



Türkiye  
Solunum  
Araştırmaları  
Derneği

44. ULUSLARARASI  
KATILIMLI  
YILLIK  
KONGRESİ

# SOLUNUM

2022 HİBRİT

5-10 KASIM 2022  
Acapulco Otel KKTC ve SOLUNUM Dijital

## KONUŞMA ÖZETLERİ KİTABI

*Aynı saatte, aynı şiiirde, aynı satırda,  
yıldızlar eşliğinde buluşalım.*

Franz Kafka

[www.solunumdijital.com](http://www.solunumdijital.com)

## 05 KASIM 2022

### OLGULAR EŞLİĞİNDE UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI KURSU

#### **CPAP- APAP**

Doç.Dr.Ahmet Cemal PAZARLI

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hst. AD.

Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavi tekniklerinin ilki olan CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) , OSAS'ın standart, etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir. Aynı zamanda OSA'lı hastalarda optimal sabit seviyeli PAP'ı belirlemek için laboratuvar içi PSG çalışması sırasında titre edilen sabit seviyeli CPAP, PAP titrasyonu için altın standart yöntemdir. Otomatik CPAP (APAP) cihazları ise değişen seviyelerde sürekli PAP (CPAP) sağlar; daha fazlasına ihtiyaç duyulduğunda daha yüksek basınç ve daha azına ihtiyaç duyulduğunda daha düşük basınç. Özel algoritmalar kullanır ve bu nedenle sadece optimal sabit bir CPAP seviyesi belirlemek için değil, aynı zamanda OSA'yı tedavi etmek için sık kullanılır.

#### **CPAP**

Yüksek devirli bir jeneratör sayesinde oda havasını sıkıştırarak belirlenen basınçta hava akımı oluşturup, bu akımı çeşitli modaliteler ve arayüzler kullanarak hastaya uygulayan cihazlardır. İlk kez 1981 yılında Sullivan ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Cihaz, inspirasyon (IPAP) ve ekspirasyonda (EPAP) basıncı sabit tutacak şekilde hava akım basıncını ayarlar. Genellikle 4-20 cmH<sub>2</sub>O basınç aralığında ayarlanabilen, 20-60 L/dak akım sağlayan şekilde üretilmiştir. Bu cihazı kullanan hastanın mutlaka spontan solunumu olmalı ve inspiriyum-ekspiryum tetiklemesi hasta tarafından yapılmalıdır. Bu cihazların kullanımında amaç; üst solunum yolunun (ÜSY) uykuda açık kalmasını sağlamak, ventilasyonu ve uyku kalitesini düzenlemektir. Etkin tedavi için; tüm kullanım süresinin >%70 üzerinde ve kullandığı gecede en az >4 saat olmalıdır çünkü cihazların ÜSY'nin kasları üzerine etkisi olmadığı ve sadece kullanıldığı sürece "iyileştirici cihaz" etkisi gösterdiği için CPAP tedavilerinin hastalığı tamamen tedavi edici etkisi yoktur. Bu sebepten dolayı, hasta cihazı kullandığı süre boyunca tedaviden fayda görür.

Günümüzde American Academy of Sleep Medicine (AASM)'ye göre CPAP tedavisi endikasyonları şu şekilde iken (1) ;

1. AHİ >15/saat olması,
2. AHİ >5/saat ve buna ilave olarak

a- gündüz aşırı uyku hali

b- yaşam kalitesinde düşüklük

c- ek hastalık (hipertansiyon, inme, iskemik kalp hastalığı vs...) bulunması

Ülkemizde cihazın tedavi için Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) "Sağlık Uygulama Tebliği" ne göre aşağıdaki koşulların klinisyen tarafından raporlanması gerekmektedir ( 2) .

1. Apne indeksi (Aİ) en az 15/saat veya AHİ en az 30/saat veya apne, hipopne ve solunum eforu sonucu uyanma sayısını gösteren solunum sıkıntı indeksi (RDI) en az 30/saat olarak tespit edilmesi,
2. AHİ veya RDI 5-30/saat arasında olmakla birlikte artmış gündüz uykululuk, bilişsel etkilenme, duygu durum bozuklukları, uykusuzluk veya hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme veya uykuyla ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi sendromlarından birinin olması olarak bildirilmiştir.

Genel olarak OSA da PAP tedavisinin hedefleri; Apne ve hipopnelerin ortadan kaldırılması, gece boyunca yeterli oksihemoglobin saturasyonunun sağlanması, arousalların yok edilip uyku devamlılığının sağlanması, uyku yapısının (uyku evrelerinin dağılımı ve sürelerinin) düzeltilmesi ve hastalığa bağlı komorbidite ve mortaliteyi önlemesi olmalıdır. CPAP tedavisi veya titrasyonundan önce cihaza ait bazı özelliklerin ayarlanması tedavi ve titrasyon başarısını artırır.

Bu özelliklerden bazıları şunlardır:

Rampa süresi özelliği:

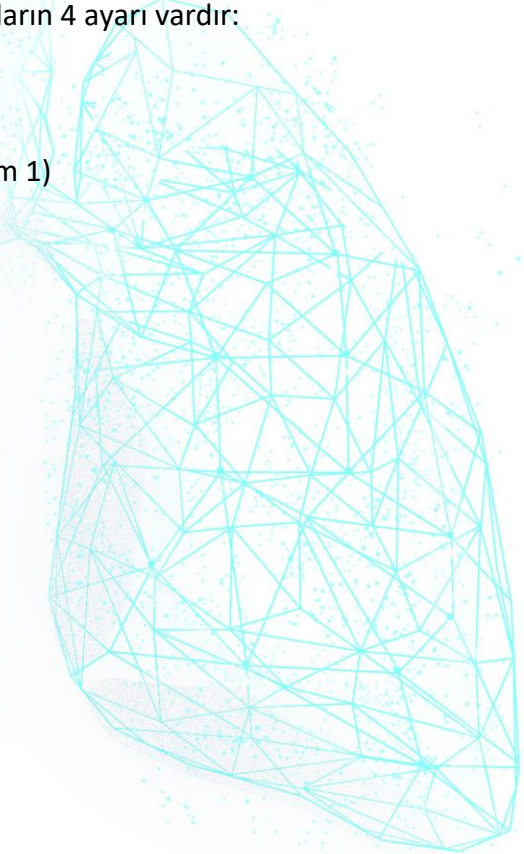
Yeni CPAP kullanıcılarının CPAP makinelerini kullanmaya alışmasına yardımcı olur. Teşhis edilmiş hava basıncı ile başlamak yerine, rampa süresi ayarı, daha düşük bir basınçta başlanmasına ve kademeli olarak öngörülen basıncınca yükselmesine olanak tanır. Rampa başladığında, öngörülen basıncınca kadar istikrarlı bir şekilde artar. Cihazınıza bağlı olarak 5 dakika ile 45 dakika arasında bir süre seçebilir.

EPR (Expiratory Pressure Relief) = FLEX özelliği:

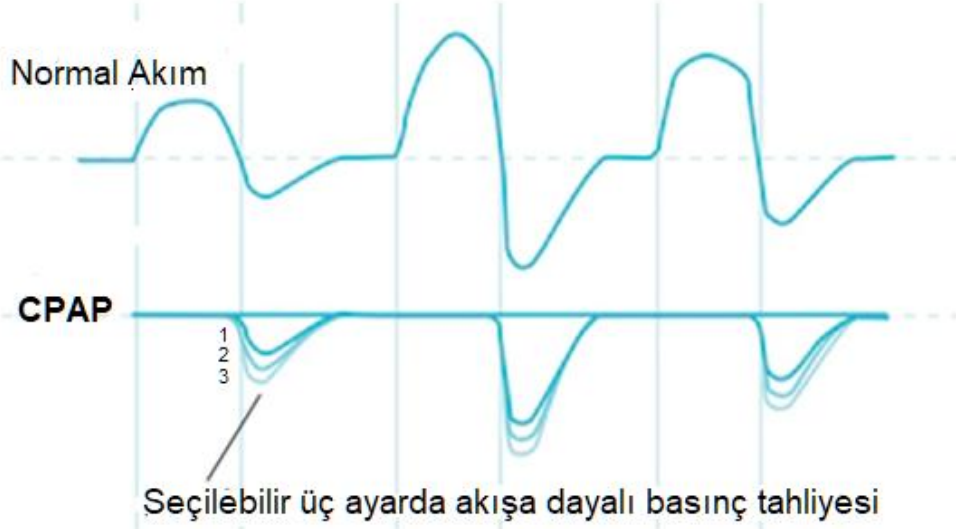
Hastanın doğal solunum siklusuna uyum sağlamayı amaçlayan özelliklerden, hastanın inspiyum-ekspiryum arası daha yumuşak geçiş yapmasını, ekspiryum yüklenmesini azaltmayı hedefleyen özellik. CPAP tedavisi veya titrasyonu sırasında nefes vermemizi kolaylaştırmayı sağlayan teknolojidir. EPR ve C-flex aynı modaliteler olup farklı cihaz modellerinin aynı fonksiyonu gösterdiği tanımlamalardır. C-Flex' veya EPR özelliği olan cihazların 4 ayarı vardır:

1. KAPALI,
2. Ayar 1 = hafif konfor (1 cm H2O),
3. Ayar 2 = orta konfor (2 cm H2O),
4. Ayar 3 = maksimum konfor (3 cm H2O) (Resim 1)

Resim 1. CPAP cihazı C-flex özelliği



### CPAP cihazı C-flex basınç profili



### Auto-CPAP (APAP):

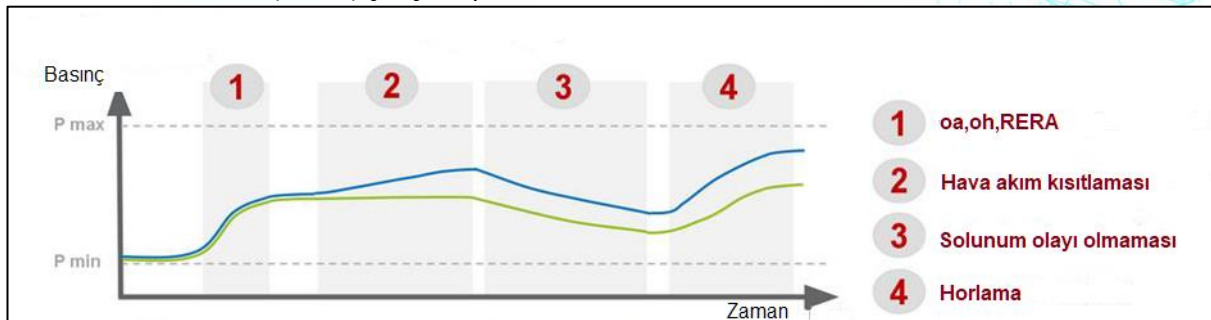
APAP cihazları hava yolu açıklığını sağlayan devamlı basıncı, otomatik olarak kendisi ayarlayan cihazlar olarak tasarlanmıştır. Gece boyunca hastanın pozisyonu, uyku evresi ve başka değişikliklere karşı basıncı düzenleyerek hava yollarını stabilize eder.

APAP cihazlarının çalışma prensipleri (basınç düzenleme algoritmaları) çoğunlukla;

- Hava akımı amplitüd değişikliklerinde,
- Hava akım limitasyonlarında,
- Horlama varlığında (vibrasyon) ve/veya
- Havayolu impedansındaki değişikliklere göre basınç artışı ve azaltması yapar .

Cihazın basınç uygulama aralığı önceden ayarlanan başlangıç alt limiti ve maksimum üst limiti arasında olur. Herhangi bir solunumsal patoloji olmaması durumunda cihaz efektif tedavi basıncını gittikçe düşürmeye başlar ( Resim 2 ).

Resim 2. Auto-CPAP (APAP) çalışma prensibi.



Auto-CPAP cihazları endikasyonları:

1. Pozisyonel veya REM ile ilişkili OSAS hastalarında,
  2. Sabit basınçlı CPAP cihazını tolere edemeyenlerde,
  3. Alkol alımı ile gece boyunca değişen üst solunum yolu kollapsibilitesi olanlarda,
  4. Zaman içinde değişebilen beden kitle indeksi nedeniyle tercih edilirken ;
- Konjestif kalp yetmezliği ,
  - Uyku ile ilişkili hipoksemi-hipoventilasyon sendromlularda,
  - Santral uyku apnelilerde
  - KOAH gibi genelde ek hastalıkla birlikte olanlarda (=Overlap Sendrom),

APAP cihazlarının hem titrasyonda hem de tedavide kullanımı kontrendikedir.

### Titrasyon ( CPAP-APAP)

Titrasyon öncesi titrasyon başarısını ve tedavi uyumunu artırmak için hastalara titrasyon gecesi uygun eğitimin verilmesi,kullanılacak cihazın hastaya tanıtımı ve uygun maske seçimi yapıp uyanırken cihaz ile alıştırma yapmak son derece önemlidir. Titrasyon başarısını tanımlayan kriterler AASM tarafından belirlenmiştir ( 3).

AASM' ye göre :

Optimal titrasyon:

- RDI <5 (en az 15 dk'lık kayıt boyunca, REM evresi ve supin pozisyon dahil)
- Arousal ve uyanılıklarla bölünmeyen kesintisiz ve kaliteli uyku

Başarılı titrasyon:

- Orta-Ağır OSAS için RDI <15 veya hafif OSAS için RDI 'de %50 azalma (en az 15 dk'lık kayıt boyunca, REM evresi ve supin pozisyon dahil)
- Arousal ve uyanılıklarla bölünmeyen kesintisiz ve kaliteli uyku

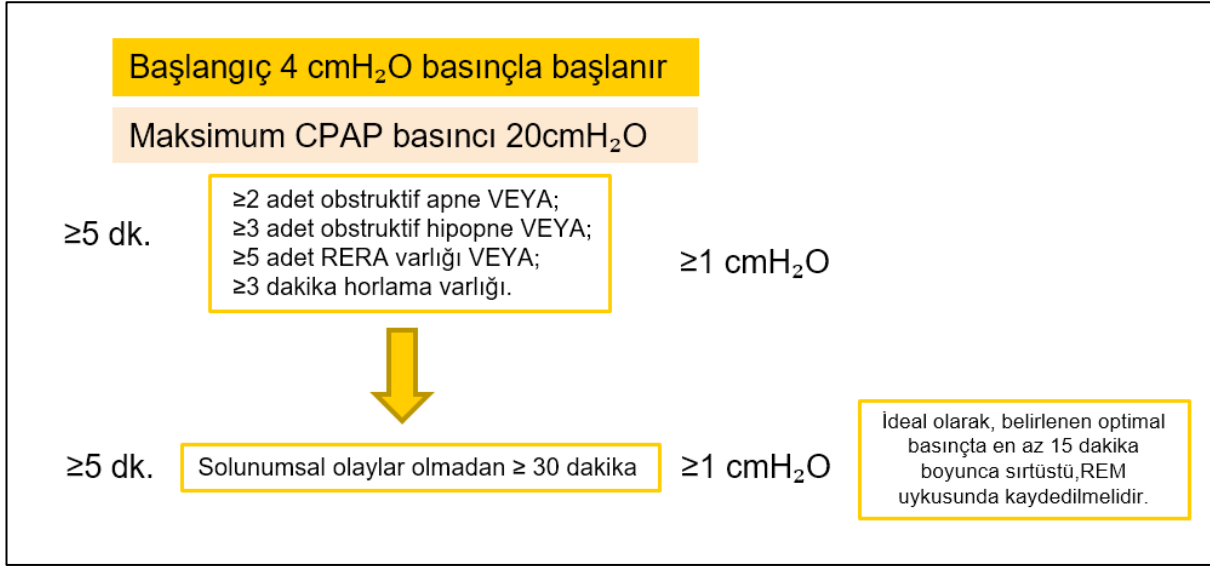
Kabul edilebilir titrasyon:

- RDI > 15 ama %75 azalma var
- Basıncın etkinliği REM'de gösterilememiş olmasıdır.

Kabul edilemez titrasyon ise bu kriterlerin sağlanmamasıdırki, bu hastaların yeniden değerlendirilmesi ve/veya başka bir tedavi seçeneğinin düşünülmesi gerekir.

OSA'lı hastalarda optimal sabit seviyeli PAP'ı belirlemek için laboratuvar içi PSG çalışması sonrasında titre edilen sabit seviyeli CPAP, PAP titrasyonu için altın standart yöntemdir.Etkinliği ve kapsamlı klinik deneyimlere dayalı olarak, OSA'lı çoğu hasta için geleneksel olarak birinci basamak tedavi iken, APAP OSA'lı seçilmiş hastalarda alternatif. Optimal CPAP seviyesi, tam gece sonrası veya yarı gece PSG sırasında sabit seviyeli bir CPAP cihazı kullanılarak uyku laboratuvarında belirlenir.Titrasyonda uygulanacak protokoller American Academy of Sleep Medicine (AASM) tanımlanmıştır. (3) (Resim 3).

Resim 3: CPAP titrasyon algoritması



Tüm solunumsal olaylar elimine olduktan sonra 30 dakika boyunca solunumsal olay olmazsa, REM' e kadar aynı basınçla gidilir. REM de sırtüstü solunumsal olay kontrol edilir, hasta 15 dakika sırtüstü pozisyonda yatması sağlanır. Solunumsal olay olursa basınç 1 cm H<sub>2</sub>O yükseltilir. Yine basınç artırma gereksinimi için 10 dakika izlenir, gerekiyorsa o zaman artırılır. Hasta titrasyon esnasında uyanırsa ve basıncın çok yüksek olduğundan şikayet ederse, basınç, hastanın uykuya geri dönmesine izin verecek kadar rahat olduğunu bildirdiği şekilde seçilen daha düşük bir basınçta yeniden başlatılmalıdır.

Hastanın solunumsal olayları ortadan kalkmasına karşın, üst solunum yolu direnç (UARS) artışına bağlı tekrarlayan Arousallar veya İnsomnia oluşabilir. Bu residual direnci kırmak için 2cm H<sub>2</sub>O-5 cmH<sub>2</sub>O artırılabilir. CPAP basıncının 15 cmH<sub>2</sub>O olmasına karşın halen obstruktif respiratuvar olaylar gözlenirse titrasyonda BPAP' a geçilir (3).

### Titrasyonda APAP cihazı

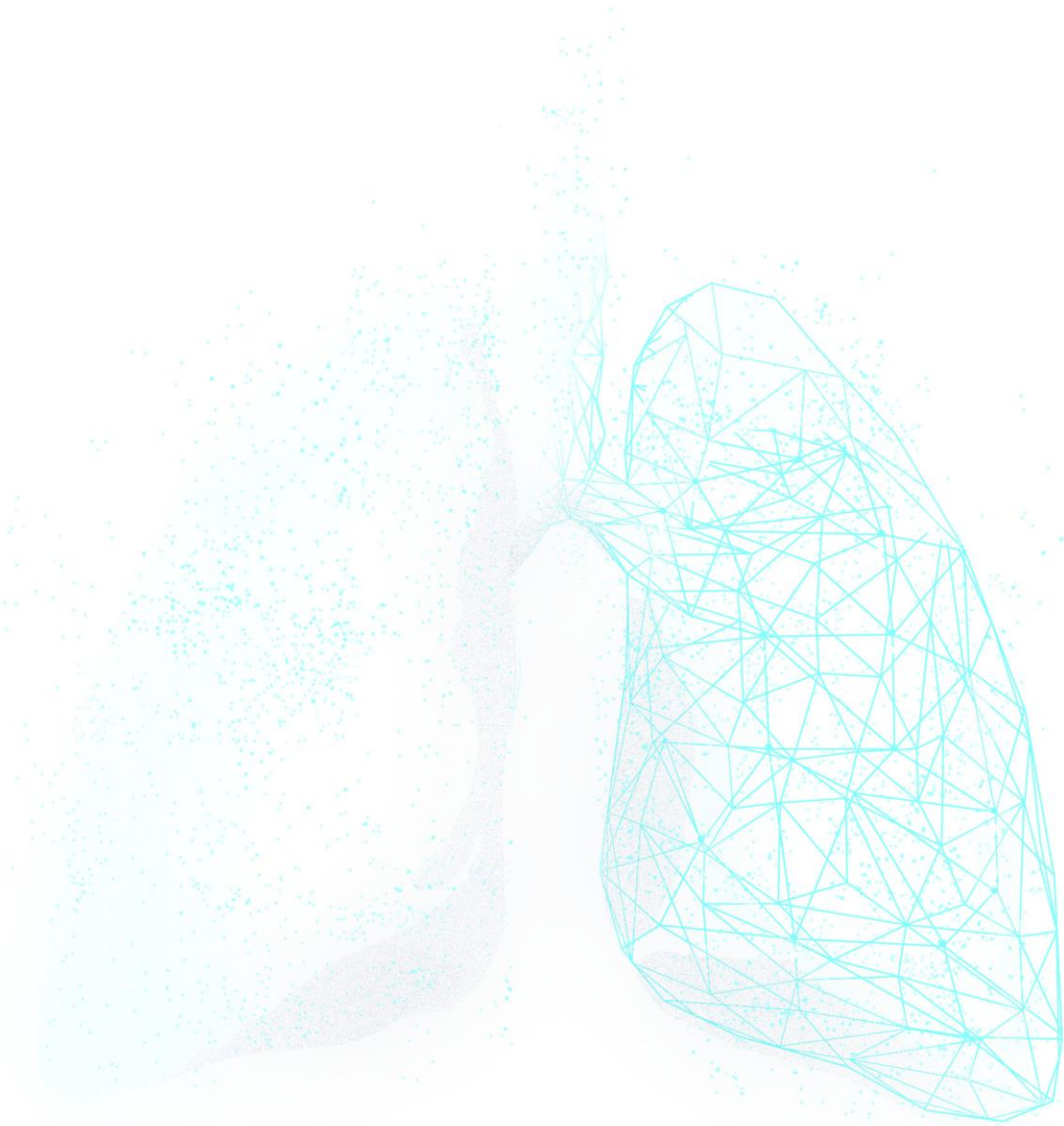
APAP cihazı teknisyen kontrolünde PSG altında orta ve ağır OSA' lı hastaların CPAP tedavisi için sabit basınç saptamak için kullanılabilir. Fakat ülkemizde, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) "Sağlık Uygulama Tebliği" ne göre cihaz geri ödemesi olmamasına rağmen polisomnografi ve teknisyen kontrolü olmadan da APAP cihazları evde titrasyon amaçlı , orta ve ağır OSA hastalarda; auto modunda kullanılabilir. Yalnız hastalarda hastalığa eşlik eden ciddi rahatsızlık olmaması gerekir (Örneğin KOAH, Kalp Yetmezliği, Santral Uyku Apne Sendromu ve OHS gibi.)

Laboratuvar ortamında APAP cihazı ile titrasyon algoritması CPAP cihazında olduğu gibi olmasına rağmen Bir APAP cihazı ile evde optimal titrasyon yöntemi belirsizdir. APAP cihazı ile CPAP basıncı belirlenmiş hastalarda CPAP kullanımı ve etkinliği ilk haftalarda yakından kontrol edilmeli, CPAP basıncı belirlenmiş hastalarda semptomlar düzelmediğinde veya kullanım sorunlu olduğunda CPAP titrasyonu laboratuvar ortamında kontrol edilmelidir.

Optimum sabit seviyeli CPAP ayarı için , tipik olarak, APAP cihazı tarafından ölçülen obstruktif olayların zamanın % 90 veya 95'inden fazlası ("P90 ve P95 basıncı") için kaldırdığı basınç seviyesi kullanılır. Bu veriler çoğu APAP cihazı tarafından sağlanır. Çoğu modern APAP cihazı, seçilen basıncın etkinliğini doğrulamak için kullanılacak bir REI (polisomnografi (PSG) sırasında ölçülen apne-hipopne indeksinin (AHI) cihaz tarafından hesaplanan değeri) 'nin yanı sıra P90 ve/veya P95'i gösterir.

**Kaynaklar:**

1. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2019;15(2):335–343.
2. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği: Resmî Gazete Tarihi: 24.03.2013 Resmî Gazete Sayısı: 28597
3. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA; Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2008 Apr 15;4(2):157-71. PMID: 18468315; PMCID: PMC2335396.



## **05 KASIM 2022**

### **Bağımlılık, Tütün Bağımlılığının Nörobiyolojisi**

#### **Esen Sayın Gülensoy**

#### **Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı**

### **Bağımlılık**

Maddeyi kullanan bireyde bilişsel, davranışsal, fiziksel problemlere yol açmasına ve sosyal hayata uyumu bozmasına rağmen madde alımının kontrol edilememesi durumudur.

Bir yıl içinde aşağıdakilerden en az ikisi kendini göstermeli, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ve işlevsellikte düşmeye yol açmalıdır:

1. İstendiğinden daha büyük ölçüde veya uzun süreli kullanım
2. Maddeyi bırakmak veya kontrol altında tutmak için istek veya sonuç vermeyen çabalar
3. Maddeyi elde etmek, kullanmak veya etkilerinden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayırma
4. Madde kullanımı için çok büyük bir istek duyma veya kendini zorlanmış hissetme
5. Tekrar eden kullanım sonucu sorumluluklarını yerine getirememesi (işte, okulda, evde)
6. Olumsuz etkilerine rağmen kullanıma devam etme (toplumsal ve kişiler arası sorunlar)
7. Kullanımdan dolayı günlük etkinliklerin bırakılması veya azaltılması (iş, eğlence vb.)
8. Tehlikeli olabilecek durumlarda dahi kullanmaya devam etme
9. Olumsuz bedensel veya ruhsal etkilerinin bilinmesine rağmen kullanmayı sürdürme
10. Maddeye tolerans gelişmiş olması
  - İstenen etkinin ortaya çıkması için artan madde gereksinimi
  - Aynı miktarda maddenin sürekli kullanımı sonucu etkisinin azalması durumu
11. Yoksunluk belirtileri (Bulantı, uykusuzluk, kusma, sinirlilik, bunaltı, huzursuzluk, saldırganlık, ishal, terleme, titreme, kas sızıları, ateş vb.). Her madde yoksunluk belirtisi göstermez.

