), bazal durumlarına hızlı dönen olgular kısa süre tedaviden fayda görebileceği şeklindeydi. Daha kısa süreler dışında daha uzun tedavi süresi açısından bakıldığında bazı hastaların akut alevlenmede 14 günlük antibiyotik tedavisi sonrası düzelme olmadığı görülmektedir. Bu hastalarda öneri ise klinik durumun yeniden değerlendirilmesi gerektiği ve yeni mikrobiyolojik araştırma yapılması gerektiğidir (2). Spesifik bir antibiyotik seçimi/kombinasyon ya da monoterapi önerisi yoktur (2). İntravenöz antibiyotikler, özellikle hasta kötüyse, dirençli organizmaya sahipse veya oral tedaviye yanıtta başarısızlık elde edilmişse değerlendirilmelidir. Bronşektazi akut alevlenmelerde basamaklı antibiyotik tedavi yönetimi Şekil 1'de gösterilmiştir (2). Alevlenmelerde sık görülen mikroorganizmalar ve önerilen antibiyotik rejimleri de Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Bronşektazinin akut alevlenmesiyle ilişkili sık görülen organizmalar ve önerilen antimikrobiyal ajanlar-yetişkinler için.

Bronşektazinin akut alevlenmesiyle ilişkili sık görülen organizmalar ve önerilen antimikrobiyal ajanlar-yetişkinler için.				
Organizma	Tavsiye edilen ilk tedavi	Tedavi süresi	Tavsiye edilen ikinci tedavi	Tedavi süresi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoksisilin 500 mg 3 kez/gün	14 gün	Doksisiklin 100 mg 2 kez/gün	14 gün
<i>Haemophilus influenzae</i> -beta-laktamaz negatif	Amoksisilin 500 mg 3 kez/gün Veya Amoksisilin 1G 3 kez/gün Veya Amoksisilin 3G 2 kez/gün	14 gün	Doksisiklin 100 mg 2 kez/gün Veya Siprofloksasin 500 mg veya 750 mg 2 kez/gün Veya Seftriakson 2G 1 kez/gün (IV)	14 gün
<i>Haemophilus influenzae</i> -beta-laktamaz pozitif	Amoksisilin-klavulanik asit 625 3 kez/gün	14 gün	Doksisiklin 100 mg 2 kez/gün Veya Siprofloksasin 500 mg veya 750 mg 2 kez/gün Veya Seftriakson 2G 1 kez/gün (IV)	14 gün
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoksisilin-klavulanik asit 625 3 kez/gün	14 gün	Klaritromisin 500 mg 2 kez/gün Veya Doksisiklin 100 mg 2 kez/gün Veya Siprofloksasin 500 mg veya 750 mg 2 kez/gün	14 gün
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Flukloksasilin 500 mg 4 kez/gün	14 gün	Klaritromisin 500 mg 2 kez/gün Veya Doksisiklin 100mg 2 kez/gün Veya Amoksisilin -klavulanik asit 625 3 kez/gün	14 gün
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Oral preparatlar	Doksisiklin 100 mg 1 kez/gün Rifampisin (50Kg) 600 mg 1 kez/gün Trimetoprim 200 mg 2 kez/gün	14 gün	Linezolid 600 mg 2 kez/gün	14 gün
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) İntravenöz preparatlar	Vankomisin 1 gm 2 kez/gün *(serum düzeyi takiple dozu ayarla) veya Teikoplanin 400 mg 1 kez/gün	14 gün	Linezolid 600 mg 2 kez/gün	14 gün
Koliformlar örneğin; <i>Klebsiella</i> , <i>enterobacter</i>	Siprofloksasin (oral) 500 mg veya 750 mg 2 kez/gün	14 gün	Seftriakson 2G 1 kez/gün (IV)	14 gün

Tablo 2. Bronşektazinin akut alevlenmesiyle ilişkili sık görülen organizmalar ve önerilen antimikrobiyal ajanlar-yetişkinler için (devamı).