Kullanılan maddeye tolerans gelişimi ya da yoksunluk semptomları varsa fiziksel bağımlılık, yoksa psikolojik bağımlılıktan söz edilebilir. Bağımlılık yapıcı maddeler insan beyninin ödül yolağı olarak nitelendirilen mezokortikolimbik alandaki ekstrasellüler dopamin seviyesini arttırarak aktivite göstermektedir. Ventral tegmental alandan başlayıp nükleus akumbens ve prefrontal kortekse giden dopaminerjik innervasyonlar insan beynindeki ana ödül yolağını oluşturur. Ayrıca uzun süreli madde kullanımının hücresel, moleküler ve yapısal düzeyde uzundönemli ve kalıcı nöroadaptasyonlara sebep olmaktadır. Amigdala, duygusal hafıza oluşturma, depolama ve ekspresyonunda görevli olarak öne çıkan bir beyin bölgesidir.



## Tütün Bağımlılığı Nörobiyolojisi

Sigara dünyada önlenebilir ölümlerin ve hastalıkların en büyük nedenlerinden biridir. Sigara içimi nikotine olan bağımlılıkla motive edilmektedir. Nikotin, tersiyer amin yapısında, alkaloid, renksiz, uçucu sıvı formda bir maddedir. Sigaradan çıkan dumanın solunması ile duman partikülleri nikotini akciğerlere taşır ve hızla pulmoner venöz dolaşıma geçer. Nikotin daha sonra arteriyel dolaşıma girer ve akciğerlerden beyne yaklaşık 8-10 saniyede ulaşır. Başlıca metabolize olduğu yer karaciğer, atıldığı organ böbrektir. En önemli metabolitleri kotinin ve nikotin -N- oksittir. Periferik ve santral sinir sisteminde nikotinic kolinerjik reseptörlere bağlanır. Reseptörün iki alt birimi arasındaki arayüzde nikotinin bağlanması kanalı açar, böylece sodyum veya kalsiyum girişine izin verir. Kalsiyumun nörona girişi ile birlikte nörotransmitterler salınır. Merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde bulunana nAChR, beş protein alt ünitesinden (subunit) oluşur.  $\alpha 4\beta 2$  reseptörü nikotin bağımlılığının ana aracısıdır.

Nikotin, mezolimbik alanda, korpus striatumda ve ön kortekste dopamin salgılar. Orta beynin ventral tegmental bölgesindeki ve accumbens çekirdeğinin kabuğundaki dopaminerjik nöronlar, ilaca bağlı ödülde kritik öneme sahiptir.

Nikotin ayrıca hem dopamin salınımını kolaylaştıran glutamat salınımını hem de dopamin salınımını engelleyen  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) salınımını artırır. Nikotine uzun süre maruz kalındığında, bazı nikotinic kolinerjik reseptörler duyarsızlaşır. Sonuç olarak, glutamat aracılı uyarım devam ederken GABA aracılı inhibitör uyarı azalır, böylece dopaminerjik nöronların uyarımı artar ve nikotine yanıt artar.

Ayrıca prefrontal korteks, talamus ve görsel sistemdeki aktiviteyi artırarak kortikobazal gangliyon-talamik beyin devrelerinin aktivasyonunu yansıtır ve striatumda dopamin salgılar. Nikotin bağımlılığında rol oynayabilecek diğer nörotransmitterler hipokretinler, lateral hipotalamusta üretilen nöropeptidlerdir, nikotinin beyindeki ödül merkezleri üzerindeki uyarıcı etkilerini düzenler ve kemirgenlerde nikotinin kendi kendine uygulanmasını modüle eder.

Nikotin karşı tolerans gelişir. Aynı etkinin sürekliliği sağlamak için giderek artan dozlarda madde alma gereksinimi oluşur. Nikotine tekrarlayan maruziyeti sonucu, nöroadaptasyon gelişir.

Nikotin; uyarandır, stres ve kaygıyı azaltır. Sigara, konsantrasyonu arttırarak kişinin performansını arttırır. Sigaranın bırakılmasıyla yoksunluk bulguları ortaya çıkar. Yoksunluk bulguları; irritabilite, depresif duygu durum, huzursuzluk, anksiyete, konsantrasyon güçlüğü, iştah artışı, yerinde duramama ve tütün içme arzudur. Bireylerin sigara bağımlısı olmasında en önemli etkenler bu ödüllendirici mekanizmalar ve yoksunluk bulgularıdır.

## KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği (2013). Hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı, (DSM-V), Amerikan Psikiyatri Birliği Washington DC.
2. Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı, T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2011
3. Figen OCAK, Zeynep YÜCE FABAD, Nikotin ve Nikotin Taşıyan Sistemler, J\_ Pharm. Sci., 22, 145-154, 1996
4. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004;328:1519.
5. Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation — United States, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:1227–32
6. Mehmet Atilla UYSAL, Nikotin Sizi Nasıl Esir Alıyor? Tütün Bağımlılığının Nörobiyolojisi, Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2016; 4 (1): 37-43
7. Benowitz NL [Nicotine addiction.](#) N Engl J Med. 2010 Jun 17;362(24):2295-303. doi: 10.1056/NEJMra0809890
8. Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. Trends Pharmacol Sci 2004;25:317–24.
9. Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. Pharmacol Biochem Behav 2001;70:439–46.
10. Maskos U, Molles BE, Pons S, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. Nature 2005;436:103–7.

## **05 KASIM 2022**

### **Vena Kava Süperior Sendromu**

#### **Prof. Dr. Dilaver Taş**

#### **Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi**

Vena Kava Süperior Sendromu (VKSS), Vena Kava Süperior'daki (VKS) kan akımının tam yada parsiyel obstrüksiyonuna yol açan klinik semptom ve bulguların ortaya çıkması durumudur. Malignite ilişkili obstrüksiyonlar, VKS içine direk tümör invazyonu veya eksternal kompresyon sonucu ortaya çıkar. Yine VKS içinde oluşan trombüsler nedeniyle veya benign nedenlere bağlı olarak VKSS ortaya çıkabilir. VKSS'de eksternal kompresyon ve trombüs birarada görülebilir. Malignite ilişkili VKSS, tüm VKSS olgularının %60-90'ını oluşturur.

Sendrom oluşması ile ortaya çıkan belirtiler, nörolojik (baş ağrısı, bulanık görme, papil ödemi ve bilinç düzeyinde azalma), larengofarengal (öksürük, nefes darlığı, stridor, dil ve larinks ödemi), fasiyal (periorbital ödem, konjunktival ödem, nazal konjesyon, fasiyal ödem, plethora, proptozis) ve göğüs duvarı ve üst ekstremiteler (boyun ve göğüs duvarında venöz dolgunluk, üst ekstremiteler ödemi, plethora) bulguları şeklinde görülür. VKSS'li hastaların PA akciğer grafisinde mediastinal genişleme ve plevral efüzyon ve Toraks BT'de VKS'ye bası yapan kitle lezyonu, intravasküler trombüs saptanabilir. Vena Kava venografisi ile bası ve trombüs gösterilir. VKSS'de larengal ödem, beyin ödemi, hemodinamik bozukluk gibi hayatı tehdit eden patolojiler saptanması durumunda hastanın hızlı olarak semptom düzeltilmesine yönelik müdahaleler gereklidir.

Bunlar, hastanın oturur pozisyona getirilmesi, sıvı kısıtlama, diüretik tedavi, kortikosteroid uygulanması ve obstrükte olan VKS'ye stent uygulanması olarak sayılabilir. VKSS'li hastanın tedavisi, hem sendromun düzeltilmesi hem de altta yatan hastalığın tedavi edilmesini amaçlar. Malignite ile ilişkili VKSS'li hastalarda kanser tipine göre radyoterapi, kemoterapi uygulanması gereklidir. Stent uygulamaları son yıllarda VKSS'li hastalarda daha çok tercih edilmektedir.

## 05 KASIM 2022

### Palyatif Bakımda Hasta Kabul Kriterleri

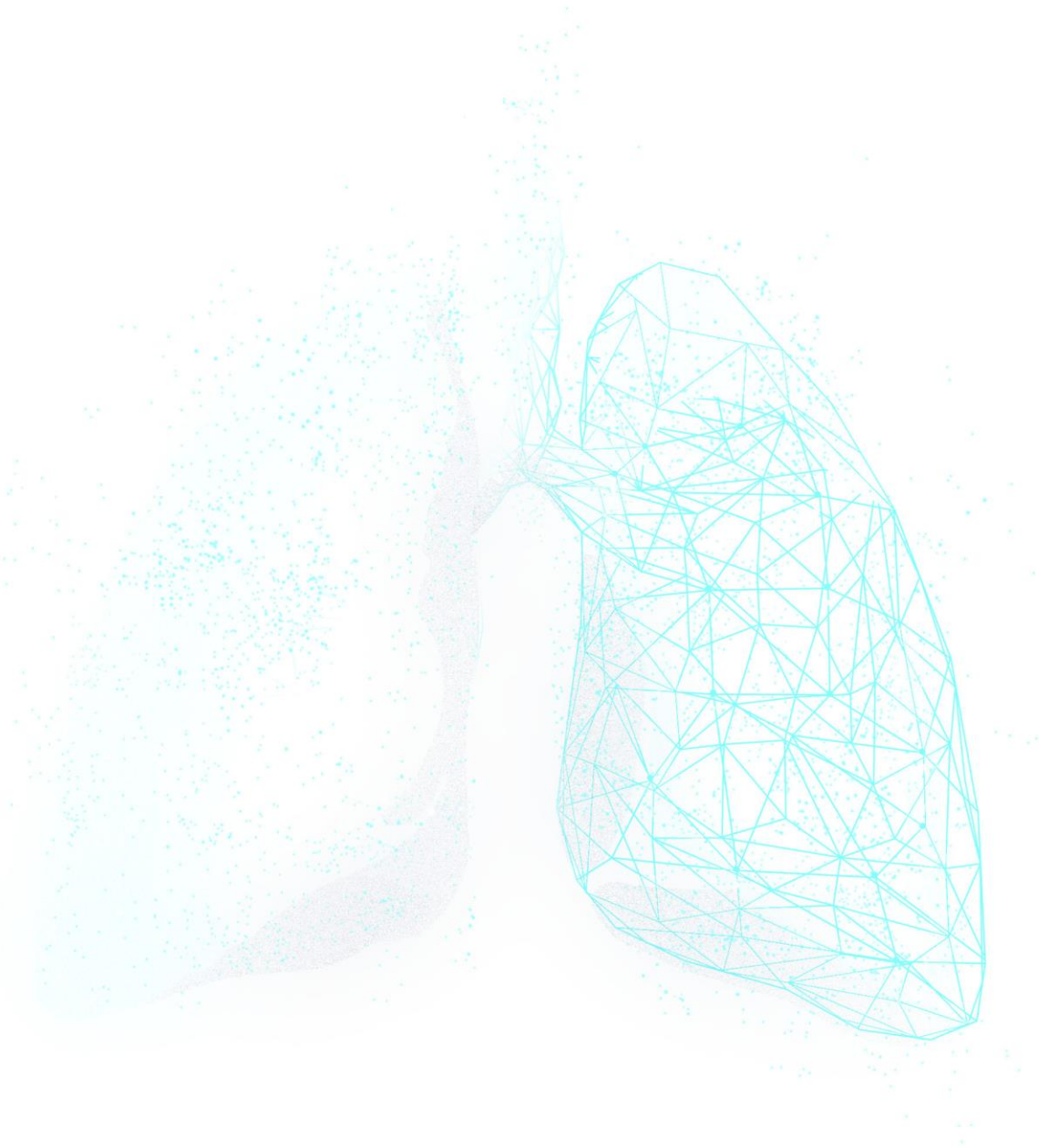
#### Dr. Nalan Ogan

Dünya çapında, her yıl yaklaşık 57 milyon insanın palyatif bakıma ihtiyacı olduğu tahmin edilmektedir. Bu grubun % 67,1'ni 50 yaş üstü yetişkinler oluşturur ve bu grubunda çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde (%76) yaşamaktadır. Yetişkinler arasında, palyatif bakım gerektiren en ciddi hastalıklar kanser, HIV/AIDS, serebrovasküler, demans ve akciğer hastalıklarıdır. Diğer hastalıklar; iskemik/iskemik olmayan kalp damar hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, arterioskleroz, kas-iskelet sistemi hastalıkları, HIV, tüberküloz ve yaralanmalar sayılabilir. Semptomlardan; ağrı, nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, anksiyete/endişe, deliryum, demans, depresyon, ishal, kaşıntı, bulantı kusma en sık karşılaşılanlardır. Hastalık grupları heterojen ve sağ kalım prognozları değişkendir.

KOAH, multisistem bir hastalıktır ve hastaların sadece %2-20 hizmete ulaşabilmektedir. FEV1  $\leq$  %30, MMRC dispne indeksi 4-5, hipoksemi ( $PO_2 \leq 55$  mmHg) / hiperkapni ( $PCO_2 \geq 50$  mmHg), komorbiditeler, sık ve ciddi alevlenmeler gibi kötü prognoza sahip hastalar bakıma ihtiyaç duyulabilir. Kr KC hastalarında da Grade 4 fibrozis/ siroz, asit, hepatik ensefalopati, tekrarlayan varis kanamaları, alkol kullanımının devamı ve nakil ol(a)mayanlarda palyatif bakım planlaması yapılmalıdır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)  $GFH < 15$  ml/dk, renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir. Uygun hastalarda diyaliz, olmayanlarda konservatif tedavi ile mevcut nefes darlığı, ağrı, kaşıntı, kaşeksi, bulantı, kusma gibi yaşam standartlarını bozan semptomları tedavi etmek gerekir. Kalp yetmezliği de 65 yaş üstü kişilerde sıklıkla görülen kronik hastalıklardan bir tanesidir. NYHA 3-4,  $EF < 25$ , kaşektik, depresyon, anksiyetesi bulunan, çoklu hastane yatışları olan hastalarda hasta yakınları ile beraber ileri bakım planlaması yapılmalıdır. Nörodejeneratif hastalık grubu, bireyin günlük görevlerini yerine getirme yeteneğini etkileyen ilerleyici sinir hücresi ve sinaps kaybı ile karakterizedir. Tekrarlayan tıbbi komplikasyon, solunum yetmezliği, progresif disfaji, beslenme zorluğu, ileri düzey demans durumlarında palyatif bakım ihtiyacı doğmaktadır. HIV/AIDS'de anti-retroviral tedavinin (ART) ortaya çıkışı ile ölümler önemli ölçüde değişmekle beraber tedaviye erişim yetersiz olan özellikle Doğu ve Güney Afrika gibi ülkelerde mortalite yüksek seyretmeye devam etmektedir. Tüberküloz'da HIV'den sonra dünya çapında enfeksiyonda 2. en sık ölüm nedenidir. HIV ile birlikteliği ciddi seyredebilir. Ağrı, nefes darlığı, hemoptizi, gastrointestinal semptomlar, depresyon, anksiyete ve tükenmişlik durumlarında palyasyon gerekmektedir. Malignite, toplumda en sık görülen sağlık sorunlarından birisidir. Hastalık grubu heterojen ve sağ kalım prognozları

değişkendir. Özellikle Karnofsky < 50 veya ECOG < 2, ciddi komorbiditeler, kontrol altına alınamayan ağrı, dispne gibi semptomları olan hastalarda palyatif bakım planlaması yapılmalıdır.

Malign /malign olmayan hastalarda , palyatif bakım ihtiyacını değerlendirmede yüksek risk altındaki hastaların seçilmesine yardımcı olmak için geliştirilmiş, uygulaması basit, tekrarlanabilir indeksler mevcuttur. Bununla birlikte palyatif bakım hizmetlerine sevkte engeller olabilir. En verimli bakım modeli, koşullara en uygun bakımı doğru zamanda veren doğru kişilere sahip olmaktır.



**05 KASIM 2022**

**TÜTÜN KONTROLÜ VE SİGARA BIRAKTIRMA YÖNTEMLERİ KURSU**

**Sigara Bırakma Tedavilerinde Farmakolojik Yaklaşımlar, Rutin Uygulama Ve İlaç Etkileşimleri**

**Uzm.Dr. Berna Botan YILDIRIM**

**Başkent Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ABD**

Tütün bağımlılığı, bireysel bir sorun olmaktan ziyade, tüm toplumu ilgilendiren bir meseledir. Sigara içildikten veya dumanı solunduktan belli bir zaman sonra kişide bağımlılığın oluştuğunu gösteren birtakım fiziksel ve psikolojik belirtiler ortaya çıkmaya başlar. İştah farmakolojik tedavide amacımız yoksunluk belirtilerinin gelişmesini önlemek veya azaltmak ile nikotinin ödüllendirici etkisini engellemektir.

**Kime farmakolojik tedavi verelim?**

Fageström skoru Dört ve üzeri olan bireylerle skoru dördün altında olsa bile tekrarlayan denemelere rağmen bırakamayan kişilere farmakolojik tedavi vermek gerekir.

Amerikan İlaç ve Eczacılık Dairesi (FDA) nikotin bağımlılığında ;

- ✓ İlk sıra tedavide NRT (Nikotin Replasman Tedavisi)
- ✓ Bupropion
- ✓ Vareniklini onaylamıştır.

**Hangi ilacı seçelim?**

Kontrendikasyonlar bizi yönlendirir. Hiçbir kontrendikasyon yoksa en etkili yöntemi tercih edilmelidir.

**NİKOTİN REPLASMAN TEDAVİLERİ**

Nikotin replasman tedavisi (NRT) dünyada bugüne kadar en çok kullanılan **birinci basamak ilaç tedavisi** yöntemidir.

- **Nikotin bandı**
- **Nikotin oral formları** (Nikotin sakızı, Nikotin sublingual tablet, Nikotin pastil, Nikotin inhaler )

Nikotin yerine koyma tedavisinde amaç; nikotin eksikliğine bağlı olarak gelişen yoksunluk belirtilerini kontrol ederek tütün/sigaranın fiziksel bağımlılık açısından daha az sıkıntı ile bırakılmasını sağlamaktır. NRT'de kullanılan nikotin dozu sigara içimiyle alınan dozdan daha düşüktür. Değişik nikotin preparatlarında ulaşılan pik değer 6–12 µg/dl düzeylerinde iken, sigara içiminden sonra ulaşılan değer 35 µg/dl (20–50 µg/dl) düzeyindedir. Dolayısıyla düşük dozda uygulanan ve plazmada yavaş yükselen nikotin, yoksunluk belirtilerini önemli ölçüde ortadan kaldırırken, tütün ile alınan nikotinin pik etki ile ortaya çıkardığı zevk alma, konsantrasyon artışı gibi pozitif güçlendirici etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaz.

**NRT: Nikotin Bandı**

Banttaki nikotin yavaş salınımla deri ve derialtı dokusundan emilerek kan vasıtasıyla beyne ulaşır. Bant çıkarıldığında bile nikotin deriden yayılmaya devam eder. Bağımlılık skorları orta ve düşük olanlarda ilk tercih olabilir. Bupropion ve vareniklin ile kombine edilebilir.

24 saatlik ve 16 saatlik 2 formu vardır. 24 saatlik formun 21, 14 ve 7 mg nikotin içeren (30, 20, 10 cm<sup>2</sup>) 3 ayrı preparatı satışa sunulmaktadır. İçtiği sigara sayısı 10 adet/gün ve üzeri olanlarda 4–6 hafta süre ile 21 mg/gün bant formu kullanılır, ardından 2 hafta 14 mg/gün, 2 hafta 7 mg/gün şeklinde kullanılarak tedavi tamamlanır. Önerilen tedavi süresi 8–10 haftadır.

İçtiği sigara sayısı 10 adet/günden az olanlarda ise 14 mg/gün 6 hafta, 7 mg/gün 2 hafta kullanılması önerilmektedir. Uykusuzluk gibi sorun yaşayanlar için 16 saat etkili bant formu 8–10 hafta kullanılabilir ancak Türkiye’de bulunmamaktadır. 24 saatlik formu kullanırken gece boyu nikotin salınımı devam ettiği için uykusuzluk ve anormal/canlı rüya görme gibi sorunlar yaşanabilir. Bu durumda gece yatarken bantın çıkarılması önerilebilir.

Transdermal bantlar, sabah uyanınca gövde ya da üst kol derisinin kılız, kuru ve temiz bir bölgesine yapıştırılır. 24 saat yapıştırıldığı yerde kalması önerilir. 24 saatin sonunda bant çıkarıldığında yeni bant aynı yere uygulanmaz. Vakaların %50’sinde hafif derecede lokal deri reaksiyonu görülebildiğinden bu riski azaltmak için kullanıcılar bantların uygulandığı yerleri her gün, kol, omuz ve göğüs arasında değiştirmelidir (İlk yapıştırılan yere 4 gün sonra).

Nikotin bandı kullanan ve ilk iki hafta içinde hiç sigara içmeyen, 40 yaş üstü, erkek, eşi veya arkadaşı ile yaşayan, motivasyonu güçlü olanlarda Sigarayı bırakma oranı yüksek iken; ilk haftalarda > 3 sigara/gün içenlerde uzun dönemde relaps olasılığı yüksek tespit edilmiştir.

#### Nikotin Sakızı

Sakızların 2 ve 4 mg’lık formları bulunmaktadır. Olgu, uandıktan sonra ilk 30 dakika içinde tütün/sigara içmeye başlıyorsa 4 mg, 30 dakikadan sonra içmeye başlıyorsa 2 mg’lık formu tercih edilmektedir. İlk 1–6 haftalık süre içinde 1–2 saatte bir sakız, 7–9. haftalarda 2–4 saatte bir sakız, 10–12. haftalarda 4–8 saatte bir sakız kullanması önerilmektedir. ESNP 2020 rehberine göre ise düşük ve orta bağımlılıkta 2mg; yüksek bağımlılıkta (fageström skoru>7) 4 mg.lık form kullanılmalıdır. Günlük maksimum 24 adet kullanılabilir. Sakızlar çiğne-parket tekniği ile yavaş çiğnenmeli, ağız içinde yanma karıncalanma olduğunda yaklaşık çiğnemeye bir ara verilmeli ve sakız yanak mukozası ile diş eti arasında bekletilmelidir. Her ara verildiğinde sakız, ağzın farklı yerlerinde bekletilmelidir. Kullanım sırasında ve 15 dakika öncesinde yiyecek veya içecek tüketilmemelidir. Sakız ile önerilen tedavi süresi 12 haftadır. Nane, tarçın, portakal-çilek aromalı formları vardır.

#### NRT kontrendikasyonları

Akut miyokard enfarktüsü (son 1 ay içinde)	şiddetli kardiyak aritmiler
Anstabil angina pectoris	Yeni geçirilmiş serebrovasküler olay
Nikotine veya tedavi sisteminin bileşenlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık	Bant tedavisini güçleştirebilecek deri hastalıkları
<b>18 yaş altı, gebe ve emzirenler?</b>	

- Orta/ağır seviyede karaciğer yetmezliği, ağır böbrek yetmezliği, aktif duodenal ve gastrik ülser hastalarında dikkatle kullanılmalı.

#### NRT –Yan etkileri

Baş ağrısı, aritmi, taşikardi, Bulantı, hazımsızlık, hıçkırık, kabızlık- diyare, vertigo, sersemlik, uykusuzluk, anormal rüya görme, eklem ve sırt ağrısı, kas ağrısı, cilt reaksiyonları

#### Tedaviye uyum oranları;

Nikotin bantlarında %82, sakızlarda %38, spreylerde %15, inhalerlerde %11 olarak bildirilmiştir.

#### BUPROPİON HCL

Nikotin içermeyen, tedavi rehberlerine girmiş ilk ilaçtır. Aslında eski bir antidepresan ama sigara bıraktırmadaki etkinliği antidepresan etkisinden bağımsızdır. Norepinefrin ve dopaminin sinaptik geri alınımının zayıf bir inhibitörüdür. Nikotin yoksunluk belirtilerinin azalmasına neden olmaktadır.

Tedaviye sigara bırakılmadan önce başlanır. İlk 3 gün 150 mg , 4. günden itibaren 300 mg (150mg 2x1) olarak kullanılır. İki doz arası 8 saat ara olmalıdır. Akşam dozunun geç alınmaması önerilir. 7 - 14 gün içinde bir sürede hedef bırakma günü belirlenir. 300 mg/gün, 8 -12 hafta kullanımı önerilir. Tedavinin 6 ay kadar sürdürülebileceği bildirilmektedir

#### Yan etkileri :

Baş ağrısı, uykusuzluk (% 35-40), ağız kuruluğu (% 10), cilt reaksiyonları (Alerjik, anjiödem vb (%31.2)), nörolojik: SVO (%22.5), psikiyatrik: Depresyon ve intihar (%17.2)

**Bupropion** ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda, 65 yaş üzeri olgularda, Ağırlığı 45 kg'ın altında olan olgularda günlük doz yarıya indirilmelidir. SR formu epileptiklerde konvülsiyon eşğini düşürebilir. Kontrolsüz *diabet* ve *hipertansiyon* da dikkatli olunmalıdır. Gebelik kategorisi C'dir.

#### **Bupropion ilaç etkileşimi**

Antidepresanlar (imipramin, paroxetine), betablokerler (metoprolol), tip 1c antiaritmikler (propafenon,flekanid), antipsikotik (risperidon, thioridazin), hipoglisemik ajanlar ve insülin, teofilin ve sistemik steroidler ile etkileşir.

#### **Bupropion Kontrendikasyonları**

Epilepsi öyküsü	Anoreksiya veya bulumia
Konvülsiyonlu kafa travma öyküsü	Beta bloker kullanımı!!
Alkol kullanımı	Metoprolol=Beloc
Hepatik nekroz	Teofilin kullanımı!!
MAO inhibitörü kullanımı	

#### **VARENİKLİN**

$\alpha_4$ ,  $\beta_2$  subüniteleri içeren nöronal nikotinik reseptörlerin parsiyel agonistidir. Bu reseptörleri uyararak nikotinik **agonist** etkileri ile nucleus accumbensden dopamin salınımını sağlar. Aynı zamanda nikotinik reseptörlere bağlanarak **antagonistik** etki yapar. Böylece vareniklin kullanırken nikotin alınsa bile dopamin salınımında artış olmaz. Dopamin sürekli orta dozda salındığı için yoğun sigara içme isteği ve yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasını engeller.

#### Kullanım şekli ve dozu

1-3. gün 1x0.5 mg, 4-7. gün 2x0.5 mg , 8. günden sonra 2x1 mg ile devam edilir. 8-14. günler arası sigarayı bırakma günü belirlenir. Tedavi süresi 12 haftadır. %90'ı idrarda değişmeden, %10'u da metabolitleri olarak atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin klirensi <30 ml/dk olanlarda günde 1 mg geçilmemelidir. Bu hasta grubunda ilk 3 gün 0.5 mg 1x1; 4. günden sonra 0.5 mg 2x1 olarak devam edilir. Gebelik kategorisi **C'dir**.

#### Yan Etkiler

İlacın en sık bildirilen yan etkisi bulantı (%35.8) dir. Uykusuzluk (% 22) , canlı rüya (% 14.4), baş ağrısı (% 16.8) diğer sık görülen yan etkilerdir.

Bulantı belirgin olduğunda ilacı yemek ile birlikte alması önerilir, devam ederse ilacın günlük dozu 1 mg düşür, kontrol altına alındıktan sonra doz arttırmayı (2x 1 mg) denenir.

#### **FDA Uyarıları:**

- İlacın dikkat azalması ve görme bozukluğu yapabildiğinin bildirilmesini takiben; uzun süre araç kullananlarda, ağır vasıta şoförlerinde, pilotlarda, hava trafik kontrolörlerinde kullanılmaması önerildi.



- Yeni nöbet ve var olan nöbetlerin kötüleşmesiyle ilgili olgular bildirildiğinden epilepsisi olan hastalarda ve nöbet eşliğini düşüren durumlarda dikkatli olunmalıdır.
- Alkol ile kullanıldığında alkolün etkisini artırabileceğinden dikkatli olunmalıdır.
- 2016'da yapılan EAGLES çalışmasına göre tedavi altında olan psikiyatrik hastalarda ek olarak vareniklin verildiğinde, psikiyatrik hastalıkta kötüleşme olmadığı görüldü.

### Vareniklin 2021 son uyarı!!!!

Pfizer, sigara bağımlılığına karşı kullanılan Chantix isimli ilacı **nitrozamin (N-nitrozo-varenicline)** adı verilen ve kansere yol açan madde nedeniyle toplatma kararı aldığını açıkladı (HAZİRAN 2021). FDA tarafından ilacın insanlarda kanser riskinin potansiyel olarak artmasına yol açabileceği ama bu ilacı kullanan hastalar için acil bir risk bulunmadığı ve eczacıların ilacın yenisini sağlayana veya doktorları farklı bir tedavi reçete edene kadar mevcut ilaçlarını almaya devam edebileceklerini de belirtti.

### İKİNCİ SEÇENEK İLAÇLAR

#### NORTİRİPTİLİN:

Trisiklik antidepresandır. Sigara bırakmada etkinliği %4 -12'dir. Bupropion ve NRT tedavisi ile benzer başarıya sahiptir. Ancak FDA tarafından onaylanmamıştır.

**Yan etkileri;** Ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, sersemlik, ritim bozukluklarıdır.

Başlangıç dozu: 25 mg'dır. 5 hafta içerisinde 75-100 mg'a çıkarılır. Max doz 8-12 hafta kullanılır ve doz azaltılarak kesilir.

#### KLONİDİN:

Alfa2-adrenerjik ve imidazolin reseptör agonistidir. Seksenli yıllarda antihipertansif ve alkol ve opiat bağımlılığı tedavisinde kullanılmıştır. İritablite ve huzursuzluk gibi nikotin eksikliği belirtilerini azaltır. Sedatif etkisi ile anksiyeteyi giderir. Sigara bırakmada plasebodan ortalama 2 kat daha etkilidir. Ancak FDA tarafından onaylı değildir.

Klonidin tedavisi sigara bırakma gününden hemen önce (en çok 3 gün önce) ya da sigara bırakma gününde başlatılmalıdır. Başlangıç dozu 2X 0,1 mg/gün ya da TD yoldan günde 0.10 mg'dır. Gerekse doz haftada bir 0.10 mg artırılabilir. Tedavi süresi 3 ile 10 hafta arasında değişmektedir.

#### CYSTİSİNE

Cystisus laburnum bitkisinden elde edilen bir alkaloiddir.  $\alpha_4$ ,  $\beta_2$  Nikotinic asetilkolin reseptör parsiyel agonisti olup plaseboya oranla sigara bırakmada 3.98 kat fazla etkili ve güvenlidir. Ancak yan etkiler plaseboya göre biraz daha fazladır (Dispepsi, bulantı, baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlar).

1999'da Sovyetler sonrası Rusya Federasyonu'nda Tabex® sigara bırakma için resmen onaylanmıştır ve reçetesiz satılmaktadır. İlacın terapötik etkililik ve güvenliliğiyle ilgili ilk randomize kontrollü çift kör çalışma 2009'da yayımlanmıştır. İyi klinik uygulama protokolüne uygun çalışmalar bulunmadığı için, on yıllar boyunca cytisinenin dünyanın geri kalan kısmında ruhsatlandırılması ve kullanılması mümkün olmamıştır.

Yirmi beş günlük cytisine kürü, 25 günlük NRT tedavisinden beş kat daha ucuzdur.

Yirmi altıncı haftada sigaradan uzak durma oranının cytisine grubunda %10.6, plasebo grubunda ise %1.2 olduğu belirlenmiştir.

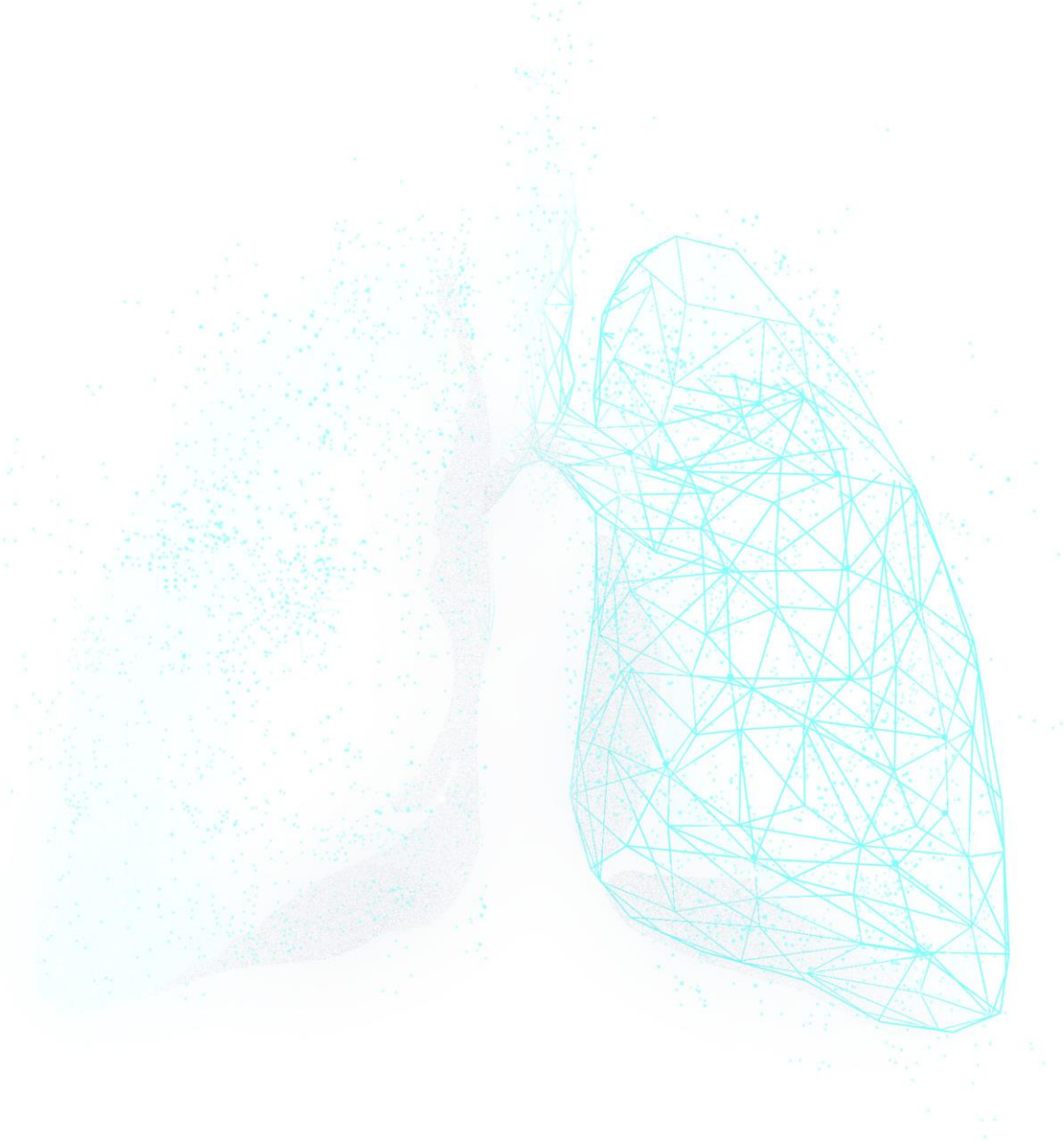
### SONUÇ

Sigara bırakma yaklaşımının etkinliği farmakoterapi davranışsal yöntemler ile birleştirildiğinde artmaktadır.

İlaçların etkinliği ise olguya uygun ilacın seçimi, optimal dozun uygulanması, gerekir ise ilaç kombinasyonları yapılması ve ilaç uyumunun artırılması ile sağlanabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Tütün Kullanım Bozukluğunun Farmakolojik Tedavisi. TUSAD eğitim kitapları serisi, 2021
2. ERS Monograph 2021. Supporting Tobacco Cessation.
3. Guidelines for treating tobacco dependence. ENSP2020.



**05 KASIM 2022****TANIDAN TEDAVİYE İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI KURSU****İnterstisyel akciğer hastalıklarına genel yaklaşım (tanım, sınıflama, tanısal yöntemler)****Doç. Dr. Nilgün YILMAZ DEMİRCİ**

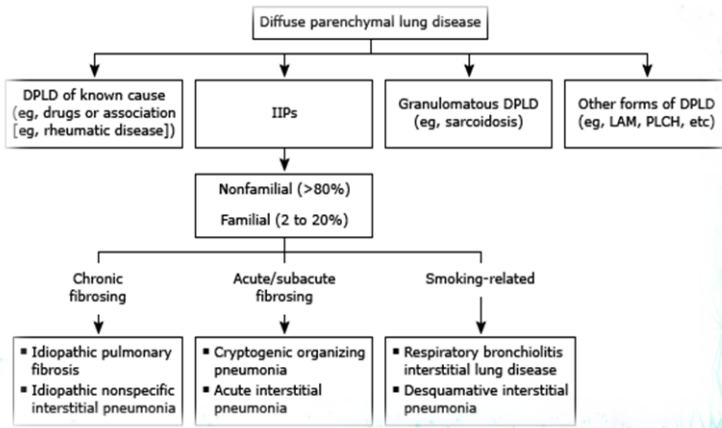
İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına tanım olarak baktığımızda; bilinen ve bilinmeyen etiyojisi olan, interstisyum yanında alveoller, periferik hava yolları ve damarları etkileyen, enflamatuar ve immün efektör hücrelerin yanında kimi durumlarda ekstra sellüler matriks depozisyonunun olduğu, yaklaşık 200' den farklı histolojik özelliğin bulunduğu, hastalığa spesifik klinik ve radyolojik özelliklerin olduğu ve sonuçta pulmoner fizyolojiyi ve gaz alışverişini etkileyen heterojen hastalık grubudur. Tarihte ilk tanımlama 1897' de Rindfleisch & 1898' de von Hansemann'ın Cirrhosis cystica pulmonum ve Lymphangitis reticularis olarak yapılmış, daha sonra 1940 larda Hamman & Rich: akut diffüz interstisyel akciğer fibrozisi(AIP) terminolojisini kullanmıştır. Amerikan ve Avrupa Solunum Dernekleri 2002 yılı ile birlikte sınıflamada çeşitli önerilerde bulunmuş ve en son sınıflama Mayıs 2022' de Japon ve Latin Amerika Solunum derneklerinin de katılımıyla yapılmıştır. Buna göre İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) dışındaki interstisyel akciğer hastalıkları İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler, Otoimmün interstisyel akciğer hastalıkları, Sarkoidoz, maruziyet ilişkili ve Kist ve/veya dolum defekti ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Tetikleyiciler, genetik duyarlılık ve aktif immün sistem interstisyel akciğer hastalıklarına yol açmakta, bir kısmında inflammatuar süreç görülürken bir kısmında fibrotik süreç izlenmekte olup az bir kısmı mikst süreç göstermektedir. İnterstisyel akciğer hastalığı olan olguda prognozu öngörebilmek, bireyselleştirilmiş tedavileri planlayabilmek, klinik çalışmalara dahil edebilmek ve akciğer nakli için listeleme zamanını doğru öngörebilmek için kesin tanı koyabilmek oldukça önemlidir.

İnterstisyel akciğer hastalığı etyolojisiyle tetkik edilen hastada öncelikle ayrıntılı anamnez alınır. Yaş, cinsiyet, doğum yeri ve yaşadığı yer gibi demografik veriler önemli ip uçları sağlayabilir. Semptomların zamanlaması, akut, kronik veya kronik zeminde akut alevlenme olması ayırıcı tanıyı daraltabilir. Sigara öyküsünün olması başta IPF ve langerhans hücreli histiositosis-X olmak üzere sigara ile ilişkili hastalıkları düşündürür. Astım, nazal semptomlar gibi eşlik eden hastalıklar vaskülit açısından anlam taşır. Pulmoner ya da ekstra pulmoner herhangi bir nedenle olsun kullanılan ilaçlara bağlı akciğer tutulumu olabilir. Bu nedenle [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com) sitesinde her ilaç olası potansiyel etken olarak kontrol edilmelidir. Hasta herhangi bir nedenle radyoterapi (RT) aldıysa, akut radyasyon pnömonitisi, kronik radyasyon fibrozisi, nadiren RT den 2-9 ay sonra port alanı dışında organize pnömoni paterni ile uyumlu gezici opasiteler olabilir. Hastaya bağlı radyosensitivite; IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  gibi sitokinler ve TGF $\beta$  gibi büyüme faktörleri

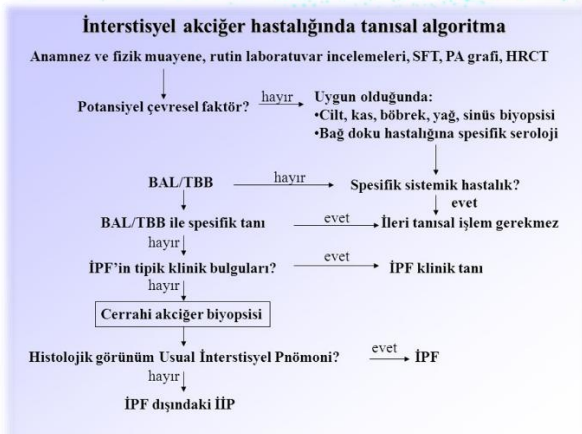
radyasyon alanı dışındaki alanlarda radyasyon pnömonisi görülmesinde immünolojik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Mesleki ve çevresel maruziyetler açısından da dedektif gibi detaylı sorgulama yapılmalı, gerekirse yöresel kontrol listeleri oluşturulmalıdır. Aynı aileden 2 veya daha fazla üyede interstisyel akciğer hastalığı varsa özellikle genç hastalarda ailesel interstisyel akciğer hastalığından söz edilebilir. Bu nedenle proliferatif veya dejeneratif hastalık, telomerik sendrom varlığında interstisyel akciğer hastalığı gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Fizik muayene detaylı yapılmalı, inpeksiyonda çomak parmak, E. nodozum, lupus pernio, nörofibromlar, cafe au lait lekeler, platitoraks, erken yaşta saç beyazlaması gibi önemli ip uçları tespit edilebilir. Olası romatolojik hastalık bulguları saptanabilir. Oskültasyonda velcro ral, squeak, frotman önemli bulgu olarak saptanabilir. Tanı ve tedavi takibinde spiromterik ölçümler, diffüzyon testi, 6 dakika yürüme testi, ekokardiyografi mutlaka planlanmalıdır. Laboratuvar parametrelerinden tam kan sayımı, sedimantasyon, CRP, ACE düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki ve 24 saatlik idrar tetkiki, bağ doku belirteçleri, uygun olgularda serum presipitan antikor istenmelidir. İnterstisyel akciğer hastalığı araştırılan olgularda mutlaka ince kesit (<1.5 mm) yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır. Kesin ve olası olağan interstisyel pnömoni paterni düşünülmedikçe interstisyel akciğer hastalığı araştırılan olgularda alveolit paternini belirlemek amacıyla bronkoalevoler lavaj yapılabilir. Parankim ve/veya lenf bezi tutulumlarına ve merkezin imkânları doğrultusunda uygun olgularda transbronşiyal forceps biyopsi, kriyobiyopsi ve endobronşiyal ultrasonografi planlanmalıdır. Tüm bunlara rağmen tanı konulamayan uygun olgularda da cerrahi biyopsi planlanmalıdır. Son ve en önemlisi tüm bunlara karar verirken göğüs hastalıkları, romatoloji ve radyoloji başta olmak üzere multidisipliner ekip ile değerlendirilmeli ve karar verilmelidir.

**05 KASIM 2022****DİFFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARINDA BRONKOSKOPI****Uzm Dr Figen Öztürk Ergür**

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) ya da daha sık kullanılan adıyla interstisyel akciğer hastalıkları (İAH), bilinen ve bilinmeyen birçok etkenle akciğer parankiminin ve havayollarının değişik derecede inflamasyon ve fibrozisle hasarlanması sonucu oluşan benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik bulgular veren heterojen hastalıklar grubudur (Şekil 1).

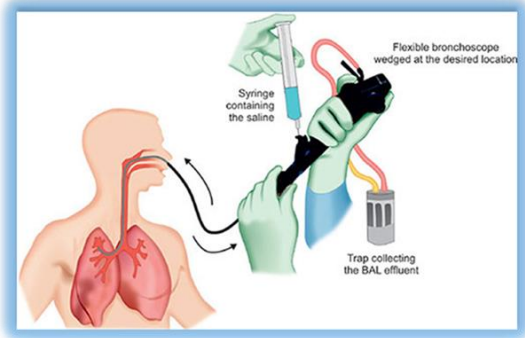


200'den fazla hastalık çeşidinden oluşan İAH'larının tanısı için Şekil 2'de gösterilen algoritma yardımcı olabilir.



DPAH'ında tedavi seçenekleri ve prognoz, İAH'nin farklı nedenleri ve türleri arasında değişiklik gösterir, bu nedenle doğru tanıyı belirlemek önemlidir. Bu amaçla bronkoskopik olarak sıklıkla bronkoalveolar lavaj ve transbronşiyal biyopsi kullanılır.

**Bronkoalveolar lavaj (BAL);** Fleksible bronkoskopi (FB) ile uygulanan ve İAH başta olmak üzere çeşitli akciğer hastalıklarının etyopatogenezine ulaşmak için kullanılan, FB ile bronşa ağızlaşıp sıvı verip alma işlemi ile yapılan, distal hava yollarının bir göstergesi olan yarı invaziv bir tanı yöntemidir.



### BAL bulgularının yeterli olduğu hastalıklar:

Alveolar proteinoz, Pnömosistis carinii pnömonisi, Bronkoalveolar karsinom, Pulmoner hemoraji, Eozinofilik pnömoni, Alveolar mikrolityazis

### İAH'da **lenfositik** alveolit ile başvuran hastalıklarda CD4/CD8 oranları:

CD4/CD8 artmış	CD4/CD8 normal	CD4/CD8 azalmış
Sarkoidoz	Tüberküloz	Hipersensitivite pnömonisi
Berilyozis	Lenfanjiyoleiomyomatozis	Silikoz
Asbestoz		İlaç kaynaklı
Crohn hastalığı		BOOP
Romatizmal hastalıklar		HIV enfeksiyonu

**Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi (TBB);** Diffüz parankimal hastalığı olan veya bronkroskopisinde endobronşiyal lezyonu olmadığı halde radyolojik yöntemlerle parankim içi lezyonu olduğu kanıtlanan olgularda açık akciğer biyopsisine alternatif tanısal bir işlemdir.

Çoğunlukla yararlı

- Sarkoidoz
- Alveolar proteinoz
- Eozinofilik pnömoni

Bazen yararlı

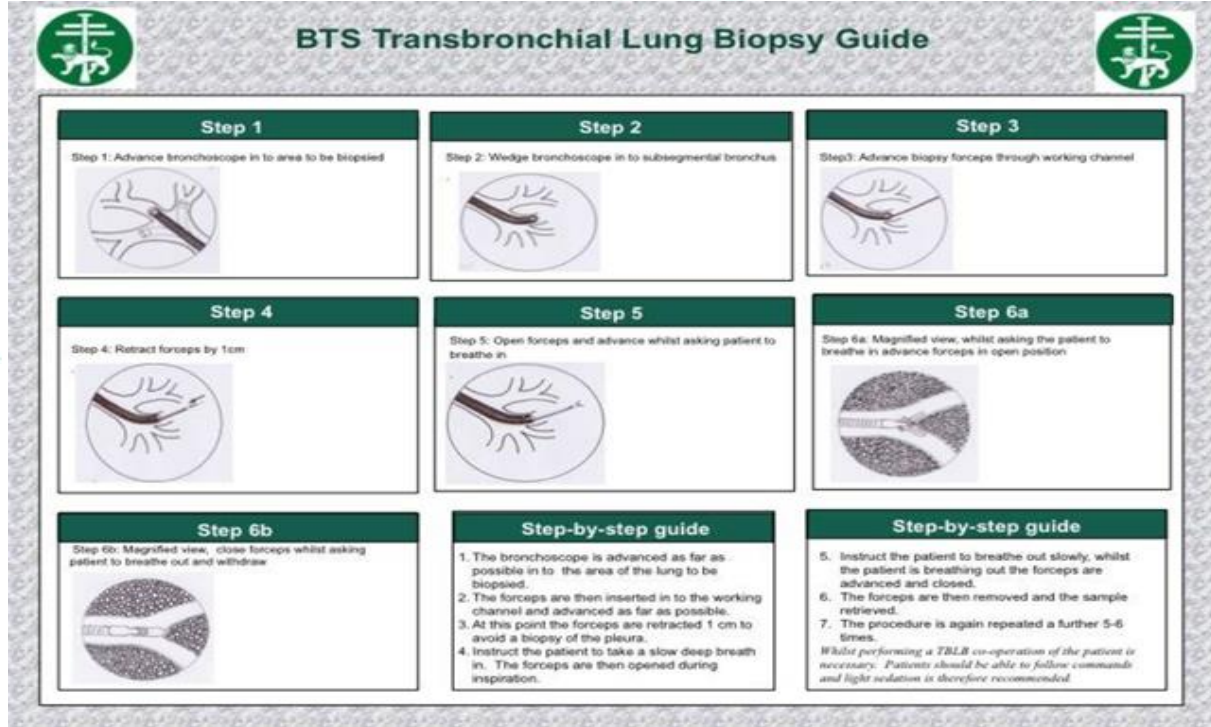
- Eozinofilik granülom
- Wegener granülomatozu
- Akciğer lenfoması
- Lenfositik interstisyel pnömoni

Yararı yok

- İdiyopatik pulmoner fibroz
- İdiyopatik interstisyel pnömoni yapan diğer hastalıklar

### TBB Yöntemi:

**BTS Transbronchial Lung Biopsy Guide**



**Step 1**  
Step 1: Advance bronchoscope in to area to be biopsied

**Step 2**  
Step 2: Wedge bronchoscope in to subsegmental bronchus

**Step 3**  
Step 3: Advance biopsy forceps through working channel

**Step 4**  
Step 4: Retract forceps by 1cm

**Step 5**  
Step 5: Open forceps and advance whilst asking patient to breathe in

**Step 6a**  
Step 6a: Magnified view, whilst asking the patient to breathe in advance forceps in open position

**Step 6b**  
Step 6b: Magnified view, close forceps whilst asking patient to breathe out and withdraw

**Step-by-step guide**

1. The bronchoscope is advanced as far as possible in to the area of the lung to be biopsied.
2. The forceps are then inserted in to the working channel and advanced as far as possible.
3. At this point the forceps are retracted 1 cm to avoid a biopsy of the pleura.
4. Instruct the patient to take a slow deep breath in. The forceps are then opened during inspiration.
5. Instruct the patient to breathe out slowly, whilst the patient is breathing out the forceps are advanced and closed.
6. The forceps are then removed and the sample retrieved.
7. The procedure is again repeated a further 5-6 times.

*Whilst performing a TBLB co-operation of the patient is necessary. Patients should be able to follow commands and light sedation is therefore recommended.*

**05 KASIM 2022**

**TÜTÜN KONTROLÜ VE SİĞARA BIRAKMA KURSU**

**ÖZEL DURUMLARDA SİĞARA BIRAKMA**

**Gülbahar Darılmaz Yüce**

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim**

**Dalı, Ankara**

**GEBELİKTE SİĞARA BIRAKMA**

Gebelik sırasında tütün ürünleri kullanımı, erken ve ölü doğum, düşük ve ektopik gebelik riskini arttırmaktadır (1). Gebelikte sigara içimini etkileyen faktörler, düşük eğitim düzeyi, göç, yoksulluk, gebelik sayısı, gebeliğin planlanmaması, doğum öncesi bakım alma yetersizliği, gebe eşinin sigara kullanması, pasif içicilik ve sigaranın zararları ile ilgili bilgi eksikliğinin olmasıdır (2,3,4). Gebelerin sigara bırakmadaki engelleri; nikotin bağımlılığı, stres yönetimi başarısızlığı, psikolojik destek eksikliği, öz güven eksikliği, hormonal değişiklikler, sigara tüketimini destekleyen sosyal çevre, fetüse ve gebeliğe yönelik bilgi eksikliğidir (5-9).