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Siprofloksasin (oral) 500 mg 2 kez/gün (750 mg 2 kez/gün daha ciddi infeksiyonlarda)	14 gün	Monoterapi: Seftazidim 2G 3 kez/gün (IV) veya Piperasilin- tazobaktam 4.5G 3 kez/gün veya Aztreonam 2G 3 kez/gün veya Meropenem 2G 3 kez/gün Kombinasyon tedavisi: Yukardakiler gentamisin veya tobramisin veya Kolistin 2MU 3 kez/gün (< 60 kg, 50 000-75 000 Ünite/kg gün 3'e bölünmüş dozda) ile kombine edilebilir. Hastalar in vitro dirence rağmen in vivo yanıt alabilirler. Aminoglikozid kullanırken dikkatli olunması gereken durumlar; özellikle aminoglikozidlere bağlı önceki ototoksisite/akut böbrek yetmezliği	14 gün
-------------------------------	--	--------	--	--------

Bronşektazi Akut Alevlenmesinde Hava Yolu Klirens Teknikleri

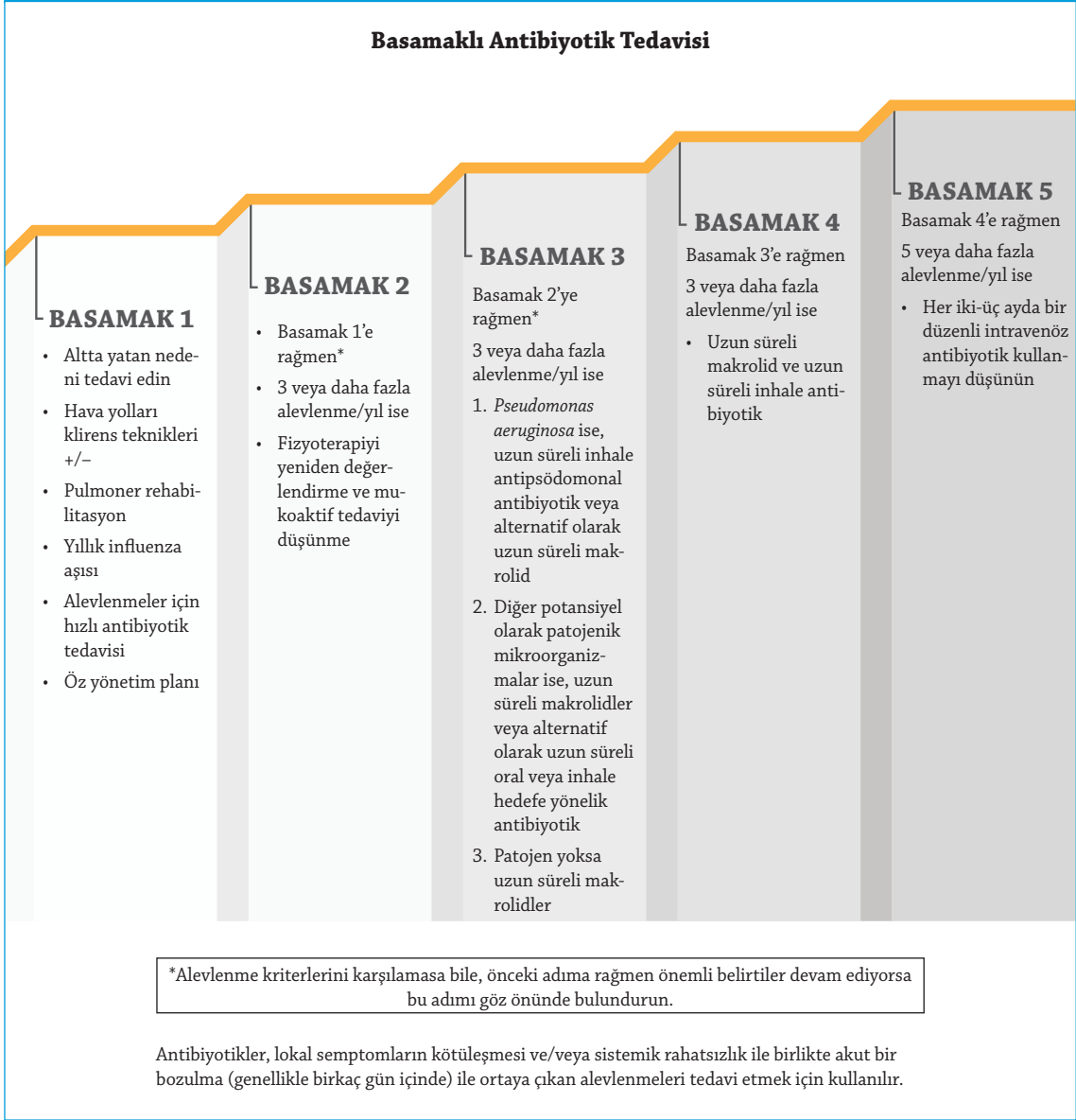
Alevlenme sırasında antibiyotikler dışında hava yolu klirensi de önemlidir. Hava yolu klirensini sağlamak için çeşitli öneriler mevcuttur. Hasta alevlenme geçirdiğinde balgam klirensini artırmak için manuel teknikler önerilebilir. Akut bir alevlenme sırasında, yorgun ve/veya nefes darlığı olan hastaların daha uzun bir tedavi seansını tolere edebilmesi ve postüral drenaj pozisyonlarını benimseyebilmesi için solunum yükünü hafifletmek amacıyla aralıklı pozitif basınç solunumu veya non-invaziv ventilasyon kullanmak önerilebilir (2).