Farmakoterapi olumsuz fetal etkiler konusundaki endişeler ve etkinliklerini destekleyen sınırlı kanıtlar nedeniyle hamile hastalarda yeterince kullanılmamaktadır. Nikotin replasman tedavisi (NRT) gebelikte D grubu ilaçlar kategorisindedir (10). Sigara içiminde ortaya çıkan karbonmonoksit kronik fetal hipoksemi, nikotin ise plasentada vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. Nikotin kan basıncında ve kalp hızında artışa neden olmaktadır (11). Hamilelik sırasında sigarayı bırakamayan ve çok sigara içen (günde>10 sigara) kadınlarda farmakoterapi önerilmektedir. Farmakoterapide hamilelik sırasında ilaç yazmanın genel prensiplerine uyulmalıdır. Bunlar, etkili en düşük dozun kullanılması, tedavinin ikinci trimestere ertelenmesidir. NRT, makul birinci basamak ilaç seçeneğidir. Bupropion ve Vareniklin ise gebelikte C grubu ilaçlar kategorisinde yer alıp, kullanılmamalıdır (10). Bupropion ve aktif metabolitleri plasentayı geçerek fetal dolaşıma geçer ve bu nedenle yüksek fetal maruziyet söz konusudur. Vareniklinin hamile kadınlarda kullanımından kaçınılması önerilmektedir (11). Gebe olmayanlarda bile kullanımı önerilmeyen elektronik sigaranın bağımlılık yapma olasılığı çok yüksektir. Ölüm dahil birçok zararları olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gebelerde önerilmemektedir (12). Hamileliğin sonunda sigarayı bıraktığını bildiren kadınların %43'ü doğumdan 6 ay sonra yeniden başlamıştır (13). Emzirmenin nüksetme riskini azalttığı görülmektedir (14). Sigarayı bırakmaya devam etmeyi teşvik etmek için emzirmeyi teşvik eden müdahaleler etkili olabilir. Eşlerinin sigara bırakması, sigara bırakma oranlarını arttırabilmektedir (15). Dünya Sağlık Örgütü ve Kadınlara Karşı Her Türlü Ayrımcılığın Önlenmesi Sözleşmesi (CEDAW)'ne göre,



her gebe kadın tütün kullanımının zararlarına ilişkin bilgi sahibi olma hakkına sahiptir (1). Tütün kullanan gebe kadınlar erken dönemde belirlenmeli, sigarayı bırakma konusunda motive edilmeli ve tedavi alması için desteklenmelidir. Bilişsel ve davranışçı tedaviler uygulamak tedavi başarısını arttırmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi Uyuşturucu Komitesi, emziren kadınlarda sigarayı bırakmada tercih edilen farmakolojik yaklaşımın NRT olduğu sonucuna varmıştır (16). Günlük doz, kadının tipik olarak tükettiği nikotin miktarını geçmemelidir (bir tütün sigarası 1 mg nikotin vermektedir) nikotin süte geçmektedir ve bebek üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bupropion ile ilgili mevcut veriler çok sınırlıdır. Vareniklin ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır (11).

### **GENÇLERDE SİGARA BIRAKMA**

Günümüzde sigara kullanımı, gençlerde önemli bir sorundur. Gençlerde sigaraya başlamanın engellenmesi bırakma tedavilerinden daha önemlidir. Çünkü genç yaşlarda nikotin bağımlılığı hızla gelişir. Ebeveynlerin sigara içme durumu da çok önemlidir. 18 yaş altı gençlere sigara satışlarının yasaklanması, reklamların engellenmesi gereklidir. Bilişsel-davranış ve motivasyonel destek tedavileri uygulanmaktadır. Sigara bırakmada kullanılan ilaçların 18 yaşın altındakilerde kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Nikotin yerine koyma tedavilerinin birçok rehberde 12-17 yaş arasında kullanılabileceği belirtilmektedir ancak tedavide başarı oranları çok yüksek değildir.

### **KRONİK HASTALIKLARDA SİGARA BIRAKMA**

#### **Kardiyovasküler Hastalıklar**

Sigaranın bırakılması, morbitide ve mortaliteyi azaltmaktadır (17). Kalp hastalıklarında ilaçların yan etkileri en çok dikkat etmemiz gereken problemdir. NRT'nin bilinen kontrendikasyonu son bir ay içerisinde geçirilmiş kalp krizi ve tedaviye rağmen aritmidir bunlar olmadığında yakın takip ile yarar zarar hesabı yapılarak kalp hastalarında kullanılabilir (18). Bupropion ile plasebo karşılaştırıldığında kardiyovasküler yan etki riskinde artış izlenmemiştir (19). Vareniklin plasebo karşılaştırmasında majör kardiyak yan etki açısından bir fark bulunmamıştır (20). İlaç yan etkisi nedeniyle de yakın takip gereklidir. Kardiyak hastalar yoğun davranış tedavisi ve gerektiğinde farmakoterapi ile desteklenmelidir.

#### **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı**

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda (KOAH) tütün kullanımı, en önemli önlenilebilir risk faktörüdür. KOAH'lı hastaların evresi ne olursa olsun sigaranın bırakılması önerilmelidir. KOAH'lı hasta grubunda NRT, Bupropion ve Vareniklin özel bir kontrendikasyon yoksa yoğun davranış tedavisi ile birlikte kullanılabilir.

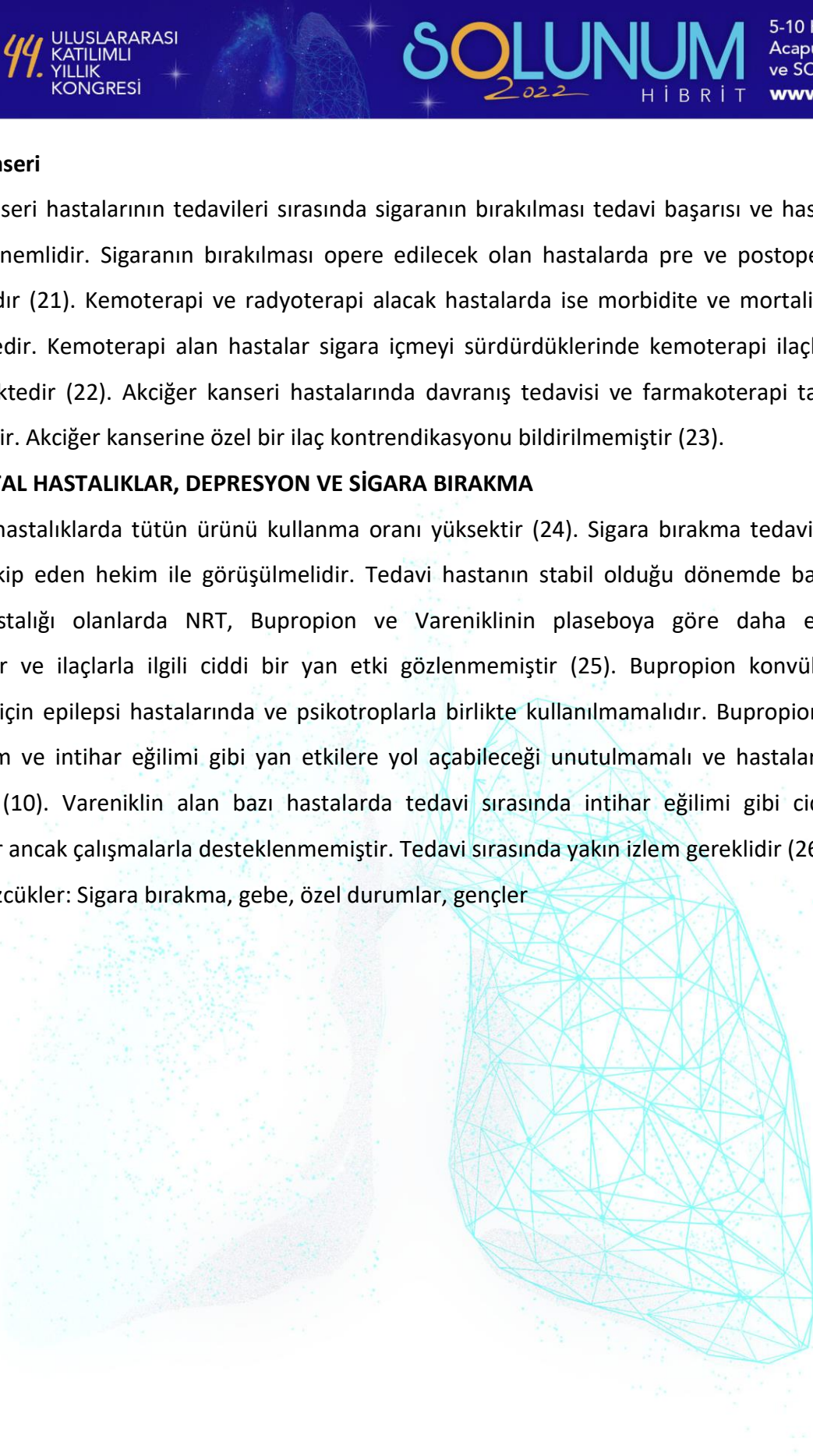
## Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri hastalarının tedavileri sırasında sigaranın bırakılması tedavi başarısı ve hasta prognozu açısından önemlidir. Sigaranın bırakılması opere edilecek olan hastalarda pre ve postoperatif riskleri azaltmaktadır (21). Kemoterapi ve radyoterapi alacak hastalarda ise morbidite ve mortalite oranlarını düşürmektedir. Kemoterapi alan hastalar sigara içmeyi sürdürdüklerinde kemoterapi ilaçlarına direnç gelişebilmektedir (22). Akciğer kanseri hastalarında davranış tedavisi ve farmakoterapi tavsiye edilen yöntemlerdir. Akciğer kanserine özel bir ilaç kontrendikasyonu bildirilmemiştir (23).

## AĞIR MENTAL HASTALIKLAR, DEPRESYON VE SİGARA BIRAKMA

Psikiyatrik hastalıklarda tütün ürünü kullanma oranı yüksektir (24). Sigara bırakma tedavisi öncesinde mutlaka takip eden hekim ile görüşülmelidir. Tedavi hastanın stabil olduğu dönemde başlatılmalıdır. Mental hastalığı olanlarda NRT, Bupropion ve Vareniklinin plaseboya göre daha etkin olduğu saptanmıştır ve ilaçlarla ilgili ciddi bir yan etki gözlenmemiştir (25). Bupropion konvülsyon eşliğini düşürdüğü için epilepsi hastalarında ve psikotropolarla birlikte kullanılmamalıdır. Bupropionun depresif duygudurum ve intihar eğilimi gibi yan etkilere yol açabileceği unutulmamalı ve hastalar yakın takip edilmelidir (10). Vareniklin alan bazı hastalarda tedavi sırasında intihar eğilimi gibi ciddi belirtiler bildirilmiştir ancak çalışmalarla desteklenmemiştir. Tedavi sırasında yakın izlem gereklidir (26).

Anahtar Sözcükler: Sigara bırakma, gebe, özel durumlar, gençler



## KAYNAKLAR

- 1.WHO. Recommendations on prevention and management of tobacco use and second-handsmoke exposure in pregnancy –The short version. Geneva: WHO; 2014. Available from: <https://www.who.int/tobacco/en/>
2. Marakoğlu K ve Sezer R. Sivas'ta gebelikte sigara kullanımı. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2003;25:157-64.
3. Tarhan P veYılmaz T. Smoking during pregnancy and affecting factors. Journal of Health Science and Profession. 2016;3(3):140-7.
4. Marakoğlu K ve Erdem D. Konya'da gebe kadınların sigara içme konusundaki tutum ve davranışları. Erciyes Med J. 2007;29:47-55
5. Flemming K, Graham H, Heirs M, Fox D & Sowden A. Smoking in pregnancy: A systematic review of qualitative research of women who commence pregnancy as smokers. Journal of Advanced Nursing. 2013;69(5):1023-36.
6. Thompson KA, Parahoo KP, McCurry N, O'Doherty E &Doherty AM. Women's perceptions of support from partners, family members and close friends for smoking cessation during pregnancy--combining quantitative and qualitative findings. Health Education Research. 2004;19:29-39.
7. Koshy P, MacKenzie M, Tappin D &Bauld L. Smoking cessation during pregnancy: The influence of partners, family and friends on quitters and non-quitters. Health and Social Care in the Community. 2010;18(5):500- 10
8. Haslam C & Draper ES. A qualitative study of smoking during pregnancy. Psychology, Health & Medicine. 2001;6:95-9.
9. Grangé G, Vayssière C, Borgne A, Ouazana A, L'Huillier JP & Valensi P et al. Characteristics of tobacco withdrawal in pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Mar 1;125(1):38-43.
10. Türk Toraks Derneği. Sigara bırakma tanı tedavi ve uzlaşma raporu 2014. Available from: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/142201415150-Sigara-Birakma-Tani--ve-Tedavi-UzlasıRaporu-2014.pdf>
11. Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Katsi V & Tousoulis D. Smoking cessation strategies in pregnancy: Current concepts and controversies. Hellenic J Cardiol. 2019 Jan-Feb;60(1):11-15.
12. S. Borekci, N. Bilir ve C. Karlıkaya, TUSAD Tobacco Working Group. A New Area to Fight: Electronic Cigarette Eurasian J Pulmonol 2015; 17: 80-4.
13. Jones M, Lewis S, Parrott S, Wormall S & Coleman T. Re-starting smoking in the postpartum period after receiving a smoking cessation intervention: a systematic review. Addiction. 2016;111(6):981e990

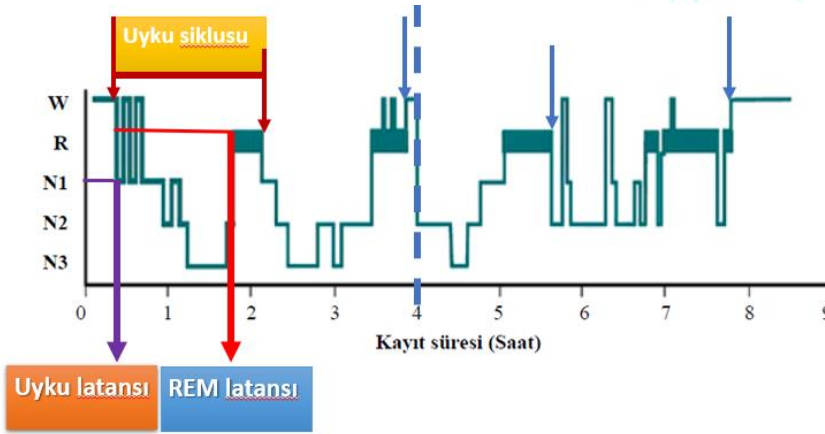
14. Harmer C & Memon A. Factors associated with smoking relapse in the postpartum period: an analysis of the child health surveillance system data in Southeast England. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(5):904e909.
15. Logan CA, Rothenbacher D & Genuneit J. Postpartum smoking relapse and breast feeding: defining the window of opportunity for intervention. *Nicotine Tob Res* ;19(3):367-372.
16. Sachs HC. Committee on drugs the transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics.* 2013;132(3): e796ee809
17. Critchley JA & Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290:86–97
18. Rigotti NA & Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *Eur Heart J.* 2013;34(42):3259-67.
19. Planer D, Lev I & Elitzur Y, et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2011;171:1055–60.
20. Prochaska JJ & Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e2856.
21. Moller AM, Villebro N, Pedersen T & Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet.* 2002 12;359(9301):114-47.
22. Garces YI, Yang P & Parkinson J, et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. *Chest.* 2004; 126(6):1733–41.
23. Cataldo JK, Dubey S & Prochaska JJ. Smoking Cessation: An Integral Part of Lung Cancer Treatment. *Oncology* 2010;78:289–301.
24. De Leon J & Diaz FJ, A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviours. *Schizophrenia Research* 2005;76, 135–57).
25. Roberts E, Evins AE, McNeill A & Robson D. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for smoking cessation in adults with serious mental illness: a systematic review and network meta-analysis. *Addiction*, 2016;111: 599–612
26. Williams JM, Steinberg MB, Steinberg ML, Gandhi KK, Ulpe R, Foulds J. Varenicline for tobacco dependence: panacea or plight? *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(11):1799-812

**05 KASIM 2022****Hipnogram ve Aktigrafi Raporlama**

**Dr. Hüseyin LAKADAMYALI**  
**Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**Alanya, ANTALYA.**

**Hipnogram:**

Gece boyunca uyku evrelerinin gelişimi uyku yapısı veya mimarisi olarak isimlendirilir. Bu da uyku histogramı veya hipnogram olarak gösterilir. Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan döneme bir uyku siklusu denmektedir. 90-120 dakika süreli bu sikluslar gece boyunca 4-6 defa tekrar etmektedir (Şekil 1). Gecenin ilk yarısında gerek sayı, gerekse süre açısından NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanmaktadır. Yavaş dalga uykusu en derin uykudur ve en yüksek arousal eşiği bu uykuda görülür.



Şekil 1. Hipnogram örneği.

**Aktigraf:**

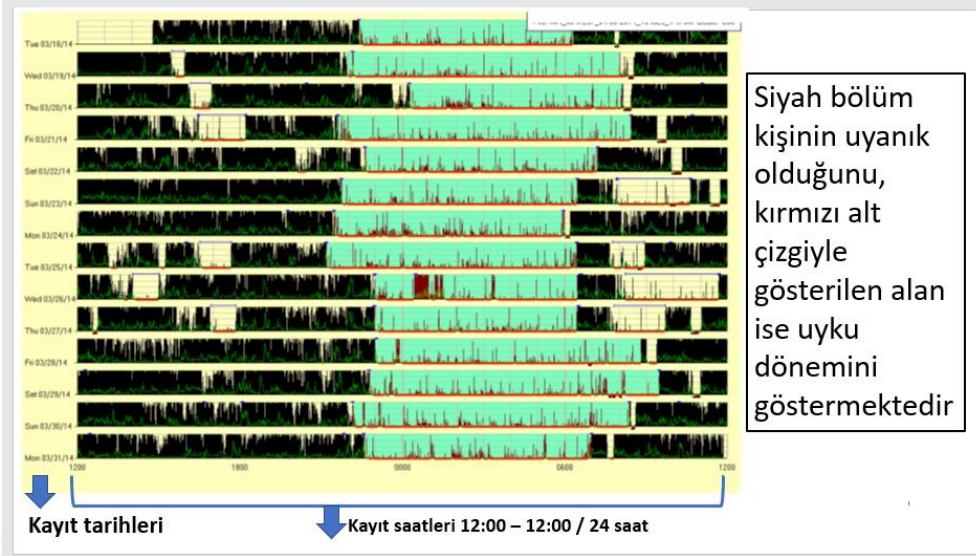
İnsan dinlenme - aktivite döngülerini izlemenin invazif olmayan bir yöntemidir. Kaba motor aktivitesini ölçmek için akimetri sensörü olarak da adlandırılan küçük bir aktigraf ünitesi bir hafta veya daha uzun süre giyilir. Ünite genellikle bilekte takılan kol saati benzeri bir pakette bulunur. Aktigraf ünitesinin maruz kaldığı hareketler sürekli olarak kaydedilir ve bazı birimler ışığa maruz kalmayı da ölçer. İvme ölçer ile birlikte kaydı başlatmak, durdurmak ve belirli bir zaman dilimi için birikmiş değerleri kaydetmek için gerçek zamanlı saat veya zamanlayıcı ve elde edilen değerleri saklamak için kalıcı bir bellek, isteğe bağlı alçak geçiren filtre, böylece harici titreşimlerin göz ardı edilmesini sağlar. Zamanlayıcıyı programlamak ve verileri bellekten indirmek için genellikle USB, seri veya düşük güçlü kablosuz arabirim kullanılır.

Aktigraf, sirkadyen ritim bozuklukları olmak üzere birçok uyku bozukluğu hakkında temel bilgileri sağlar. Uyku aktigrafı genellikle saat şeklindedir ve yetişkinler için baskın olmayan kolun bileğine ve çocuklar için ise ayak bileğine takılır (Şekil 2).

Uyku - uyanıklık siklusunu (sirkadyen ritim) belirlemek için faydalıdır ve bir seferde birkaç hafta boyunca giyilebilirler. Aktigrafi için kullanılan cihazlar hareketler tarafından üretilen verileri toplar. Verileri uygulama ve uyku tıbbı için kullanılabilir hale getirmek amacıyla, hareketler aktigrafı ile dijital verilere çevrilir. Önerilen kayıt süresi ise 10 (7-14) gündür.



Şekil 2. Aktigrafi cihazı



Şekil 3. Normal aktigrafi örneği

**Örnek Rapor:**

Şikayet: Gündüz aşırı uyku hali ve uyku düzeninde bozulma.

Ev ortamında FA'nın uyku düzeninin değerlendirilmesi için, uykuya dalma süresi (latans), uykuya dalma saati, gece uyanma sıklığı ve süresi ile uyku etkinliği *Sleepwatch* aktigrafi cihazı ile 10 ardışık gün, baskın olmayan el bileğine uygulanarak uyku günlüğü ile birlikte kaydedildi. Veriler bir dakikalık epoklar halinde *Action-W 2.7* yazılımı kullanılarak *Cole-Kripke* algoritmasına göre kayıt altına alındı.

Ortalama yatağa giriş saati 4:55 a.m. (range 3:10 a.m. - 7:25 a.m.), uykuya dalma saati ise 5:35 a.m. (range 3:54 a.m. to 7:41 a.m.) olarak kayıt edildi. Ortalama uyanma saati ise 1:19 p.m. (range 8:45 a.m. - 4:27 p.m.) saptandı. Ortalama uykuya dalma süresi 15 dk, 9/10 gece uyku latansı 30 dk altında (normal) olarak kaydedildi. Uyku günlüğünde ise FA ortalama uykuya dalma süresini 36 dk olarak (15-75 dk) bildirdi. Uyku süresinin ortalaması 7.2 saat (range 3.6 -10.4 saat) ve FA ortalama uyku etkinliği %86 olarak (9/10 gece >%80) normal sürelerde saptandı. Uykuya daldıktan sonra uzun gece uyanma süreleri (>10 dk) nadir, gecede uyanma sayısı 0.8 uyanma/gece (>10 dk, range 0-2, en uzun 46 dk) olarak kaydedildi.

Gündüz şekerleme: Aktigrafi kaydında birbirini takip eden 5 gün (uyku günlüğünün aksine) 14 dk - 4.8 saati bulan (ortalama 1.6 saat) gündüz uykuları saptandı.

Toplam uyku süresi: 24 saatlik sürede gündüz şekerleme ve gece kaydedilen uyku sürelerinin toplamına bakıldığında ortalama 8.1 saat/gün uyuduğu (range 5.8 - 11.8 saat) kaydedildi.

**Özet:**

24 yaşındaki FA, uyku düzensizliği ve gündüz uykululuğu sebebiyle kliniğimize başvurdu. Yapılan aktigraf kaydı değerlendirmesinde gecikmiş tip uyku/uyanıklık faz bozukluğu saptandı. Hastamız sabahın erken saatlerine kadar uykuya dalamazken, uykuya daldığı andan itibaren yeterli ve nitelikli uyku süresine ulaşmaktadır. Kişinin gündüz uykululuğunun temel sebebinin öğretmen olması sebebiyle erken kalkma zorunluluğundan kaynaklanmaktadır.

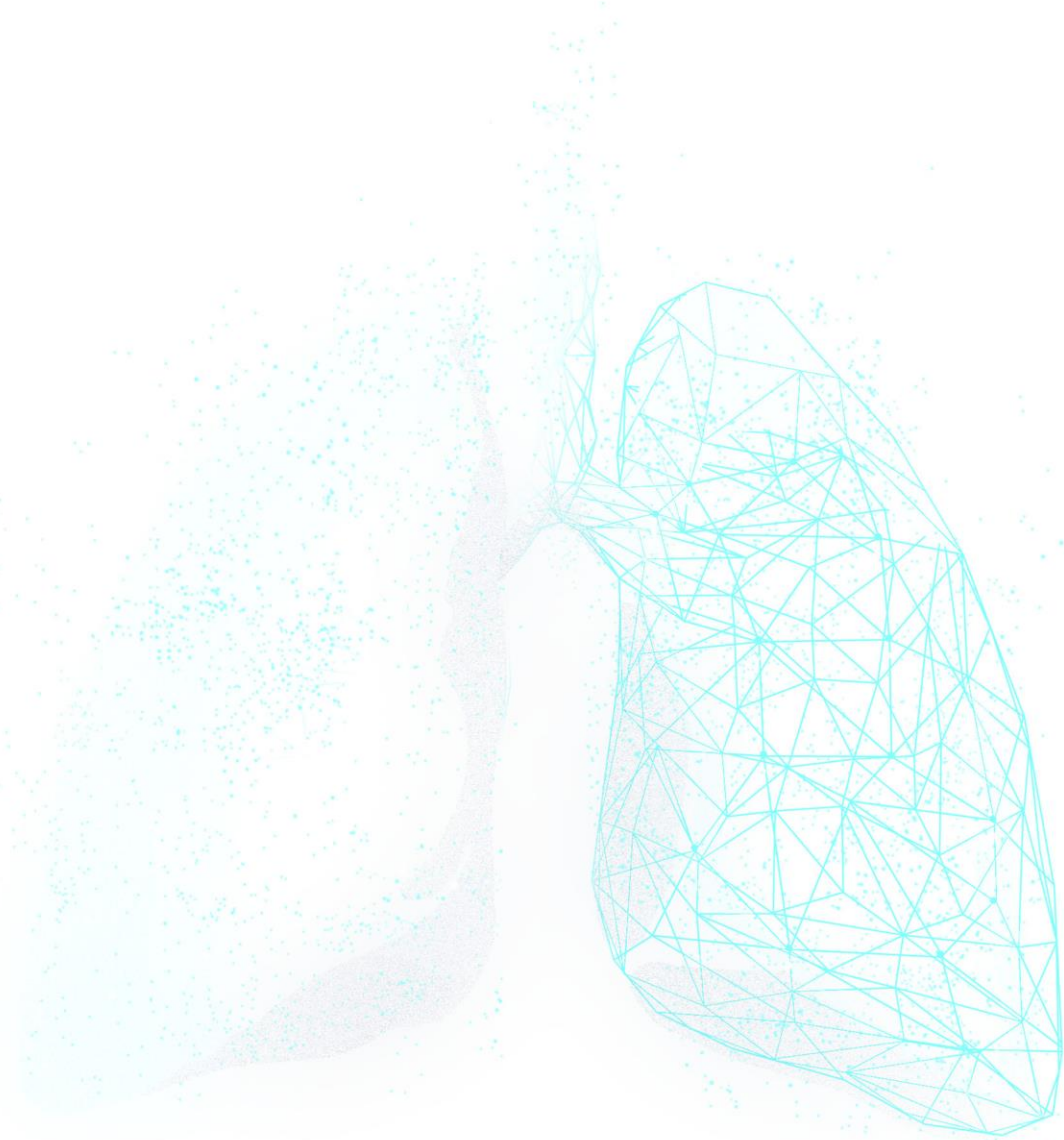
**Öneri:**

- Kronoterapi
- Melatonin (0.5 mg yatağa girmeden 4-5 saat önce) ve parlak ışık tedavisi (30-60 dk)

- Uyku düzeninin haftanın 7 günü aynı şekilde sağlanması

Kaynakça:

- 1- Sonia Ancoli-Israel, Jennifer L. Martin, Terri Blackwell, Luis Buenaver, Lianqi Liu, Lisa J. Meltzer, Avi Sadeh, Adam P. Spira & Daniel J. Taylor (2015) The SBSM Guide to Actigraphy Monitoring: Clinical and Research Applications, Behavioral Sleep Medicine, 13:sup1, S4-S38.
- 2- Oğuz Köktürk. Uyku kayıtlarının skorlanması. Solunum 2013; 15 (Supp.2): 14-29.
- 3- BJ Swihart, B Caffo, K Bandeen-Roche, et al. Characterizing Sleep Structure Using the Hypnogram. J Clin Sleep Med 2008;4(4):349-355.



**05 KASIM 2022****TEMEL BRONKOSKOPİ KURSU****BRONKOSKOPİYE HASTA HAZIRLANMASI****DR. KADİR CANOĞLU**

Bronkoskopi hazırlığı, hasya bronkoskopi önerilirken başlar. İnvaziv girişimler hastada stres yaratmaktadır. Poi ve ark yaptığı çalışmada, 104 hastanın 61'inde FOB öncesi korku saptanmıştır. Bunlardan bazıları; ağrı, nefes alamama hissi, orofaringeal irritasyon, sedasyon korkusu, infeksiyon riski, nazal sprey kullanılmasından korkma olarak belirtilmiştir. Hekimler daha çok, işlemi neden yapacağını, nasıl yapacağından daha fazla anlatma eğiliminde belirtilmiştir. Bronkoscopist, bronkoscopin ne olduğunu, işlemin nasıl yapılacağını, olası riskleri hastanın anlayabileceği bir dille anlatmalıdır. Bunu yaparken, yazılı ve görsel broşürlerin kullanılması, hasta uyumunu arttırmaktadır.

İtalya'da yapılan, prospektif, çok merkezli, 20986 hastanın alındığı geniş serili bir çalışmada; bronkoskopi komplikasyon oranı %1.08 (n=227), mortalite %0.02 (n=4) saptanmıştır. Bu komplikasyon oranlarını, uygun hasta seçimi, yeterli ekipman, yeterli sedasyon, eğitilmiş personel, premedikasyon, yeterli sterilizasyon, bronkoskopi esnasında takip ve tedavi ile azaltmak mümkündür.

İşlem esnasında bronkoscopiste yardım eden en az 2 kişi bulunmalıdır. Personelin hepatit B ve BCG aşılı yapılmalıdır. Tüm personel koruyucu kıyafet giymeli ve kontaminasyonu önlemek için her işlemde eldivenler değiştirilmelidir. İmmünsüprese hasta dışında, steril eldiven kullanımına gerek yoktur. Bronkoskopi öksürüğü indüklediği için, personelin yüz maskesi ve özel gözlükler kullanması önerilmektedir.

Bronkoskopi öncesi ayrıntılı anamnez, kardiyopulmoner muayene ve akciğer grafisi gereklidir. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), bronkoskopi tanı değerini artırır ancak şart değildir. İleri yaş bronkoskopi için kontrendikasyon değildir. İleri yaşla birlikte, komplikasyon riski artsa da, gerçek sıklığı oldukça azdır. Yakın zamanda miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, bronkoskopi 4-6 hafta sonrasına ertelenmelidir.

Koagülasyon parametreleri, hemoglobin ve platelet sayısı, kanama riski ve ağırlığını öngörmede etkili değildir, rutin olarak işlem öncesi bakılması önerilmez. Ancak risk faktörleri varlığında koagülasyon testlerinin yapılması önerilmektedir. Bu risk faktörleri; kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, antikoagülan tedavi kullanımı, malnutrisyon ve kanama bozukluğuna neden olan hastalıklar (ITP, lösemi vb.) olarak sıralanabilir. Bronkoscopide bronş ve bronkoalveoler lavaj (BAL) için, platelet sayısı >20 000/µL; biyopsi için ise >50 000/µL olmalıdır. Trombositopeni varlığında, epistaksisten kaçınmak için oral yol tercih edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliği, trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği için, BUN > 30 mg/dL, serum kreatinin >3 mg/dL olduğunda, işlem esnasında kanama açısından dikkatli olunmalıdır.

Hastanın kronik olarak kullandığı antihipertansif, antianjinal ve diüretikler tedaviler işlem sabahına kadar devam etmelidir. Oral antidiyabetikler ise işlem sabahı alınmamalıdır. Hipoglisemiyi önlemek için sık işlem öncesi ve sonrasında sık kan şekeri kontrolü gerekebilir. Aspirin, kanama riskini artırmaz, işlem öncesi kesilmesine gerek yoktur.

Klopidogrel, bronkoscopide kanama riskini arttırmaktadır. Tromboemboli açısından düşük riskli durumlarda (stent takılmayan koroner arter hastalığı, nonhemorajik stroke, periferik vasküler hastalık) işlemden 7 gün önce kesilmelidir. Aspirin varsa devam edilmeli, yoksa reçete edilmelidir. Yüksek riskli durumda (koroner stent varlığı) ise kardiyoloji görüşü alınmalı, aspirine devam edilmelidir. İşlemden 24 saat sonra, klopidogrel tekrar başlanmalıdır.

Varfarin, Kanama riskini arttırmaktadır. Düşük riskli durumlarda (aort prostetik kapak, kapak hastalığı olmadan atriyal fibrilasyon, venöz tromboemboli tanısı konmuş ve tedavi başlanmasından 3 ay geçmiş hastalar) işlemden 5 gün önce kesilmelidir. İşlem öncesi INR < 1.5 olmalı, işlem akşamı varfarin



tekrar başlanmalı, 1 hafta sonra INR kontrol edilerek 2-3 arasında tutulacak şekilde doz ayarlanmalıdır. Yüksek riskli durumda ise (mitral prostetik kapak, atriyal fibrilasyon ile prostetik kapak birlikteliği, atriyal fibrilasyon ve mitral stenoz birlikteliği, venöz tromboemboli tanısı konmuş ve tedavinin henüz 3 ayını doldurmamış hastalar, trombofili sendromları), işlemden 5 gün önce varfarin kesilmeli, 2 gün sonra düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanmalı, işlem günü DMAH atlanmalı, işlem akşamında DMAH varfarin ile birlikte başlanıp, INR 2-3 arasına geldiğinde DMAH kesilmelidir.

Yeni oral antikoagülanların (YOAK) kullanımında ise, Avrupa Kardiyoloji Derneği, kanama açısından düşük riskli prosedürler için 24 saat, yüksek riskli prosedürler için 48 saat öncesinde kesilmesi önerilmektedir. Kreatinin klerensine göre bu süreler daha da uzatılabilmektedir. Düşük kanama riskinde 24 saat sonra, yüksek kanama riskinde ise 48 saat kadar sonra başlanabilmektedir. Bronkoskopi açısından, düşük riskli işlemler inspeksiyon amaçlı işlem, bronş lavajı, BAL, EBUS; orta riskli işlemler endobronşiyal forseps biyopsi, transbronşiyal biyopsi; yüksek riskli işlemler ise endobronşiyal ve transbronşiyal kriyobiyopsi ile terapötik bronkoskopik işlemler olarak belirtilmektedir. Belirtilen kanama risklerine ve kreatinin klerensine göre, YOAK tedavisinin kesilmesi ve işlem sonrası tekrar başlanma sürelerine karar verilebilir.

İşlem öncesi açlık sürelerinin belirlenmesi için, Amerikan Anesteziyoloji Derneği'nin önerileri doğrultusunda; sıvı alımından sonra 2 saat (su, çay, kahve, meyve suyu), hafif yemek sonrası (tost,süt) 4-6 saat, normal bir öğün sonrası 8 saat açlık yeterlidir.

İşlem öncesi damar yolu açılmalı ve hasta taburcu edilene kadar çıkarılmamalıdır. İşlem süresince, nabız, kan basıncı ve saturasyon monitörize edilmelidir. İşlem esnasında oksijen desteği rutinde önerilmemektedir, çünkü desatürasyon genellikle geçicidir. Sık aspirasyon desatürasyonu arttırabilmektedir, bu nedenle sürekli aspirasyon yapılmamalıdır. SpO<sub>2</sub>'de > %4 değişim, SpO<sub>2</sub><%90 ve 1 dakikadan uzun sürüyorsa O<sub>2</sub> desteği verilmelidir. İşlem öncesi rutin EKG gerekmez. Klinik aritmi riski yüksekse EKG çekilmelidir. İşlem öncesi antibiyotik verilmesi, endokardit ve pnömoni riskini önlemeyi garanti etmez, bu nedenle önerilmemektedir.

Özel durumlarda bronkoskopi değerlendirilmesinde; astımlı hastada bronkoskopi öncesi, astım kontrolünün optimize edilmesi (özellikle BAL'da), işlem öncesi nebül bronkodilatör verilmesi önerilmektedir. KOAH'lı hastalarda ise işlem öncesi nebül bronkodilatör verilmesi, bronkoskopi sonrası komplikasyonlarda değişiklik yaratmamış ve rutinde önerilmemektedir. Hiperkapni olan hastalarda, sedasyona özellikle dikkat edilmelidir. İskemik kalp hastalığında, akut MI sonrası işlem 4-6 hafta ertelenmelidir. Eğer daha önce mutlaka yapılması gerekirse, kardiyoloji görüşü alınmalıdır. Pulmoner hipertansiyonda işlem sonrası komplikasyon riski değişmemekle birlikte, bunun için prospektif çalışmalar gerekmektedir. İmmünsüpresif hastalarda noninvaziv yöntemler yetersiz kalırsa BAL önerilmektedir. Korumalı fırça, BAL negatif iken, tanısal değeri oldukça düşüktür, komplikasyon oranı daha fazladır, önerilmemektedir. Akciğer transplantasyonunda, rejeksiyon ihtimali var ise transbronşiyal akciğer biyopsisi önerilmektedir.

Premedikasyonda, Atropin sekresyonları ve vazovagal reaksiyonları azaltmak için uzun yıllar kullanılmıştır. Ancak, yapılan çalışmalar etkisiz olduğunu, taşikardi ve hipertansiyon yan etkileri nedeniyle kullanılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır. Klonidin (antihipertansif), dekstrometorfan (antitussif), fenoterol (β<sub>2</sub> agonist), lorazepam (benzodiazepin) premedikasyon için yeterli kanıt olmadığından rutinde kullanımı önerilmemektedir.

Topikal anestezi, öksürüğü baskılar ve stridora engel olur, sedasyon ihtiyacını azaltır. Bunun için, Kısa yarı ömrü ve geniş güvenlik aralığı nedeniyle lidokain kullanılmaktadır. Benzokain, tetrakain ve kokain de benzer etkilidir, ancak yan etki riskleri (methemoglobinemi, miyokardiyal iskemi, enfarkt) nedeniyle tercihen lidokain kullanılmaktadır. Lidokainin %1-10 sprey, jel ve solüsyon formları bulunmaktadır. %1 ile %2 arasında etkinlik farkı saptanmamış, düşük dozun daha güvenilir olduğu belirtilmektedir. Nebülizasyon yoluyla uzun yıllar lidokain kullanılmıştır, ancak yapılan çalışmalarda,

uygulamaya ek katkı sağlamaması nedeniyle önerilmemektedir. Lidokain etkisi 1-5 dakikada başlar, ortalama 30 dk sürmektedir. En düşük miktarda kullanılmalıdır. Orofaringeal sprey (%10luk, 2-5 arası uygulama) ya da nazal jel kullanılabilir. İşlem esnasında bronkoskopun çalışma kanalından, «spray-as-you-go» tekniği ile, bronkoskop ilerletildikçe, lidokain verilmektedir. Bu teknikte, maksimum lidokain dozu 8.2 mg/kg olarak belirtilmiştir. Ortalama 70 kg hasta için %2'lik solüsyondan 29 mL, %1'likte ise 58mL kullanılabilir. İleri yaş, kalp ve karaciğer yetmezliğinde maksimum 5mg/kg dozda kullanılmalıdır. Yüksek dozda aritmi, nöbet, methemoglobinemi, kardiyopulmoner arrest gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Sedasyonun tarihçesine bakılacak olursa, Dr. Killian, rijid bronkoskopu ilk kez kullandığında anestezi henüz yoktu. «Havayolu refleksini azaltmak için, işlemde haftalar önce, hastanın farinks ve vokal kordlarına dokunması önerilmektedir.» şeklinde önerisi bulunmaktadır. Jellinek kokaini ilk anestezi madde olarak tanıttığında, işin şekli değişmiştir. «Rijid tüp ile işlem bifurkasyonda sonlandırmış ya da daha ileri majör bronkusa kadar ilerletmişsiniz, hasta için farketmez. Hasta yeterince kokain aldıysa, bunu farketmez bile!» şeklinde işlemin hasta açısından konforu belirtilmiştir.

Bronkoskopi sedasyonlu veya sedasyonsuz yapılabilir. Komplikasyon oranları benzerdir. Ancak, hasta memnuniyeti ve bronkoskopistin rahat çalışması için sedasyon ile yapılması önerilmektedir. Sedasyonu hem anestezi hem de bronkoskopist yapabilir. Genellikle havayolu açıklığının korunduğu, hastanın sözlü uyarana yanıt verdiği, bilinçli orta düzey sedasyon yeterlidir. Sedatif ajanın, yüksek sabit doz yerine, gerektiğinde artan dozlarda verilmesi önerilmektedir. Sedasyonun derinliğini değerlendirmek için Ramsey sedasyon skalası kullanılabilir.

Benzodiazepinlerden en sık Midazolam tercih edilir. Diazepam ve Lorazepam'a göre hızlı etki başlangıcı (0,5-1 dk) ve daha kısa yarılanma ömrü (2 saat) vardır. Beyinde majör inhibitör nörotransmitter olan GABA aktivitesini artırarak etki göstermektedir. Sedasyon, anksiyolizis, antegrad amnezi yapmaktadır. Mümkün olan en düşük dozda başlanmalı (1-2 mg, yaşlılarda 0,5-1), sedasyon durumuna göre titrasyon ile doz artırılabilir. Maksimum doz <70 yaş için 5 mg, >70 yaş için 2-3 mg'dır. Antidodu flumazenildir, 0,2 mg başlangıç dozu, ihtiyaca göre 1 dk arayla tekrarlanarak, maksimum 1 mg dozda kullanılabilir.

Propofol de GABA aktivitesini artırarak etki göstermektedir. Etki 30 sn'de başlar, yaklaşık 3-5 dk sürmektedir. Sedasyonla genel anestezi arasında dar bir terapötik aralığa sahiptir. Bu nedenle anestezi uzmanları tarafından kullanımı önerilir, bronkoskopistin tek başına kullanması önerilmemektedir. Midazolam ile karşılaştırılmasında, propofolde hasta toparlanma süresi daha kısa, yan etkiler ise benzer saptanmıştır. Sedasyon indüksiyonunda 0,5-1 mg/kg, idame 1-3 dakikada 0,25-0,5 mg/kg ilave bolus şeklinde kullanılmaktadır. Antidodu bulunmamaktadır.

Fospropofol, Propofolün ön ilaç formudur. Yavaş etki başlangıçlı (6,5 dk), çok daha kısa yarı ömre (45 dk) sahiptir. Orta düzeyde sedasyon için kolaylıkla titrasyonu yapılabilir. Genel anestezi değildir. Hem genç hem de yaşlı hastalarda, güvenli bir sedatif ajandır. Başlangıç 6,5 mg/kg, 1,6 mg/kg ile titrasyon yapılabilir. Antidodu yoktur.

Opioidler Mü reseptörleri üzerinden etki gösterir (antagonist etkili). Analjezik, antitüssif ve sedatif etkileri vardır. Tek başına kullanılmasına göre, benzodiazepinlerle kombine kullanıldığında daha iyi konfor, tolerans ve öksürük kontrolü sağlamaktadır. Hızlı başlangıç (5-10 dk) ve kısa yarı ömrü (3-4 saat) nedeniyle sıklıkla Fentanil kullanılmaktadır. Başlangıç dozu 25-50 mcg, 25 mcg'lık dozlarla titrasyon, maksimum 200 mcg önerilmektedir. Antidodu naloksondur, 2-3 dk içinde 0,1-0,2 mg IM/IV/SC kullanılabilir.

Opioidlerden Remifentanil de, fentanile benzer şekilde Mü reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. Hızlı etki başlangıçlı, yarı ömrü 10 dk'dan kısadır. Propofol ile güvenle kombine edilebilir. Maurel ve ark yaptığı çalışmada, bronkoskopide propofol ve remifentanil karşılaştırılmasında; remifentanilde uzamış öksürük epizotları süresi daha az, sayısı her ikisinde benzer, yan etkiler benzer, bronkoskopist memnuniyeti remifentanilde daha yüksek, ancak hasta memnuniyeti propofolde daha

yüksek saptanmıştır. Hasta memnuniyetinin propofolün sedatif etkisine sekonder olabileceği belirtilmiştir.

Deksmetomidin, selektif  $\alpha_2$  agonistik etki ile, sedasyon ve analjezi sağlar. Yüksek dozlarda bile solunum depresyonu riski düşüktür. Sempatolitik ve vagolitik etki ile bradikardi ve hipotansiyon yan etkileri bulunmaktadır. Desatürasyon riski azdır, sekresyonları azaltmaktadır. Antitüsif etkisi yoktur, öksürükte artışa sebep olabildiği yönünde görüşler de çelişkilidir. İşlemden 10 dk önce 1 mg/kg ile güvenli ve etkin sedasyon yapmaktadır.

Ketamin, daha çok çocuklarda bronkoskopi ve endoskopik işlemlerde kullanılmaktadır. Nabız, kardiyak output ve kan basıncı sempatik sistem aktivasyonu ile artış gösterebilir. Bronkodilatör ve analjezik etkileri vardır. Sekresyon artışı ve yetişkinlerde gelişebilen deliryum gibi dezavantajları bulunmaktadır.

#### KAYNAKÇA:

- 1- Ernam D. İşlem Öncesi Hazırlık ve Sedasyon. İç: Dalar L, Yılmaz A, editörler. Tanısal ve Terapötik Bronkoskopi Uzlaş Raporu. TÜSAD; 2017: 27-40.
- 2- Poi PJ, Chuah SY, Srinivas P, et al. Common fears of patients undergoing bronchoscopy. Eur Respir J 1998;11(5):1147-1149.
- 3- Küpeli E. Tanı Amaçlı Bronkoskopi İçin Hazırlık, Premedikasyon, Anestezi ve Sedasyon. İç: Metintaş M, Selçuk ZT, Yılmaz A, editörler. Girişimsel Pulmonoloji. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2014: 57-67.
- 4- Mohan A, Madan K, Hadda V, et al. Guidelines for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: Joint Indian Chest Society/National College of chest physicians (I)/Indian association for bronchology recommendations. Lung India. 2019;36:S37-S89.
- 5- Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2013;68:i1-i44.
- 6- Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, et al. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. Gut. 2008;57(9):1322-1329.
- 7- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676.
- 8- Youness HA, Keddissi J, Berim I, Awab A. Management of oral antiplatelet agents and anticoagulation therapy before bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2017;9:S1022-S1033.
- 9- Panchabhai TS, Ghobrial M, Mehta AC. History of Bronchoscopy: The Evolution of Interventional Pulmonology. In: Diaz-Jimenez JP, Rodriguez AN, eds. Interventions in Pulmonary Medicine. Springer 2018: 609-621.
- 10- Maurel V, Legrand M, Bourgeois E, et al. Sedation with remifentanyl or propofol for flexible bronchoscopy: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(4):333-334.

## **05 KASIM 2022**

### **TEMEL BRONKOSKOPİ KURSU**

#### **AKCİĞER KANSERİ TANISINDA BRONKOSKOPİ**

Dr. Melahat Uzel Şener

Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Pulmonoloji Kliniği, Ankara

Temel fleksibil bronkoskopi yaparken vocal kordlardan itibaren mukoza epiteli, submukozal patoloji varlığı, bronş lümeninde stenoz, obstrüksiyon, local konjesyon, dış bası, veya anormal dallanma, endobronşiyal lezyon, hemoraji, pürülan sekresyon veya yabancı cisim gibi patolojik material varlığı, bronş duvarı hareketi mutlaka değerlendirilmelidir.

Tanısal bronkoskopik işlemler temel olarak bronş lavajı, bronş biyopsisi, bronşiyal fırçalama, transbronşiyal biyopsi, transbronşiyal iğne aspirasyonu ve bronkoalveoler lavajdır.

#### ***Bronş lavajı:***

En basit ve en az travmatik yöntemdir. 10-20 cc 0.9 serum fizyolojik verilir tekrar aspire edilir. Burada dikkat edilmesi gereken aspirasyon basıncını çok yüksek tutulmaması ve sürenin uzamamasıdır.

Tanı değeri diğer yöntemlerle combine edildiğinde daha yüksektir. Kanama riski yüksek olan lezyonlarda tek başına kullanılması önerilir.

#### ***Bronş Biyopsisi:***

Endobronşiyal olarak görülen lezyonlardan forceps ile doku alınması işlemidir. Fırçalama ve lavaj ile combine edildiğinde tanı başarısı daha yüksektir. Ortalama 5 kez biyopsi alınması önerilir. Eğer biyopsi planlandıysa işlem öncesinde bilgisayarlı tomografi görülmesi önerilir. Düz forceps, alligator forceps ve iğneli forceps gibi çeşitleri vardır. Trakeadan biyopsi alırken lokalizasyonu daha kolay sağlamak için iğneli forceps önerilir.

En sık komplikasyon cihaz hasarıdır. Bunun önüne geçmek için forceps çalışma kanalı nötr pozisyonda iken kapalı halde hareket ettirmek gerekir. Forceps kanaldan dışarı tam olarak çıktığından emin olunduktan sonra açılmalı ve tam kapatıldıktan sonra tekrar kanal içine alınmalıdır. Biyopsi alınacak alandan önce kan ve mucus temizlenmeli daha sonra doku biyopsisi alınmalıdır.

#### ***Bronşiyal Fırçalama:***

Özellikle mukozal infiltrasyonlarda tercih edilir. Ucu fırça yapısında olan katater kanaldan ilerletilir, mukozada ileri-geri hareketlerle fırçanın kılları arasında doku birikimi olması sağlanır. Daha sonra lama yayılarak preparate hazırlanır ve son olarak işlem bittiğinde fırça ucu serum fizyolojik içine kesilerek sıvı içinde patoloji laboratuvarına gönderilir.

#### ***Transbronşiyal biyopsi (TBB):***

Biyopsi forceps ile periferik akciğer lezyonları veya parankimal hastalıklar için alınan biyopsi yöntemidir. Bronkoskop 'wedge' pozisyona gelene kadar bronşun distal segmenti içinde ilerletilir. Kapalı forceps çalışma kanalından yavaşça ilerletilir. Hastanın ağrı duyması veya forceps karşı direnç hissedilmesi sınır olarak kabul edilir, 1 cm geri çekilir. Derin inspirasyon yapması istenir forceps açılır ekspirasyon sırasında hafifçe ilerletilir, ekspirasyon sonunda biyopsi alınır.

Akciğer dokusunun aniden yırtılmasını önlemek için forseps yavaşça geri çekilmelidir. Hasta biyopsi yapılan yer ile aynı tarafta göğüs ağrısı veya omuz ağrısı tarifliyorsa forseps açılır birkaç cm geri çekilir ve işlem tekrar edilir. Plevranın anatomik yerleşimi, pnömotoraks riski yüksekliği nedeniyle orta lobdan ve linguladan alınmaması önerilmektedir. Lokalize lezyonlarda floroskopi eşliğinde yapılması önerilir. Ortalama 7 -8 biyopsi alınması önerilir.

En sık komplikasyonları kanama ve pnömotorakstir. Bunun dışında mediasytral ve subkutan amfizem görülebilir, çok nadiren hava embolisi görülebilir. Komplikasyonları nedeniyle bilateral yapılmamalıdır.

### **Transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA)**

Transbronşiyal iğne ile bronş komşuğundaki lezyonlardan veya mediastinal lenf nodlarından ve submukozal lezyonlardan biyopsi alınması için kullanılır. Periferik nodül/ kitle tanısında görüntüleme eşliğinde kullanılması önerilir.

Endobronşiyal lezyondan hemoraji riski yüksek veya nekrotikse (tanı oranı daha yüksek) TBİA yapılması önerilir. Güvenli bir tekniktir.

Sitolojik ve histolojik iğneler (20,21,22 Gauge) ve histolojik iğneler (19 Gauge) vardır. Katater sert ve hızlı bir şekilde itilerek saplama metodu ile, proksimalde sabitleyerek bronkoskop ve kateterin birlikte itilmesi ile, hasta öksürtülerek iğne batması kolaylaştırılması gibi teknikler mevcuttur.

İyi sitolojik değerlendirme için alınan örnek bronş epiteli içermemeli, bol miktarda lenfosit içermelidir. En önemli komplikasyon cihaz hasarıdır. Kanama riski düşük ve anestezi gerektirmeyen bir yöntemdir. Kolay ulaşılabilir

Akciğer kanserinde periferik tümörlerde her hastada cerrahi öncesi bronkoskop yapılması ile ilgili çelişkili çalışmalar vardır. Subsolid nodüler lezyonlarda kanıt düzeyi güçlü bir öneri yoktur.

İleri yaşta hastalarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki diğer yaş gruplarından farklı görülen bir komplikasyon yoktur ve komplikasyon oranları farklı değildir. Bu nedenle hastanın yaşı işlem kararı verirken bir kriter değildir.