Değişen şiddetteki bronşektazilerde hava yolu klirens tekniklerinin etkinliğini değerlendirmek için klinik açıdan önemli sonuç ölçütlerini kullanan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Güncel bronşektazi ile ilgili çalışmalar da daha çok bu yönde olmuştur. Bronşektazide hava yolu klirens tekniğinin uzun vadeli faydalarını araştıran randomize kontrollü çalışma (RKÇ), hava yolu temizleme tekniğinin akut alevlenme tedavisindeki potansiyel rolünü tanımlamıştır. Bu konuda mevcut çalışmalardan yalnızca biri 12 aylık bir süreyi kapsamıştır (13). Bu çalışmalar ışığında bu konuda halen belirgin bir kanıt yoktur, az sayıda sistematik derleme mevcuttur.

Altı çalışmayı içeren bir sistematik derleme 120 hastayı içeriyordu. Çalışmalarda tüm hava yolu klirens tekniklerinin erişkin bronşektazi alevlenmelerinde yan etki olmadan güvenli olduğu saptandı (14). Yedi çalışmayı ve 105 hastayı içeren diğer bir sistematik derleme, bronşektazi akut alevlenmesinde hava yolu klirens tekniklerinin klinik etkinliğinin bilinmediğini, fakat bronşektazinin kronik doğası gereğince klinik etkisini saptamak için ek veriler gerekebileceğini belirtti (15). Antibiyotik tedavisini tamamladıktan sonra pulmoner rehabilitasyonla standart bakımı karşılaştıran çalışmalarda sonraki alevlenme iki grup arasında farklı değildi (16). Hava yolu klirens teknikleri ile pulmoner rehabilitasyon birlikte değerlendirildiğinde kısmi rolü olabileceği fakat hava yolu klirens tekniklerinin alevlenme sırasında bile güvenli olduğu belirtildi (5).