### **Kaynaklar:**

1. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. Thorax 2013;68:i1–i44.
2. Kramer T, Wijmans L, de Bruin M, et al. Thorax 2022;77:370–377.
3. Mohan A, Madan K, Hadda V, Tiwari P, Mittal S, Guleria R, et al. Guidelines for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: Joint Indian Chest Society/National College of chest physicians (I)/Indian association for bronchology recommendations. Lung India 2019;36:S37-89.
4. Ye T, Chen Z, Ma D, Chen S, Xia G, Zhang Y, Li H, Zhang Y et al .Is flexible bronchoscopy necessary in the preoperative workup of patients with peripheral cT1N0 subsolid lung cancer? —a prospective multi-center cohort study. Transl Lung Cancer Res 2021;10(4):1635-1641. doi: 10.21037/tlcr-20-1122

## 05 KASIM 2022

### BRONKOSKOPİ ENDİKASYONLARI VE KOMPLİKASYONLARI

Dr. Özlem Soğukpınar

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Bronkoskopi, optik bir aletle trakeobronşiyal ağacın görüntülenmesini sağlayan invaziv bir işlemdir. Hava yolları ve komşuluğundaki anormalliklerin teşhis ve tedavisinde kullanılır. Rijit ve fiberoptik bronkoskopi uygulanabilir. Rijit bronkoskopi, ameliyathane koşullarında tercih edilir. Fleksibl bronkoskopi ise; sedasyonlu veya sedasyonsuz lokal anesteziyle, nadiren de genel anestezi altında uygulanır. Bronkoskopi; tanısal, terapotik, izlem ve araştırma amaçlı yapılabilir. İzlem amaçlı bronkoskopi akciğer transplantasyonunda ve akciğer kanseri tedavi izleminde kullanılır. Tanısal ve terapötik amaçlı bronkoskopi endikasyonları oldukça geniştir (Tablo-1, Tablo-2). Açıklanamayan semptom ve bulguların aydınlatılmasında; hemoptizde, kanama nedenini belirlemek ve lokalize etmek için (embolizasyon veya cerrahi planlamasında), şüpheli hava yolu obstrüksiyonunda, hava yolu tıkanıklığı ve nedenini belirlemede, stridorda, vokal kord veya trakea lezyonunu belirlemek için bronkoskopi işlemi yapılır. İmmünsüprese olmayan hastada subakut veya kronik öksürükte etyolojiyi belirlemede de gerekmektedir. Trakeobronkomalazide, trakeomalazi veya dinamik hava yolu kollapsında tanımlayıcıdır. Akciğer naklinde; nakil öncesi enfeksiyon veya hasarı ekarte etmek için donör akciğerini değerlendirmede, nakil sonrası, BAL ve TBB ile, rejeksiyonu belirlemek ve fırsatçı enfeksiyonları dışlamak için (PJP, CMV, aspergillus) bronkoskopi yapılır. Anastomoz bölgesinde trakeal darlık şüphesinde, toksik inhalasyon veya yanıklarda inhalasyon hasarını değerlendirmede (karbonlu kalıntılar, mukozal solukluk, ülserasyon, eritem), göğüs travmasında, pnömomediastinum veya pnömotoraksta (özellikle membranöz distal trakea, ana bronşlar değerlendirilmelidir), trakeoözofageal fistül yerini belirlemek için (özofagusa metilen mavisi vererek), rezeksiyon sonrası bronkoplevral fistülde, cerrahi güdüğü değerlendirmek için, trakeostomi veya endotrakeal tüplerin yerleştirilmesi ve kontrolünde de bronkoskop yardımcıdır. Prekanseroz lezyonlarda, otofloresan veya narrow bant görüntüleme ve bronş mukozası ve alveollerin noninvaziv histolojik görüntülemesi için konfokal mikrobroskopi gibi ileri bronkoskopik yöntemler de tanısal kullanım alanlarındandır. Radyolojik anormalliklerin aydınlatılmasında da bronkoskopi işlemi sıklıkla kullanılır. Santral kitlelerin değerlendirilmesinde; lavaj, fırçalama, BAL ve biyopsi örnekleme, kitle dış bası bulguları değerlendirilmesinde, peribronşiyal kitlenin örnekleme, mediastinal lenfadenopati veya kitlelerde transbronşiyal biyopsiyle tanıya ulaşılabilir. Persistan atelektazilerde, periferik akciğer nodüllerinde (floroskopi, elektromanyetik navigasyon veya radyalprob ultrason kılavuzluğuyla örnekleme), ultrathin bronkoskopi distal hava yolları örnekleme bronkoskopinin diğer endikasyonlarındandır. Enfeksiyonların belirlenmesinde de balgam veremeyen olgularda BAL veya bronşiyal lavajla örnek alınımında, immünsüprese hastalarda, fırsatçı enfeksiyonların (PJP, mantar) ekartasyonunda, postobstrüktif pnömonide, antibiyotiklere yanıt vermeyen persistan akciğer infiltratlarda, ve rezölüsyonu geciken pnömoniler bronkoskopinin fayda sağladığı durumlardır.

Bronkoskopi işlemi için mutlak kontrendikasyon hastanın işlemi reddetmesidir. Bronkoskopistin deneyimsiz olması, olası komplikasyonları yönetecek ekipman eksikliği, %100 oksijen uygulamasına rağmen PaO<sub>2</sub><60 mmHg, ağır bronkospazm varlığı, ciddi aritmiler, ciddi kanama diyatezi, rijit bronkoskopi için pozisyon vermeyi engelleyen boyun ve temporomandibular eklem patolojileri diğer kontrendikasyonlardır. Kooperasyon kısıtlılığı, anstabil angina ve anstabil astım, hiperkarbi, VCSS, üremi,

pulmoner hipertansiyon, trombositopeni, mekanik ventilasyon ihtiyacı, immünsupresyon, ileri yaş, malnutrisyon, klopidogrel kullanımı bronkoskopi işlem riskini arttıran durumlardır (1).

Bronkoskopi işlemi komplikasyon oranı çok düşük (%0,08-6,8), güvenli bir işlemdir (2,3). Mortalite oranı ise %0,01-0,02'dir (4). Uygun hasta seçimi, yüksek riskli hastalarda risk&fayda oranının değerlendirilmesi ve güvenlik protokollerine uyulması ile komplikasyon olasılığı en aza indirilebilir. Komplikasyonlar genellikle küçüktür ve işlem, sedasyon ya da altta yatan hastalıkla ilişkilidir. Çoğu; işlem sırası veya hemen sonrasında görülür. Minör kanama, hafif hipotansiyon veya hipoksemi bronkoskopi sonlandırılmadan kontrol altına alınabilen komplikasyonlardır. Ciddi komplikasyonlarda ise, işlem sonlandırılıp gerekli müdahale yapılmalıdır. En sık görülen komplikasyonlar; hipotansiyon, hipoksi, kanama, pnömotoraks, burun rahatsızlığı, boğaz ağrısı, hafif hemoptizidir. Bronkoskopide hipoksemi; bronkoskopun hava yolunda bulunmasına, sedasyona, verilen lavaja, kanama ve mukusa, bronkospazma veya bronkoskopistin yaptığı aspirasyona bağlı olarak gelişebilir. Yaşlı hastalara ve FEV1<1lt altında olanlara O2 desteği önerilmektedir (5,6). BTS rehberi işlem esnasında pulsoksimetri ile takip ve SpO2>%90 olacak şekilde O2 desteği verilmesini önermektedir (7). KOAH'lılarda FEV1 <%40'ın veya SO2<%93'ün ise AKG değerlendirilmesi önerilmektedir. Hiperkapnisi olan KOAH'lıların sedasyon ve O2 desteğinde dikkat edilmeli, hiperkarbinin derinleşmesi ihtimali gözönünde bulundurularak solunum yetmezliğinde bronkoskopinin NIMV altında yoğun bakım koşullarında planlanması düşünülmelidir.

Bronkoskopi komplikasyonlarından biri de kanamadır. Karaciğer hastalığı, üremi, antikoagülan ilaç kullanımı, malabsorbsiyon, malnütrisyon, kanama bozukluğuna neden olan hastalıklar (İTP, lösemi vb.) gibi klinik risk faktörleri varlığında koagülasyon testlerinin yapılması önerilmektedir (7). Kanama risk faktörleri varlığında; koagülasyon testleri, hemoglobin ve trombosit sayısı bakılmalıdır. Lavajlı bronkoskopide, trombosit sayısı >20 000/µL. hedeflenmeli, biyopsi planlanıyorsa, bronkoskopi öncesi trombosit transfüzyonu ihtiyacı konusunda değerlendirilmelidir. Tüm bronkoskopilerden 7 gün önce klopidogrel ve 5 gün önce varfarinin mümkünse kesilmesi önerilmektedir. Düşük doz aspirinin devamına müsaade edilebilir. Varfarin kullanan hastalarda, INR <1.5 olduğundan emin olmak için işlemden önce INR kontrol edilmelidir. Her işlemden önce kanama riski & işlem potansiyel faydası değerlendirilmelidir.

En yaygın komplikasyon görüntüyü bozan kanamadır (%30) ve çoğunlukla kendi kendine sınırlanır (8). Kanamaların çoğu az miktarda olup konservatif yöntemlerle kontrol altına alınır. Kanama anında kanamayan akciğer korunmalıdır (lateral dekubit pozisyon, sağlam tarafın aspirasyonu, çift lümenli tüple entübasyon). Kanaması devam edenler için; soğuk salin, epinefrin, fiberoptik skop ucuyla kompresyon, ciddi kanamada, argon plazma koagülasyon, endobronşiyal blokerler, embolizasyon veya cerrahi tedaviler düşünülmelidir. Traneksamik asit- Oral ve IV kullanımı yanısıra endobronşiyal kullanımına dair bildirim vardır (9). Fibrinojen-Trombin kullanımları da topikal uygulamalar arasındadır. Balon kateter (Fogarty veya Arndt endobronşiyal blokeri) kanama bölgesinde bronş içine yerleştirilerek kanama kontrolünde kullanılabilir. Bronkoskopi öncesi klopidogrel kullanımı, kanama riski açısından oldukça önemlidir. Klopidogrel kullanımı, TBB sonrası kanama riskini büyük ölçüde artırır (4). Bu nedenle bronkoskopik biyopsi öncesi kesilmesi önerilmektedir. Aspirin ve klopidogrelin birlikte kullanımında; aspirin, klopidogrelin kanama üzerindeki etkisini şiddetlendirmektedir. Geniş bronkoskopik serilerde; yapılan biyopsilerde klinik olarak anlamlı kanama oranı oldukça düşük saptanmıştır (% 0,83). Ciddi kanama; endobronşiyal biyopsiden çok TBB de yaklaşık üç kat daha sık gözlenmiştir (10).

Yapılan bir çalışmada, KBY'li olgularda biyopsi popülasyondan daha yüksek (%8) kanamaya neden olmuştur (11). KBY'de, biyopsi kontrendike olmayabilir, dikkatli değerlendirmeye biyopsi yapılabileceği vurgulanmaktadır. Hemodiyaliz hastaları işlemden 24 saat önce diyalize girmeli ve işlemden önce desmopressin verilmesi önerilmektedir.

Pulmoner hipertansiyon varlığı bronkoskopide kanama riskinin arttığı bir antite olmakla birlikte hafif-orta pHT'u olan ve olmayan hastaların bronkoskopileri karşılaştırıldığında; hastalarda önemli kanama tespit edilmemiştir (12). Yine kalp nakli hastalarıyla yapılan prospektif bir çalışmada; yüksek pulmoner vasküler

basıncılara rağmen ciddi atak saptanmamış, pHT, TBB'den sonra orta derecede ancak şiddetli olmayan kanama riski ile ilişkili bulunmuştur (13). Hafif PHT'lu hastalarda, TBB ile işlem sonrası kanama riskinde artış saptanmamış, ancak, işlem sonrası uzun süreli entübasyon riskiyle ilişkilendirilmiştir (14).

Vena cava süperior; stenotik olduğunda veya intratorasik bir kitle tarafından basıya uğradığında, kollateral damar oluşumuna yol açabilir. Genişlemiş damar sistemi, biyopsi planlanırsa, kanamaya neden olabilir. Prospektif bir çalışmada VCSS olan hastaların, olmayanlara göre daha fazla kanadığı tespit edilmiştir (15). Ancak, literatürde bu konuyla ilgili yeterli veri yoktur.

Pnömotoraks veya pnömomediastinumun, bronkoskopi işleminden çok, TBB gibi ileri işlemlerle ilişkili olarak görülmektedir. Vakaların çoğu küçük ve tansiyon pnömotoraks nadirdir. 4000'den fazla bronkoskopi içeren retrospektif bir çalışmada, TBB % 4'lük Px ile ilişkilendirilmiş (16). TBB uygulanan hastaların %0-2.1'inde müdahale gerektiren Px bildirilmiştir (17). Yüksek riskli bir işlemden sonra veya hasta semptomatikse akciğer grafisi pnömotoraksı ekarte etmek için gerekmektedir. TBB ile ilişkili pnömotoraksı olan hastaların yarısından azında göğüs tüpü gerektiği bildirilmiştir (18).

Ciddi yan etkiler nadirdir ve sıklıkla ileri işlemle veya altta yatan hastalıkla ilgilidir (tansiyon pnömotoraks, kardiyopulmoner arrest, entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, hava yolu perforasyonu, hava yolu yangını). Bulantı, kusma ve aspirasyon daha nadir görülür. Bronkospazm, burun kanaması, laringospazm, laringeal ödem veya laringeal yaralanmaya neden olan mekanik hava yolu yaralanmaları gelişebilir. Boğaz ağrısı veya burun rahatsızlığı, düşük dereceli ateş ve hafif hemoptizi (biyopsi yapılırsa) gibi bronkoskopinin yaygın olarak beklenen kısa süreli yan etkileridir. Topikal anestezi maddeye bağlı komplikasyonlar yaygın değildir, ancak nöbet, taşikardi, methemoglobinemi, hipoksemi, siyanoz, konfüzyon, anksiyete, letarji ve baş dönmesini görülebilir. Geç komplikasyonlar ise; Bakteriyemi, ateş ve pnömoni. Bronkoskopi sırasında bir bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldıysa, ateş daha olasıdır.

Bronkoskopide ölüm oranını %0.02'lik bildirilmiştir (4). Bronkoskopiden kaynaklanan pulmoner ilişkili ölümler, altta yatan hastalık ve işlem stresiyle ilişkilidir. Fiberoptik bronkoskopi sırasında kalp hızı, kan basıncı ve kalp debisi artar, miyokardiyal O<sub>2</sub> ihtiyacı artışı, aritmi ve iskemiye neden olabilir. ST değişikliklerinin oranları %17 kadar bildirilmiş (19), ancak ciddi aritmiler %0.1'den az oranda (20). Bronkoskopide komplikasyonları en aza indirmek için tüm işlem, öncesi ve sonrasında kalp atış hızı, solunum hızı, kan basıncı ve SpO<sub>2</sub> % takibi, ünitenin periyodik denetimi, bronkoskopi ünitesi personelinin uygun eğitim alması, SpO<sub>2</sub> >%90 tutulacak şekilde O<sub>2</sub> desteği, aritmi riski yüksekse kardiyak monitörizasyon, ve her işlem öncesinde resüsitasyon ekipmanı hazır bulundurulmalıdır.

#### Kaynaklar

- 1- Indications and Contraindications in Flexible Bronchoscopy. Robert F. Browning Jr., J. Francis Turner Jr., Ko-Pen Wang, 2020. <https://doi.org/10.1002/9781119389231.ch>.
- 2- Credle Jr, William F., Joseph F. Smiddy, and Robert C. Elliott. "Complications of fiberoptic bronchoscopy." *American Review of Respiratory Disease* 109.1 (1974): 67-72.
- 3- Milman N, Faurshou P, Munch EP, Grode G. Transbronchial lung biopsy through the fibre optic bronchoscope. Results and complications in 452 examinations. *Respir Med*. 1994 Nov;88(10):749-53. doi: 10.1016/s0954-6111(05)80197-0. PMID: 7846336.
- 4- Facciolo N, Patelli M, Gasparini S, et al. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;71:8-14.
- 5- Jones AM, O'Driscoll R. Do all patients require supplemental oxygen during flexible bronchoscopy? *Chest* 2001;119(6):1906-7.



- 6- Alijanpour E, Nikbakhsh N, Bijani A, Baleghi M. Evaluation of oxygen requirement in patients during fiberoptic bronchoscopy. *Casp J Intern Med* 2010;1(4):141-4.
- 7- Du Rand IA, Blaikely J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2013;68:i1-i144.
- 8- Liam, C.K., Pang, Y.K., and Poosparajah, S. (2007). Diagnostic yield of flexible bronchoscopic procedures in lung cancer patients according to tumour location. *Singapore Med. J.* 48 (7): 625.
- 9- Solomonov A, Fruchter O, Zuckerman T, Brenner B, Yigla M: Pulmonary hemorrhage: a novel mode of therapy. *Respir Med* 2009; 103:1196–1200.
- 10- Cordasco EM Jr, Mehta AC, Ahmad M. Bronchoscopically induced bleeding. A summary of nine years' Cleveland clinic experience and review of the literature. *Chest.* 1991 Oct;100(4):1141-7. doi: 10.1378/chest.100.4.1141. PMID: 1914575.
- 11- Mehta, Nehal L MD; Harkin, Timothy J MD; Rom, William N MD; Graap, William ET; Addrizzo-Harris, Doreen J MD. Should Renal Insufficiency Be a Relative Contraindication to Bronchoscopic Biopsy?. *Journal of Bronchology: April 2005 - Volume 12 - Issue 2 - p 81-83*doi: 10.1097/01.laboratory.0000154043.28615.01.
- 12- Diaz-Guzman E, Vadi S, Minai OA, Gildea TR, Mehta AC. Safety of diagnostic bronchoscopy in patients with pulmonary hypertension. *Respiration.* 2009.
- 13- Schulman LL, Smith CR, Drusin R, Rose EA, Enson Y, Reemtsma K. Utility of airway endoscopy in the diagnosis of respiratory complications of cardiac transplantation. *Chest.* 1988.
- 14- Lashari BH, Asai M, Alswalmeen W, Hodge C, Ripley-Hager C, Patel RK. Pulmonary Hypertension and Transbronchial Lung Biopsy: Does It Increase the Risk of Hemorrhage? *Cureus.* 2020.
- 15- Carr IM, Koegelenberg CF, vonGroote-Bidlingmaier F, et al. Blood loss during flexible bronchoscopy: a prospective observational study. *Respiration* 2012; 84:312.
- 16- Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest.* 1995 Feb;107(2):430-2. doi: 10.1378/chest.107.2.430. PMID: 7842773.
- 17- Leiten EO, Martinsen EM, Bakke PS, Eagan TM, Grønseth R. Complications and discomfort of bronchoscopy: a systematic review. *Eur Clin Respir J.* 2016 Nov 11;3:33324. doi: 10.3402/ecrj.v3.33324. PMID: 27839531; PMCID: PMC5107637.
- 18- Izbicki G, Romem A, Arish N, Cahan C, Azulai H, Chen-Shuali C, Tennenhaus E, Bar-Yosef Z, Zlotkevich E, Rokach A. Avoiding Routine Chest Radiography after Transbronchial Biopsy Is Safe. *Respiration.* 2016;92(3):176-81. doi: 10.1159/000448688. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27591769.
- 19- Matot I, Kramer MR, Glantz L, Drenger B, Cotev S. Myocardial ischemia in sedated patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1997;112:1454-8.
- 20- Jin F, Mu D, Chu D, Fu E, Xie Y, Liu T. Severe complications of bronchoscopy. *Respiration* 2008;76:429-33.

### Bronkoskopi tanısal endikasyonları

Açıklanamayan bulguların aydınlatılması	semptom ve	Hava yolu açıklığının değerlendirilmesi
Öksürük (persistan, açıklanamayan)		Akciğer kanseri tanı ve evrelemesi
Hemoptizi, Stridor,		Anormal balgam sitolojisi araştırılması
Wheezing (lokalize/fiks)		Prekanseröz lezyonlar

Açıklanamayan ses kısıklığı	(otofloresan)
<b>Radyolojik anormalliklerin değerlendirilmesi</b>	Metastaz şüphesi
Plevral efüzyon ¶	Mediasten ve özefagus maligniteleri
Paratrakeal/mediastinal/hiler kitle	Yabancı cisim aspirasyonu
Parankimal kitle/nodül	Trakeomalazi şüphesi
Fokal/tek taraflı hiperinflasyon veya hiperlüksensi	Striktür, stenoz ve fistüller
Atelektazi (persistan)	Persistan pnömotoraks
<b>Akciğer enfeksiyonları (Pnömoniyoloji)</b>	Termal ve kimyasal yaralanmalar
Rekürren/rezolüsyonu olmayan (immunkompetan)	Toraks travması
Nazokomiyal	Diffüz akciğer hastalıkları
İmmunkompromize	Donör akciğer değerlendirilmesi
	Akciğer nakli sonrası rejeksiyon değerlendirilmesinde
	Diyafragma paralizisi*

¶ Efüzyon masif olduğunda veya hemoptizi, kitle veya atelektazi ile ilişkili olduğunda tanılma oran  $\geq$  %40.

\* Faydası tartışmalıdır.

**Tablo-1:** Bronkoskopi tanılma endikasyonları

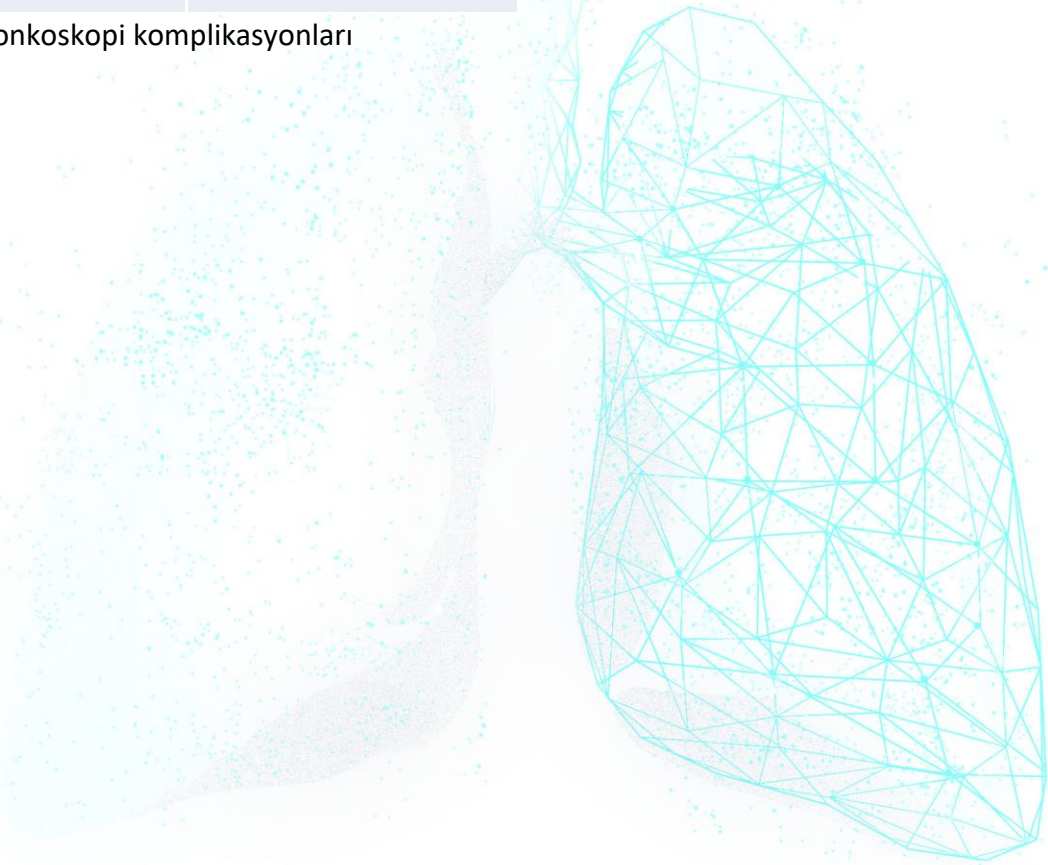
### Bronkoskopi terapötik endikasyonları

Sekresyon, mukus, pıhtı ve nekrotik debrislerin temizlenmesi  
Yabancı cisim çıkarılması  
Endotrakeal tüp yerleştirme  
Stenoz ve striktürlerin tedavisi  
Balon dilatasyon  
Fotodinamik tedavi  
Endobronşial radyoterapi (brakiterapi)  
Hava yolu obstrüksiyonu yapan lezyonların temizlenmesi (kriyoterapi, laser, elektrokoter)  
Terapötik akciğer lavajı (pulmoner alveoler proteinosis tedavisinde)  
Trakeobronşiyal stentler  
Bronşiyal termoplasti  
Drenaj kateteri yerleştirilmesinin kolaylaştırılması  
Mediastinal kistlerin iğne aspirasyonu  
Bronkoplevral fistül tedavisi (endobronşiyal tek yönlü valfler veya sentetik jeller)  
Amfizemde hacim azaltıcı tedavi (valf ve coil)

**Tablo-2:** Bronkoskopi terapötik endikasyonları

**Bronkoskopi komplikasyonları**

<b>Major komplikasyonlar</b>	<b>Minör komplikasyonlar</b>
Solunum depresyonu Apne, bradikardi, ciddi desatürasyon Laringospazm, bronkospazm Pnömoni Pnömotoraks, pnömomediastinum Yaygın enfeksiyon Fetal seyir Kardiyopulmoner arrest Aritmi	Bronş yırtılması Desatürasyon Burun kanaması Hava yolu kanaması Öksürük Geçici laringospazm Vazovagal reaksiyonlar Ateş Geçici bronşiyal infiltrasyon Bulantı-kusma Anesteziye bağlı alerji

**Tablo-3:** Bronkoskopi komplikasyonları

**05 KASIM 2022****İmmünoterapi ilişkili pulmoner toksisite****Dr Pınar Akın Kabalak****Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi****Akciğer kanseri ve immün sistemi**

Akciğer kanseri immünojenik bir tümördür. Yeni tümör hücresi doğal-adaptif immün sistem ile elimine edilir. Kaçabilen tümör hücresi sessizleşir. Sessiz hücreler daha sonra immün kontrolden kaçıp aktifleşebilir (immün kontrol noktalarını kullanarak T hücreden kaçır)

**Sigara içen KHDAK**

- Yüksek tümör mutasyon yükü (TMB)
- Yoğun immün infiltrasyon + yüksek sitokin salınımı (IL-1beta ve IL-17)
- Yüksek sitolitik aktivite

**Sigara içmeyen KHDAK**

- Spesifik onkogenlerde (EGFR, ALK vs. ) somatik mutasyon değişimleri
- İmmünsüpresyon ilişkili hücreler (regülatör T hücre, M2 makrofaj)
- İmmün cevabı baskılayıcı bir tümör mikroçevresi

**İmmün kontrol noktaları****PD-1**

- PD-L1 ve PD-L2 ligandları
- PD-L1: Hematopoetik sistem hücre, epitel ve endotelden salınım
- PDL-2: Dendritik hücre, B lenfosit
- Transmembran protein, makrofaj, T ve B lenfosit yüzeyi
- Olgun T hücrede ifade bulur ve T hücrenin sağlam dokuya cevabını düzenler

**CTLA-4 (periferel tolerans)**

- Aktivasyonu sonucu T lenfosit inhibe olur, proliferasyon ve sitokin salınımı durur
- Aşırı oto-immünite gelişimini engellemede önemlidir
- Tümör hücre yüzeyinden eksprese olur

- CTLA-4 inhibitörü: İpilimumab
- PD-1 inhibitörü: Nivolumab, pemrolizumab
- PD-L1 inhibitörü: Atezolizumab, durvalumab

**İmmünoterapi ve toksisite gelişimi**

Tümör hücresi immün sistemin self-tolerans noktalarını kullanmaktadır. İmmün kontrol nokta inhibitörleri (İKNİ) ile bu noktalarda blokaj oluşturulur ve immün sistem yeniden canlanıp bazı hedef dışı organ ve dokularda aşırı immün cevap ortaya çıkarmaktadır.

**Tedavi öncesi değerlendirme**

- Otoimmün, kronik infeksiyon, endokrin ya da organ spesifik hastalık sorgulaması, optimal KOAH tedavisi
- Hemogram, biyokimya, tiroid hormonları, HbA1c, total CK, HBsAg, HBsAb, HBcAb, hCAb, CMV antikoru, T-spot test, HIV antikoru, lipit profili
- Fizik muayene: Cilt, mukoza, istirahat ve egzersizde SO<sub>2</sub>%
- Pulmoner inceleme: SFT, DLCO, 6DYT
- Kardiyak inceleme: EKG, troponin (6 haftada bir tekrar)

### **Pnömonitise genel yaklaşım**

- Her zaman şüphelen: Tanıda gecikme geri dönüşüm olasılığını azaltır, rezidü akciğer hasarı bırakır
- Ayırıcı tanıları dışla, toksisiteyi tanımla
- CTCAE'ye (Common Terminology Criteria for Adverse Events) göre grade belirle

### **Pnömonitis sıklığı**

- Toplam pnömonitis sıklığı %5<, grade 3 ve üzeri %1-2
- İmmünsüpresyon veya ilacı kesme/ara vermeyi gerektiren grade 3 ve üzeri toksisite sıklığı monoterapide %0.5-13
- Kombinasyon tedavide %43 hasta ara vermek zorunda kalmakta (kolit)
- Ortalama ortaya çıkış zamanı 2.1 ay (0.2-27.4 ay)

### **İmmünoterapi toksisitesine genel yaklaşım**

- PD-1/ PD-L1 inhibitörleri ile pnömonitis oranı CTLA-4 inhibitörlerinden daha sık ve ciddi seyirlidir.
- Pemrolizumab + KT Grade 3 toksisite sıklığı rölatif olarak diğer
- Sintilimubab + KT İKNİ + KT kombinasyonlarından daha az
- Durvalumab + tremelimumab yüksek yan etki sıklığı
- Pemrolizumab + kemoterapi: Etkinlik ve yan etki açısından dengeli

### **İmmünoterapi ile fatal toksisite**

2009-2018 arası retrospektif, WHO farmakovijilans veri tabanı kullanımı ile tespit edilen 613 fatal olay incelendiğinde ; CTLA-4 ile kolit (%70, n=170) iken PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri ile pnömonitis (n=333, %35), kombine kullanımda ise kolit ve myokardit izlenmiştir. Totalde ise myokardit (%39.7) ve pnömonitis (%10-17)

### **Klinik görünüm**

- Sigara içen ya da bırakmış erkeklerde risk daha fazla
- Tedaviden sonraki ortalama 2-3 ay içinde toksisite semptomları başlar
- Daha önce hiçbir tedavi almamış olgularda immünoterapi ilişkili pnömonitis riski daha fazla
- Kuru öksürük
- Nefes darlığı
- Göğüste rahatsızlık hissi

- Hafif düzeyde ateş

Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon, DLCO, total akciğer kapasitesi ve FVC de azalma izlenir. Pnömonitis tedavisi başladıktan sonra takipte DLCO, oksijen saturasyonu ve SFT uygulanması önerilir.

### **Sito-patolojik değerlendirme**

Tanı için gerekli değil, ayırıcı tanıda yardımcıdır. Enfeksiyon ve lenfanjitik yayılım varlığı değerlendirilmelidir. Bronkoalveolar sıvıda lenfositik alveolit saptanır. Biyopsi alınması durumunda: İnterstisyel pnömoni (%36), organize pnömoni (%27), difüze alveolar hasar (%9), sarkoid benzeri granülomatöz reaksiyon.

### **İlaç ilişkili pnömonitisi düşündürdüren histoloji**

- Spesifik olmamakla beraber bazı bulguların birlikteliği dikkate alınmalı
- Dokuda eozinofili
- Kronik interstisyel inflamasyon
- Lenfoid agregatlar
- Plörit

### **Tanıda Fleischner grup önerisi**

- Tomografi veya direkt grafide yeni tanımlanan opasiteler
- Sıklıkla bilateral ve non segmental
- Tedavi başlangıcı ve ortaya çıkışı arasındaki zamansal ilişki
- Tedavi kesilmesi ile düzelme
- Diğer nedenlerin ekarte edilmesi
- Multidisipliner yaklaşım

### **Radyoloji**

Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi ilk tercih

- Organize pnömoni
- NSIP
- Hipersensitivite pnömonisi
- Bronşiolit
- Akut interstisyel pnömoni
- Buzlu cam
- Bronşektazi
- İnterstisyel septal kalınlaşma
- Nodüller
- Konsolidasyon
- Ters halo bulgusu (Granülomatöz inflamasyonla çevrili santral alveolar septal inflamasyon ve hücre debris)

### **Tedavide genel prensip**

Yaygın inflamasyonu baskılamada ön planda steroidler. Kısa dönem steroid kullanımı anti-tümör etkinliği azaltmamakta. Yavaş ve kontrollü doz azaltımı rekürrensleri önlemede önemli. Semptomlar gerilediğinde steroid dozu azaldıktan sonra İKNI tekrar başlanmalıdır. 48-72 saat içinde steroid yanıtı yoksa diğer immün-modülatörler düşünülmeli (İnfliximab, genellikle tek doz)

**Steroid tedavi ilkeleri**

- Kan şekeri takibi
- H2 antagonisti ya da proton pompa inhibitörü
- Pnömosistis jiroveci profilaksisi (>20 mg/gün ve 4 haftadan fazla)
- >20 mg/gün ve 6 haftadan fazla ise flukonazol ile mantar profilaksisi
- Kalsiyum ve D vitamini desteği

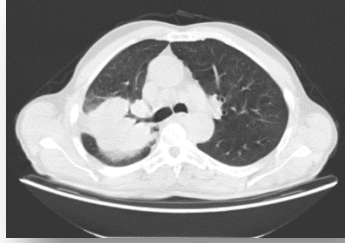
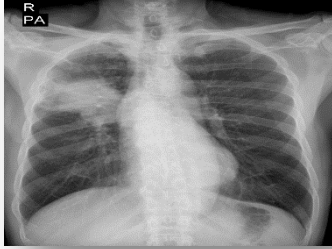
**Tedavi yaklaşımı**

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Semptom</b>	Asemptomatik	Semptomatik Günlük aktivitelerde kısıtlanma %25-50 parankim tutulumu	Ciddi semptomatik Öz bakım sağlayamama >%50 parankim tutulumu	Ağır Solunum yetmezliği	Ölüm
<b>Değerlendirme</b>	Yakın klinik takip (2-3 haftada bir) Radyolojik takip (4 hafta sonra) SO2 kontrolü	İKNI ara ver Enfeksiyon taraması (BAL dahil) 3-7 günde bir kontrol	İKNI kalıcı olarak kesilir Hastane yatışı Enfeksiyon taraması (BAL dahil)		
<b>Gerekli müdahale</b>		Ampirik antibiyotik 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon 48-72 saat içinde yanıt yoksa grade 3 gibi yönet	Ampirik antibiyotik 2-4mg/kg/gün metilprednizolon 6 haftadan uzun sürede doz azaltımı 48 saat içinde yanıt yoksa alternatif immünsüpresif (infiximab, mikofenolat mofetil, IVIG)		

**OLGU**

- 68 yas erkek hasta, sigara: 35p/yıl
- Ek hastalık: BPH (Dutasterid), KOAH
- Transtorasik bx: KHDAK-Adenoca, hedeflenebilir mutasyon ve PD-L1 negatif

- PET-BT ye göre cT4N3M0 (Evre3c)
- Uluslararası çok merkezli çalışma kapsamında, eş zamanlı KRT (Paklitaksel+ Karboplatin) ve pembrolizumab (200mg) tedavisi başlandı (11 siklus).

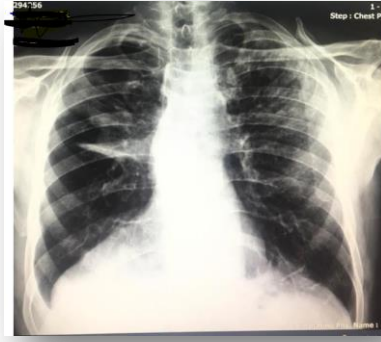


- Takiplerde Nefes darlığı ile başvurusu oldu. Takipneik, oda havası so<sub>2</sub>%50 idi. CRP:50mg/L, Balgam ve mantar kültüründe üreme olmadı. Üç defa bakılan balgam ARB (-). Kollojen doku belirteçleri negatif ve COVID PCR negatif. Direkt akciğer grafisinde yeni gelişen opasiteler saptandı.
- Hasta grade 3 pnömonitis tanısı ile hastaneye yatırıldı. Oksijen ve parenteral metilprednizolon 80mg başlandı, pembrolizumab tedavisi sonlandırıldı. Ek kullanılan tüm ilaçlar kesildi. Steroid tedavisinden 1 hafta sonra radyolojik ve klinik yanıt alındı. Oral steroid tedavisine geçilerek haftalık kontrollü doz azaltıldı ve 4 haftada tedavi kesildi



- Ancak steroidtedavisi kesildikten 1 hafta sonra semptomlarda artış oldu. Bu sefer so<sub>2</sub>%90 (oda havası), gönderilen tüm kültürlerde üreme yok ve covid negatifti. Radyolojik olarak sol akciğerde yeni infiltrasyonlar izlendi. Steroid tedavisinin 4. gününde so<sub>2</sub>%93, mMRC-1 izlendi. Doz azaltımının 8-12 haftaya uzatılması planlanarak taburcu edildi.





## **İmmünoterapi ilişkili pnömonitis için riskler**

### **İmmünoterapi ilişkili pnömonitis için riskler**

**Kombine immünoterapi uygulamaları**

**Anti-PD-1 > PD-L1 > anti-CTLA-4**

**İmmünoterapi + sitotoksik tedavi**

**KHDAK, renal hücreli karsinom**

**Yassı hücreli karsinom vs. adenokarsinom**

**İleri yaş**

**Erkek cinsiyet ve sigara öyküsü**

**Önceden var olan kronik parankimal akciğer hastalığı**

**Önceden var olan otoimmün hastalık**

**Radyoterapi**

## **Otoimmün hastalığı olanlarda toksisite yönetimi**

Çalışmalarda dışlama kriteri olan hasta grubudur ve immünoterapi ile birlikte %27-42 oranında mevcut hastalıkta alevlenme görülmektedir. Sistemik steroid ve infliximab ile başarılı yönetimde edildir. Mevcut bilgiye göre yaklaşık %10 hastada İKNI tedavisi kesilmek zorunda kalınmıştır. Bu hasta grubunda İKNI ilişkili toksisitenin öngörülebilirliği ve ilaç seçimi konusunda belirsizlik devam etmektedir.

## **Transplant hastaları**

Çalışmalarda dışlama kriteri olan hasta grubudur. PD-1 inhibitörleri ile CTLA-4 inhibitörlerine göre daha fazla akut greft rejeksiyon olgusu bildirilmiştir. Transplantasyondan sonra immünoterapiye kadar gerekli immünsüpresyonu elde etmek, yeni organ immünojenitesini sağlamak ve greft reddini engellemek için belirli bir süre geçmesi beklenmelidir.

## **Radyoterapi ve İmmünoterapi**

İmmünoterapi ile sinerjistik etki gösterir. İki tedavi bir arada uygulandığında proimmünojenik etki, sitokin salınımlarında, tümör antijen sunumunda artış, dendritik hücre aktivitesi sonucunda tümör mikroçevresinde yeniden düzenlenme izlenir. Mevcut yayınlar incelendiğinde kabul edilebilir toksisite profili gösterilmiştir. ORR, PFS ve toplam sağkalımda iyileşme avantajı vardır. Grade 1-2 radyasyon pnömonisi ve immün ilişkili pnömonitis daha sık ama grade 3 ve üzeri yan etki sıklığı benzer. PD-1 inhibitörleri ile pnömonitis riski daha fazladır.

Abskobal etki (Hedef dışı etki): Radyoterapinin uygulanması ile ışın sahası dışında uzak bir metastaz odağında elde edilen yanıt anlamına gelmektedir. Uygulamalar arası süre çok uzun olmamalıdır. Uygulama sırası, uygulanan alan (Toraks vs. toraks dışı lezyon), radyoterapi tekniği gibi tartışmaya açık noktalar barındırmaktadır.

### Radyoterapi ve pemrolizumab (PEMBRO-RT ve MDACC çalışmalarının ortak analiz)

Ortalama takip süresi 33 ay, 1:1 randomizasyon, SBRT çoğunlukta,

En çok primer lezyon, akciğer metastazı ve intratorasik lenf nodları ışınlanmış,

%84 hasta non-squamous, %75 önceden KT almış,

Sonuçta PD-L1 negatif grupta OS avantajı, non-squamous ve düşük performans durumu olan olgularda pnömonitis sıklığı yüksek

**PFS'a etki eden faktörler:** Sigara içmemek (p=0.05)  
Pembrolizumab+RT (p=0.042)  
PD-L1 ≥50% (p=0.62)

**Toplam sağkalıma etki eden faktörler:**

Değişken	Pembro (n=76)	Pembro + RT (n=72)	P değeri
Abskobal yanıt oranı	PD-L1 ≥50% 15/76 (19.7%)	30/72 (41.7%)	(p=0.09) 0.0039
Abskobal tam yanıt oranı	33/76 (43.4%)	47/72 (65.3%)	0.0071
Progresyonsuz sağkalım	4.4 ay	9 ay	0.045
Toplam sağkalım	8.7	19.2	0.0004

**Nadir toksisiteler:** Pulmoner emboli-Tb-enfeksiyon, plevral efüzyon (nivolumab ile psödoprogresyon), sarkoid benzeri reaksiyon (CTLA-4 ve PD-1/PDL1 inhibitörleri, BAL sıvısında Th 17 artar), sarkoidozis

### Kesinlik kazanmamış durumlar

- Pnömonitis riski ön görülebilir mi?
- Optimal tanı ve tedavi?
- Pnömonitis sonrası yeniden İKNİ ?
- Öngörebilmede biyobelirteçler: Serum IL-7, BAL sıvısında Th1/Th17, Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit
- Antifibrotikler?
- Profilaktik immünsüpresyona gerek duyan hasta?

### Yeniden İKNİ ile tedaviye başlamak?

İKNİ tedavi ile tam yanıt varsa ertelenebilir, parsiyel yanıt veya stabil ise düşünülebilir. Ama progresyon: kesilmelidir.

Oluşan pnömonitis Grade 1-2 ve steroid yanıtı ise düşünülebilir. Grade 3 fakat tedavi yanıtı iyi ise düşünülebilir. Grade 4 ise tedavi tekrar başlanmamalı !!!

Steroid tedavisine yanıt yavaş seyirli, 8-12 haftada tam düzelme olmadı, pulmoner fonksiyonlarda belirgin bozulma ve radyolojik belirgin sekel varsa tekrar başlanmamalı

Ama bu konudaki çalışmalar retrospektif, kanıt düzeyi düşük. Yeniden İKNI ile risk %50-71, %33 oranında da grade 3 düzeyinde. PD-(L)1 den CTLA-4 grubuna değişim önerilmemekte, risk daha fazla. Yeniden gelişen advers olayın derecesi ilkinden daha fazla değil.

#### YARARLANILAN KAYNAKLAR

- Sánchez de Cos Escuin J. New Immunotherapy and Lung Cancer. Arch Bronconeumol. 2017 Dec;53(12):682-687.
- De Alencar VTL, et al. (2022) Lung cancer in never smokers: Tumor immunology and challenges for immunotherapy. Front. Immunol. 13:984349
- A. Naing, J. Hajjar (eds.), Immunotherapy, Advances in Experimental Medicine and Biology
- Puzanov I, et al; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017 Nov 21;5(1):95.
- Naidoo J, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol. 2015 Dec;26(12):2375-91.
- Liu et al. Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy Combinations for Advanced NSCLC: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Journal of Thoracic Oncology Vol. 16 No. 7: 1099–1117
- Rashdan et al. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. Lancet Respir Med 2018; 6: 472–78
- Johkoh et al. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper from the Fleischner Society. Radiology 2021; 298:550–566
- Thompson JA, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Mar 1;17(3):255-289.
- Yin J et al. Checkpoint Inhibitor Pneumonitis Induced by Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: Occurrence and Mechanism. Front Immunol. 2022 Apr 7;13:830631
- Chae YK, et al. Cancer immunotherapy in a neglected population: The current use and future of T-cell-mediated checkpoint inhibitors in organ transplant patients. Cancer Treat Rev. 2018 Feb;63:116-121.
- Geng et al. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Medicine. 2021;10:1222–1239
- Shang et al. Combined treatment of non-small cell lung cancer using radiotherapy and immunotherapy: challenges and updates. Cancer Communications. 2021;41:1086–1099
- Theelen Ws et al. Synergizing systemic responses by combining immunotherapy with radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: The potential of the abscopal effect. Lung Cancer. 2020 Apr;142:106-113
- Theelen WS, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Respir Med. 2021 May;9(5):467-475.

**05 KASIM 2022**

**RAHİME AYDIN**

**NON-İNVAZİF MEKANİK VENTİLYASYON KURSU**

**CİHAZ, MASKE, DEVRE VE NEMLENDİRİCİ SEÇİMİ**

### NON İNVAZİF MEKANİK VENTİLYASYON

Non İnvazif Mekanik Ventilasyon (NIV), endotrakeal erişim olmaksızın uygulanan ventilasyon modelidir. NIV başarısı için erken karar vermek önemlidir. NIV kararı verildikten sonra tedavi gecikmeden uygulanmalıdır. Gerekli ekipman bulunması, personel varlığı, monitorizasyon imkanı, yoğun bakım ünitesi varlığı niv başarısı için önemli faktörlerdir.

NIV :

- Cihaz
- Devre ve Maske
- Isıtıcı ve Nemlendiriciler ekipmanlarını içerir.

### CİHAZ

NIV, yoğun bakım ventilatörleri, yoğun bakım hastalarında kullanıma uygun NIV cihazları ve ev tipi cihazlarla uygulanabilir. Cihaz seçimi kurumsal kaynaklar, uygulamalar, hizmetin yeri (servis,ybü), seçilen ventilasyon modu ve gerekli FiO2 tarafından belirlenir. Daha kesin bir FiO2 birçok portatif ventilatörde oksijen akış hızı sınırlı olduğundan standart bir ybü ventilatörü aracılığıyla iletilebilir. Eğer hiperkapni ciddi düzeyde ise standart ybü ventilatörleri ve çiftli devre kullanılabilen cihazlar, tekli devreye göre CO2 rebreathing en aza indirdiği için tercih edilir. YBÜ ventilatörleri ayrıca daha iyi monitorizasyon ve alarm özelliklerine sahiptir (TV,kaçak,bağlantı kesilmesi...).

### MASKE

NIV etkinliği için maske seçimi önemlidir. Maske seçiminde hastanın; tanısı, klinik durumu, yüz yapısı önemlidir. Uygun bir maske seçimi hava kaçağı, klostrfobi, yüzde ve ciltte eritem ve ülserasyonlar, akne benzeri döküntüler ve göz irritasyonu gibi komplikasyonları önleyebilir. Piyasadaki çoğu maskede 2 parça (yumuşak yüze oturan kısım, sert çerçeveyi oluşturan transparan kısım) bulunur. Yüzü koruyan yastıkçığın 4 çeşidi vardır: transparan şişirilmeyen, transparan şişirilebilen, hidrojel, köpük.

6 çeşit maske vardır. Nasal maske, Oronasal maske, Tam yüz maskesi, Helmet maske, Nasal yastık(pillow) ve Ağız parçacıkları.

**Nasal maske:** Sadece burunu kapsar. Ölü boşluk azdır. Daha konforludur. Klostrfobi oluşturmaz. Konuşma, yemek yeme imkanı sağlar. Ekspektorasyon mümkündür.

Burun sırtında ülserasyon oluşturabilir. İntakt nasal pasaj gereklidir. Nasal direnç yüksekse etkinlik azalır. Nasal kuruluk yaratır.

**Oronasal maske:** Ağız ve burunu içine alır. Ağız solunumuna izin verir. Hava kaçağı daha azdır. Düşük rezistans vardır. Yüksek pik inspiratuar akım yaratır. Dispneik hastada uyum daha iyidir. PaCO<sub>2</sub> düzelme sağlar. Ölü boşluk daha fazladır. Burun sırtında ülserasyon oluşturabilir. Klostrfobi siktir. Gastrik distansiyon ve aspirasyon riski vardır. Maskeye bağlı rahatsızlık hissi olabilir. Konuşma, yeme kısıtlanır.

**Tam yüz maskesi:** Gözler, burun, ağız içine alır. Bası yarası oluşturmaz. Kaçak azdır. Hava akımına düşük direnç görülür. Kooperasyon ihtiyacı azdır. Ağız solunumu yapabilir. Daha az konforludur. Yemek yeme, konuşma yapılamaz. Klostrfobi oluşturabilir. Gastrik distansiyon görülebilir. CO<sub>2</sub> atılımı yavaştır.

**Helmet maske:** Özel bir maskedir. Tüm başı kapsar. Şeffaftır. Yüz ve baş kompresyonu yapmaz. Baş hareketlerine imkan sağlar. Kolay uygulanabilir. Ölü boşluk oluşumu fazladır. Kloströfobiktir. Hasta-ventilatör uyum problemleri görülebilir. Hiperkapnik hastalarda daha az etkindir.

**Nazal yastık:** Burun deliklerine tıkaç şeklinde uygulanır. Ölü boşluk azdır. Daha konforludur. İntakt nasal pasaj gereklidir. Kloströfobi oluşturmaz. Konuşma, yemek yeme imkanı verir. Ekspektorasyon mümkündür. Nasal deformite ve obstruksiyonda kullanılmaz. Hava kaçağı oluşturabilir. Uyku ile ilişkili hastalıklarda kullanılır.

Ağız parçacıkları, diğer arayüzler ile değişmeli olarak kullanılabilirler. Kusma ve aşırı tükürük, artmış hava kaçağı, gastrik distansiyon, konuşma güçlüğü oluşturabilir.

## Maske Seçimi

Geniş iç hacmi bulunan bir maske her solukta geri solunan CO<sub>2</sub> miktarını artırabilir. Geniş iç hacmi bulunan maskelerde endtidal CO<sub>2</sub>'i aynı oranda düşürebilmek için daha yüksek inspiratuar basınç ve tidal volümler gerekir. Ekshalasyon portunun yerleşim yeri geri solumada etkilidir. Ekshalasyon portunun maske üzerinde bulunması solunum devresi üzerinde bulunmasına göre CO<sub>2</sub> klirensini artırır

Ekshalasyon portunun maske üzerindeki pozisyonu ve buradan geçen akım CO<sub>2</sub> klirensini etkiler. Ağır akut solunum yetmezliğinin başlangıç tedavisinde öncelikle oronazal ve tamyüz maskeleri tercih edilir (hastalar ağız solunumu yaptığı için). Hiperkapnik solunum yetmezliğinin NIV ile tedavisinde öncelikli seçilecek maske olarak oronazal maske önerilir. Aşırı hava kaçağının önlenemediği ve burun kökünde bası yarısı gelişen hastalarda tamyüz veya helmet maske kullanılabilir. Daha hafif solunum yetmezliğinde ve kronik solunum yetmezliğinde nazal maske veya nazal yastık tercih edilebilir.

## DEVRE

Tekli ve çiftli devreler mevcuttur. Tekli devreler bilevel cihazlarla kullanılır. Rebreathing olasılığı yüksektir. sızıntı portu olan ve aktif ekshalasyon valfi olan iki çeşit tekli devre vardır. Çiftli devreler, yoğun bakım ventilatörleri ile kullanılır. İnhalasyon ve ekshalasyon valfi mevcuttur. Rebreathing olasılığı azdır.

## NEMLENDİRİCİLER

Solunum gazlarının ısıtılması ve nemlendirilmesi ile Sekresyonların aspire edilmesi kolaylaşır. Mukus klirensi artar. Hava yollarının açıklığı korunur. Solunum işi ve enerji tüketimi azalır. Enfeksiyon riski azalır. Gaz alışverişi sürdürülür. İki çeşit nemlendirici mevcuttur. HH (Heated Humidifier) aktif sistem ve HME (Heat and Moisture Exchanger) pasif sistem.

1.HH (Heated Humidifier) aktif sistem: Aktif nemlendiricilerde gaz, ısıtılan suyun içinden veya üzerinden geçer. Bu tip nemlendiriciler, inspire edilen gazın ısı ve nem içeriğini aktif olarak artırır ve belirli bir ısıda sabit tutar.

Avantaj: Ölü boşluk daha az, CO<sub>2</sub> retansiyonu daha az, Solunum işi daha az, Akut solunum yetmezliğinde etkili nemlendirme.

Dezavantaj: Daha pahalı, Kullanımı daha zor, Isı artışı (özellikle helmetle), Elektrik gerekliliği.

2. HME (Heat and Moisture Exchanger) pasif sistem: Solunum devresine eklenerek su ve ısı kaybını en aza indirirler. Isı ve buhar eklemeler, fakat ekshale edilen nemi tutan ve sonraki inhalasyonda salıveren higroskopik bir materyal içerirler.

Avantaj: Kullanımı daha kolay, Elektrik gerektirmez, Daha ucuz, İMV 'de daha sık kullanım, Düşük ortam sıcaklığı ve yüksek akışta nemin daha iyi muhafaza edilmesi.

Dezavantaj: Daha büyük iç hacim, Artmış ölü boşluk, CO<sub>2</sub> retansiyonu, Artmış havayolu direnci, Artmış solunum işi, Kaçağı olan vakalarda performans düşüklüğü.