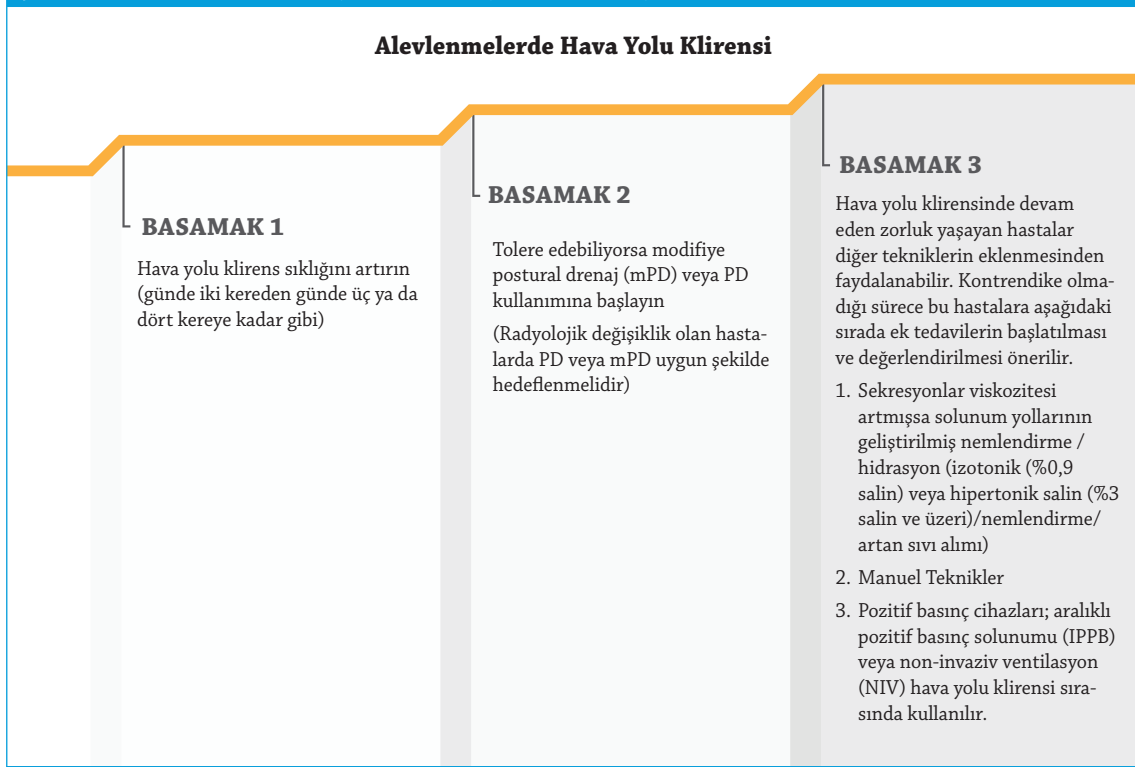
Hava yolu klirens teknikleri: Bronşektazili hastalara aktif solunum döngüsü teknikleri veya salınımlı pozitif ekspiratuar basınç önerilir. Hava yolu klirens tekniğinin etkinliğini arttırmak için yerçekimi destekli pozisyonlamalar düşünülmelidir (kısıtlı olmadığında). Hava yolu klirens tekniğinin süresi ve sıklığı bireye göre ayarlanmalıdır ve alevlenme döneminde değişebilir. Minimum süre 10 dakika, maksimum süre ise 30 dakika olarak ayarlanır (2). Durumu kö-

Şekil 1. Alevlenmelerde antibiyotik tedavisi için basamaklı yönetim.



tüleşen hastalar (alevlenmelerin sıklığında artış ve/veya hastalığın semptomların kötüleşmesi) kendi hava yolu klirens tekniklerini bilmelidir ve bu hastaların bir solunum fizyoterapisti tarafından incelenmesi önerilir (Tablo 1 kötüleşen hastanın yönetimi).

Mukoaktif tedavi olarak steril su veya normal salin kullanılabilir, öncesi bronkodilatör tedavi verilmesi düşünülmelidir. Alevlenmelerde hava yolu klirensi için basamaklı yaklaşım önerileri Şekil 2'de görülmektedir (2).

Şekil 2. Alevlenmelerde hava yolu klirensi için basamaklı yönetim.**KAYNAKLAR**

1. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2021; 58: 2002990.
2. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019; 74 (Suppl 1): 1-69.
3. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 576-85.
4. Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res* 201; 2: 00081-2015.
5. Choi H, Chalmers JD. Bronchiectasis exacerbation: A narrative review of causes, risk factors, management and prevention. *Ann Transl Med* 2023; 11: 25.
6. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629.
7. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 657-65.
8. Bilton D, Henig N, Morrissey B, et al. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503-10.
9. Murray MP, Turnbull K, Macquarrie S, et al. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2009; 33: 312-8.
10. Bedi P, Sidhu MK, Donaldson LS, et al. A prospective cohort study of the use of domiciliary intravenous antibiotics in bronchiectasis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014; 24: 14090.
11. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629.
12. Bedi P, Carlidge MK, Zhang Y, et al. Feasibility of shortening intravenous antibiotic therapy for bronchiectasis based on bacterial load: A proof-of-concept randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004388.
13. Muñoz G, de Gracia J, Buxó M, et al. Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: A randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701926.
14. Phillips J, Lee A, Pope R, et al. Effect of airway clearance techniques in patients experiencing an acute exacerbation of bronchiectasis: A systematic review. *Physiother Theory Pract* 2020; 36: 1300-15.
15. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): CD008351.
16. Chalmers JD, Crichton ML, Brady G, et al. Pulmonary rehabilitation after exacerbation of bronchiectasis: A pilot randomized controlled trial. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 85.