**05 KASIM 2022**

**TEMEL BRONKOSKOPI KURSU**

**YASEMİN SÖYLER**

**İnfeksiyon hastalıkları tanısında bronkoskopi**

Yasemin Söyler, Girişimsel Pulmonoloji Kliniği, Ankara Atatürk Sanatoryumu Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Bronkoskopi, akciğer kanseri, interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner enfeksiyonu olan hastalar için tanı yolunda önemli bir araçtır. İnfeksiyon hastalıkları tanısında altta yatan etyolojiyi teşhis etmek için daha az invaziv yöntemler uygun veya tanısal olmadığında enfeksiyon teşhisi için yararlı bir prosedür olarak kullanılabilir. Bu amaçla kullanımı gerektiğinde tercih edilecek bronkoskopik yöntemler yerel popülasyona, hastalık prevalansına ve konağın immun sisteminin durumuna bağlı olarak değişir. Mikroskopik analiz için gönderilen bronkokoskopik örneklerden bazıları bronşial yıkama, bronşial fırçalama, bronkokoskopik korunmuş bronkoskopik fırça örneği (KFÖ) ve bronkoslaveolar lavajdır (BAL). Bronşial lavajı ve bronşial fırçalama yöntemleri üst hava yolu kontaminasyon riski nedeni ile bakteriyolojik kültür için uygundur değildir. Bronşial lavaj M. tuberculosis ve sistemik endemik mantarların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının tanısı için, bronşial fırça da mikobakteri, protozoa, viral kültür için kullanılabilir. Bronkoskopi ile üst solunum yolunda kolonize olan mikroorganizmaların kontaminasyonu olmadan alt solunum yolundan örnek almak mümkündür. Belirli bir eğitim ve deneyim gerektiren bir yaklaşım olup iyi tanımlanmış iki bronkoskopik yöntem bulunmaktadır. Bunlar KFÖ ve BAL'dır. Bu yöntemlerde kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımı yapabilmek için kantitatif kültür yapılır kantitatif kültürde enfeksiyon tanısı koyabilmek için eşik değer KFÖ'de  $10^3$  cfu/mL, BAL'da  $10^4$  cfu/mL'dir. Yapılan çalışmalarda KFÖ'nün duyarlılığı %33-95, özgüllüğü is %50-100 arasında değişen oranlarda bulmuştur. BAL için duyarlılık %42-

93, özgüllük %45-100 olarak bulunmuştur. Tek kullanımlık kateter gerektirmesi nedeni ile pahalı bir yöntem olan korunmuş BAL yönteminde ise eşik değer  $10^3$  cfu/mL'dir, diğer yöntemlere göre en büyük üstünlüğü özgüllüğünün yaklaşık %100 olmasıdır. Transbronşial akciğer biopsisi ve endobronşial biopsisinde alınan materyal steril salin solüsyonuna konduğunda tüm mikroorganizmaların boya ve kültürü için uygundur, ancak komplikasyon riski diğer yöntemlere göre daha yüksek olduğu için enfeksiyon hastalıkları tanısı için ilk seçenek değildir.

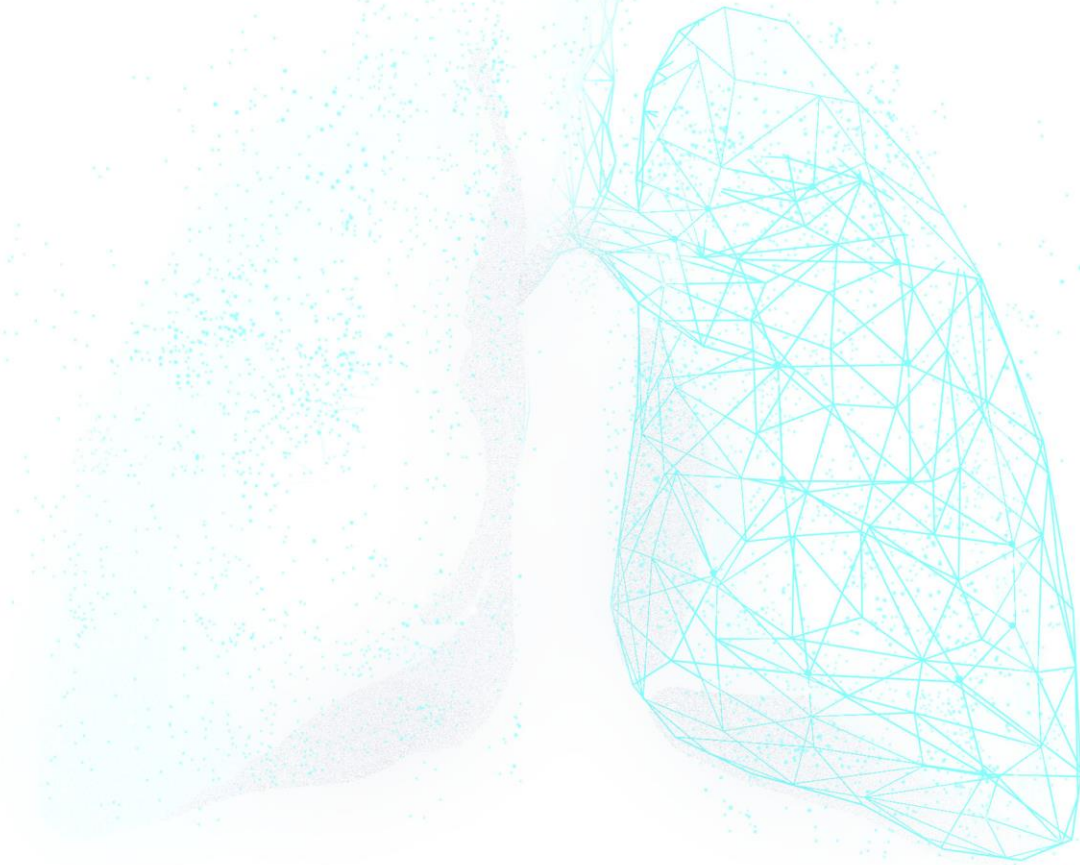
Konağın immune durumu seçilecek yöntem için önemlidir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda klinik olarak enfeksiyon şüphesi varsa ve daha az invaziv metodlar tanıyı doğrulamada uygun veya tanısal olmadığında bronkoskopik yöntemler ile tanıya ulaşılabilir. Bu durumda hastada tüberküloz şüphesi ya da hastanın tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bir toplumda yaşaması önem arz etmektedir. Eğer bu sorunun cevabı 'HAYIR' ise hastadan BAL alınması, alınan örnekten kültür, ARB gönderilmesi ve invaziv aspergilloz şüphesi varsa BAL'dan galaktomannan gönderilmesi önerilmektedir. Aksine cevap EVET ise BAL ve uygun ise transbronşial biopsi alınması, alınan örneklerden kültür ARB ve galaktomannan yanında tüberküloz için PCR ve işlem sonrası postbronkoskopik balgam gönderilmesi önerilmektedir. P. Carini pnömonisi şüphesi varlığında BAL'ın altın standart olduğu unutulmamalıdır.

Bağışıklığı normal hastalarda gelişen toplum kaynaklı pnömoni (TKP) de ise tedavisinin erken evresinde bronkoskopinin rolü oldukça sınırlıdır. Ancak rezolusyonu gecikmiş veya rezolusyonu yavaş pnömonisi olan hastalarda, özellikle sigara öyküsü varsa (aktif /bırakmış) ve 50 yaşından büyükse bronkoskopi düşünülmelidir. TKP için bronkoskopi yapılıyorsa lejyonella PCR ve atipik patojenler için BAL örnekleri ve gönderilmelidir. Tüberküloz prevalansının orta / yüksek düzeyde olduğu bölgelerde, başka bir endikasyon nedeni ile bronkoskopi yapılırsa dahi hastalardan TB rutin kültür ve mikroskopi için örnek gönderilmelidir.

Alınan steril özel kapaklı kaplar içinde taşınmalı ve mümkün olan en kısa sürede laboratuvara gönderilmelidir. Örneklerin bekletilmesi durumunda gram (-) bakterilerin sayılarının artacağı, S. pneumoniae ve H. influenza sayısının azalacağı akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Rand *et al.* British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. Thorax 2013;68:i1-i44
2. Mohan A, *et al.* Guidelines for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: Joint Indian Chest Society/National College of chest physicians (I)/Indian association for bronchology recommendations. Lung India 2019;36:S37-89.
3. Murray ve ark. Göğüs hastalıklarında tanı yöntemleri atlası
4. Metinatş ve ark. Girişimsel pulmonoloji. 2014





## 05 Kasım 2022 TÜMÖR LİZİS SENDROMU

### Dr. Derya Kızılgöz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H

### GİRİŞ

Tümör lizis sendromu (TLS), çoğu zaman hayatı tehdit eden ve acil müdahale gerektiren bir klinik tablodur (1,2). Tümör lizis sendromu, hızlı büyüyen, tümör yükü fazla olan tümörlerde, malign hücrelerin tedavi sonucunda hızlı yıkılmasıyla orta çıkan metabolik bir sendromdur. Tümör lizis sendromu en fazla Burkitt lenfoma ve akut lenfoblastik lösemide görülür ama akciğer kanserinde de (özellikle küçük hücreli akciğer kanseri) gözlenmektedir (3,4). Sendrom hiperürisemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperkalemi ve akut böbrek hasarı ile karakterizedir (5). Tümör çapının büyük olması, tedavi öncesi yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, beyaz küre yüksekliği ve önceden renal patoloji varlığı tümör lizis sendromu için risk faktörleridir (6).

### FİZYOpatoloji

Tümör hücrelerinin yıkımıyla potasyum (K), fosfat (P) ve pürinler gibi hücre içi içerik serbest kalır. Pürin nükleotidlerin parçalanması sonucu hipoksantin ortaya çıkar. Hipoksantin, ksantin oksidaz enzimiyle ürik aside çevrilir. Normal olarak vücutta iyonize halde bulunan ürik asit, miktarı arttıkça distal tübüllerde urat kristalleri halinde çökeltiler oluşturur ve renal yetmezliğe yol açar. Hücre içi iyonların serbest kalmasıyla hiperkalemi ve hiperfosfatemi gelişir. Dolaşımdaki fosfat düzeyi arttıkça böbreklerin kompensasyon kapasitesi aşılır. Açığa çıkan fazla miktardaki fosfat kalsiyumla birleşerek, renal tübüllerde ve yumuşak dokuda çökmeye başlar. Sonuçta hipokalsemi gelişir (7).

### KLİNİK BULGULAR

#### Hiperkalemi

Hiperkalemi, tedavi başlangıcından 6-72 saat sonra ortaya çıkar ve TLS'nin acil müdahale gerektiren en ciddi sonucudur. Halsizlik, parestezi, kramp, bulantı, kusma, diyare ve iştahsızlık gibi semptomlar gözlenir. Potasyum düzeyinin artışının devamıyla (>7 mg/dl) iskelet ve kalp kasında fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir; ventriküler taşikardi, fibrilasyon gibi kardiyak aritmilere ve ani ölümlere yol açabilir. Elektrokardiyografide (EKG) T dalgasında sivrileşme ve QRS'de genişleme hiperpotasemi bulgularındandır (4,5).

#### Hiperfosfatemi

Hiperfosfatemi, tedaviden genellikle 24-48 saat sonra renal kompensasyon kapasitesinin aşılmasıyla oluşur. Hiperfosfatemi bulantı, kusma, letarji ve kasılmalara yol açar. Fosfat konsantrasyonu arttıkça serum kalsiyumu ile birleşip böbrek tübüllerine çökerek nefrokalsinozis ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Kalsiyumun serum düzeyinin azalmasıyla kas krampları ve kasılmaları, hipotansiyon, tetani ve kardiyak aritmiler görülebilir (2,4,5).

#### Hiperürisemi

Hiperürisemi tedavi başlangıcından 48-72 saat sonra ortaya çıkar ve bulantı, kusma, iştahsızlık ile hematüriye neden olabilir (8). Tümör lizis sendromunda akut böbrek yetmezliği gelişmesinin iki ana mekanizması vardır;

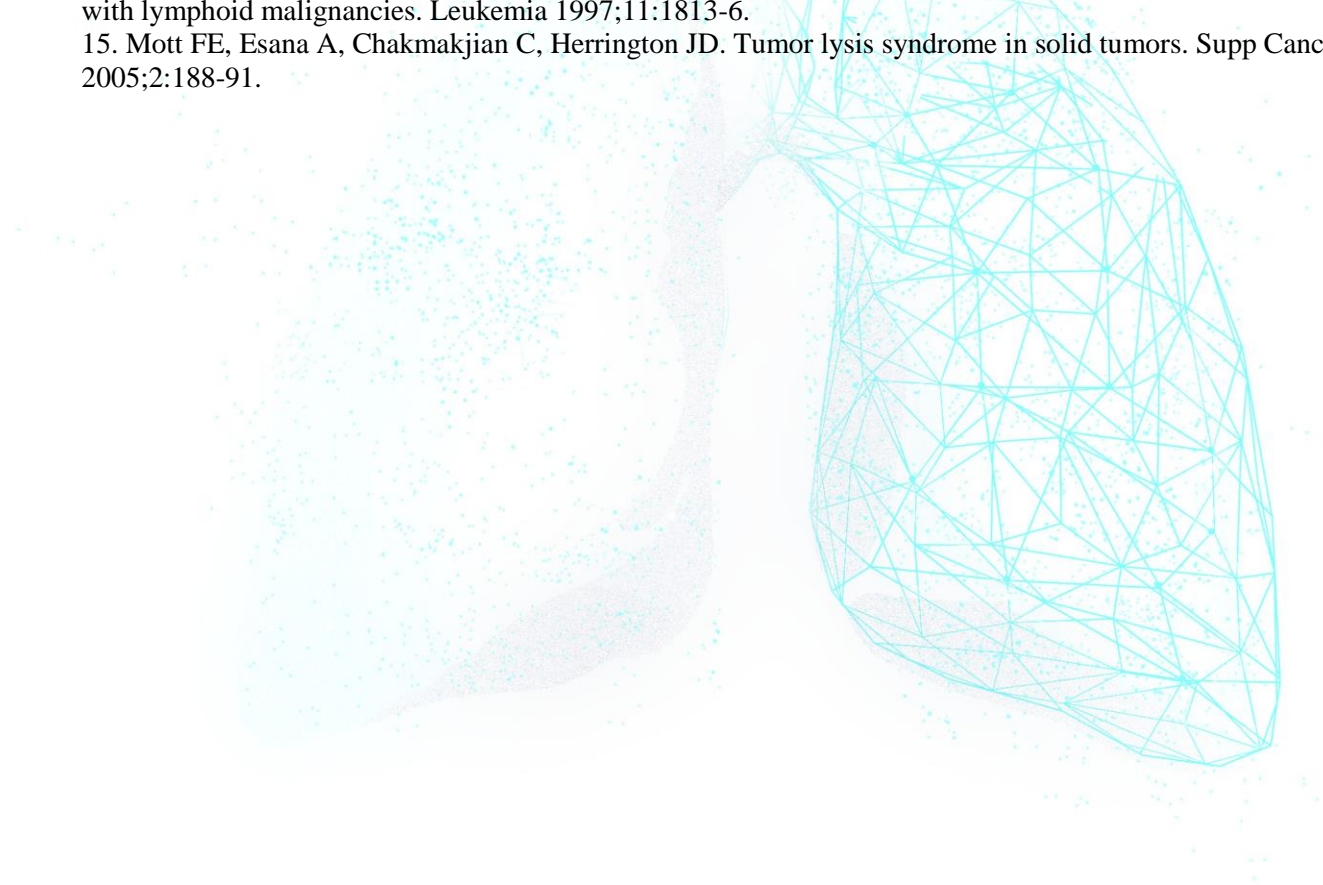
birincisi hastalarda oral alım azlığı gibi nedenlerle gelişen volüm eksikliği, ikincisi ise ürik asit nefropatisidir. Hiperürisemi toplayıcı tübüllerin asidik pH'ında ürik asit kristalleri oluşturur. Bu kristaller böbrek tübüllerini tıkayarak ürik asit nefropatisine yol açar. Ürik asit/kreatinin oranının >1 olması ürik asit nefropatisini destekler (4).

## TEDAVİ

Öncelikli amaç koruyucu tedavilerle TLS gelişimini engellemektir. Bu amaçla hidrasyon sağlanmalı, metabolik bozukluk için serum elektrolitleri izlenmeli ve idrar alkalileştirilmelidir. Hidrasyon için, kemoterapiden 2 gün önce başlanıp tedaviden sonra 2-3 gün devam edecek şekilde, 3 L/m<sup>2</sup>/gün sıvı replasmanı uygulanır (5). İdrar pH'ı alkali hale getirilirse ürik asit çözünürlüğü kolaylaşır. Alkali tedavisine, idrar Ph > 7,50 ve serum sodyum bikarbonat 30 mEq/L düzeyine kadar devam edilmelidir. Tümör lizis sendromu tanılı hastalarda tedavi, ortaya çıkan metabolik bozukluklara göre yapılır. Akut hiperkalemi gelişmiş hastalarda kardiyak toksisiteyi engellemek için tedavide esas amaç potasyumun hücre içine geçişini sağlamak olmalıdır. Kardiyak membran stabilizasyonu sağlamak için %10 kalsiyum glukonat, kalp hızı gözlenerek 0,5 ml/kg/3-5 dak intravenöz uygulanır. Kalp hızı < 60/dak ise uygulama sonlandırılmalıdır. Potasyumun hücre içine geçişini sağlamak için insülin infüzyonu, inhale beta-2 agonistler verilebilir (9, 10). İnsülin infüzyonu hipoglisemiyi engelleyecek şekilde dekstroza birlikte (%50 dekstroz 50 ml ile 10-15 ünite kristalize insülin) uygulanmalıdır (11). Loop diüretikleri böbrekten potasyum atılımını artırdığı, potasyum bağlayan reçineler (kayexalat) barsaktan emilimini azalttığı için, hiperpotasemi tedavisinde kullanılabilirler. Eğer medikal tedavi etkili olmazsa diyaliz gerekebilir. Hipokalsemi, hiperfosfatemi tedavisinde genellikle kendiliğinden düzelir. Hastalar semptomatik olmadığı sürece tedavi edilmemelidir. Semptomatik hastalara replasman amaçlı kalsiyum glukonat verilebilir. Hiperürisemi tedavisinde amaç ürik asit oluşumunu azaltmak, ürik asit çözünürlüğünü ve idrarla atılımını artırmak olmalıdır. Hipoksantin yapısal analogu ve ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol ürik asit oluşumunu engellemek için tedavide kullanılabilir. Oral ve parenteral formu vardır. Etkisi 2-3 gün içinde görülür. Allopurinol tedavisiyle ürik asit sentezinin inhibisyonu sonucu serum ve idrar ksantin miktarı artarak, böbrek yetmezliğine yol açabilir ancak nadir rastlanılan bir komplikasyondur (4). Ürik asiti, çözünürlüğü fazla olan allantoina çeviren rasburikaz, urat oksidazın rekombinan formudur. Rasburikaz tedavisinin etkisi hızlı başlar, yarı ömrü uzundur (17-21 saat). İlk dozdan 4 saat sonra plazma ürik asit düzeyini düşürür (12,13). Rasburikaz ile hipersensitivite reaksiyonu, bulantı ve kusma gibi yan etkiler nadir görülür (14). Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemiye yol açabileceğinden kontrendikedir (5). Allopurinol ile kombine edildiğinde ürik asit düzeylerinde daha hızlı ve etkili düşüş sağlar. Rasburikaz allopurinole göre yüksek maliyetli bir tedavi yöntemidir (15).

**KAYNAKLAR**

- 1.Salkowski F. Beitrag auf Kenntnis der Leukomia Virchow Arch Pathol Anat 1870; 48:356-78.
2. Higdon ML,Higdon JA.Treatment of oncologic emergencies. Am Fam Physician 2006;74:1873-80.
3. Kalemkerian GP, Darwish B, Varteraisan ML.Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. Am J Med 1997;103:363-7.
4. Davidson MB,Thakkar S,Hix JK,et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. Am J Med 2004;116:546-54.
5. Coiffier B,Riouffol C. Management of tumor lysis syndrome in adults. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7:233-9.
6. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004;127:3-11.
- 7.Zojer N,Ludwig H. Hematological emergencies. An Oncol2007;45-8.
- 8.Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 2000.27:322-34.
- 9.Jeha S. Tumor lysis syndrome. Semin Hematol 2001: 38: 4-8.
10. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. Semin Oncol 2001;28:3-8.
11. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, et al. Part 12: cardiacarrest in specialsituations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 122 (18 Suppl 3): 829–61.
- 12.Brogard JM, Coumaros D, Franckhauser J, et al. Enzymatic Uricolysis:a study of the effect of a fungalurate-oxydase. Rev Eur Etud Clin Biol 1972;17:890-95.
113. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburi case and allopurinol in children wtih lymphoma and leukemia at high risk for tumor lysis. Blood 2001;97:2998-3003.
14. Pui CH, Relling MV, Lascombes F, et al. Urateoxidasein prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. Leukemia 1997;11:1813-6.
15. Mott FE, Esana A, Chakmakjian C, Herrington JD. Tumor lysis syndrome in solid tumors. Supp Cancer Ther 2005;2:188-91.



## **06 KASIM 2022**

### **UYKU BOZUKLUKLARINDA OLGU KONSEYİ**

#### **Farklı uyku bozukluklarının eşlik ettiği kompleks OSAS olguları**

Doç.Dr.Ahmet Cemal PAZARLI

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hst. AD.

Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması ya da ( International Classification of Sleep Disorders Kısaltmasıyla ICSD ) "klinisyenler ve araştırmacıların uyku bozuklukları alanında kullandıkları epidemiyolojik ve kodlu tanı koyma kaynağıdır ( 1). ICSD,Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi ( AASM) ile Avrupa Uyku Araştırmaları Topluluğu, Japon Uyku Araştırmaları Topluluğu ve Latin Amerika Uyku Topluluğu tarafından oluşturulmuş, 1979'da hazırlanan uyku ve uyarılma bozukluklarının tanısız sınıflaması (DCSAD)'nın bir revizyonu olarak geliştirilmiştir (2). İlk olarak 1990'da çıkarılmış, 1997'de ICSD-R adıyla revize edilerek yeniden basılmış. ICSD-2 adındaki güncellenmiş ikinci edisyonu 2005'te, en son üçüncü edisyonu ICSD-3 ise 2014'te çıkarılmıştır.

İkibin ondört yılında yayınlanan ICSD-3'de, 83 bozukluk tanımlanmış ve bunlar 7 ana kategoriye ayırmıştır.

Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)

- 1-) İnsomniler
- 2-) Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- 3-) Hipersomniye neden olan santral patolojiler
- 4-) Sirkadyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
- 5-) Parasomniler
- 6-) Uyku ile ilgili hareket bozuklukları
- 7-) Diğer Uyku Bozuklukları

Uyku bozukları sınıflamasında yer alan hastalıklar arasında toplumda en sık görülen insomniler olmakla birlikte uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında ise en sık karşımıza çıkan patoloji obstruktif uyku apne sendromudur ( OUAS) .OUAS olguları ek komorbiditeleri olan hastalardada sık karşılaşılan bir durumdur.Buna ek olarak OUAS olguları diğer uyku bozuklukları ile birlikte görülebilir ve bu durum hastanın dikkatli değerlendirilmesini gerektiren kompleks durumlara sebep olabilir.Bu sunumda OUAS olgularında karşılaşılabilecek narkolepsi ve REM uykusu davranış bozukluğundan bahsedilecektir.

#### **Narkolepsi**

Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar grubunda bulunan narkolepsi tip 1 ve tip 2 ye ayrılır. Narkolepside rol oynayan birincil ve sekonder nedenler arasında;hipokretin eksikliği,hipotalamik lezyonlar, beyin tümörleri, kranioserebral travmalar, serebrovasküler, nörodejeneratif, ve demiyelinizan hastalıklar yer almaktadır (4).

AASM klavuzuna göre narkolepsi tip 1 ve tip 2 nin tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (3).

Narkolepsi tip 1:

1. En az 3 aydır devam eden gündüz saatlerinde durdurulamayan uyku atakları
2. Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı
  - a) Katapleksi ve ortalama uyku latansı  $\leq 8$  dakika olması ve standart teknik ile yapılan MSLT'de 2 veya daha fazla REM ile başlayan uyku (Sleep Onset REMSOREM) saptanması, gece PSG'de REM latansının 15 dakikadan kısa olması
  - b) Serum CSF hipokretin konsantrasyonu  $\leq 110$  pg/mL veya normal insanlardaki ölçümün 1/3'ünden düşük olması

Narkolepsi tip 2:

1. En az 3 aydır devam eden gündüz saatlerinde durdurulamayan uyku atakları
2. Ortalama uyku latansı  $\leq 8$  dakika olması ve standart teknik ile yapılan MSLT'de 2 veya daha fazla REM ile başlayan uyku (Sleep Onset REM- SOREM) saptanması, gece PSG'de REM latansının 15 dakikadan kısa olması
3. Katapleksinin olmaması
4. Serum CSF hipokretin ölçümü yapılamaması veya serum CSF hipokretin konsantrasyonu  $>110$  pg/mL veya normal insanlardaki ölçümün 1/3'ünden yüksek olması
5. Hipersomnolans ve/veya MSLT bulgularının başka bir uyku bozukluğu, başka bir hastalık, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

Narkolepsi hastalarının yaklaşık %20-30'unda OUAS ko-morbidite olarak eşlik etmektedir. PAP tedavisine rağmen gündüz aşırı uykululuğunun ( GAUH) devam ettiği noktada akla ilk cihazın verimli kullanılmaması veya cihazın çalışmaması sonucu rezidü uykululuk gelmekte, hastaların cihaz dökümünde kullanım kaydının görülmesi, cihazı ile hastayı PSG çekimine alınıp anormal solunum olayı görülmemesi veya OUAS tanısı ile PAP tedavisi alan ve optimal tedavi aldığı kanıtlanmasına rağmen GAUH'nin devam ettiği olgularda çoklu uyku latans testi (Multiple Sleep Latency Test (MSLT)) yapılmalıdır. Gündüz aşırı uykululuğu birçok nedenden kaynaklanabilmekte; bir kısmı birliktelik bir kısmı da süreç içerisinde bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinisyen olarak dikkat etmemiz gereken, hastaların tanı ve tedavi

sonrasında şikayetlerinin devam edip etmediğini takip ederek verilen tedaviye yanıtızlık durumunda eşlik eden bir başka problemi sorgulamaktır (5).

Narkolepsi tedavisinde nedeni henüz tam olarak tanımlanamadığından tedavi stratejileri daha çok belirtilere yöneliktir. Genel olarak tedavide davranışçı yaklaşımlar ve farmakolojik tedaviler uygulanır. Amaç narkolepsi belirtilerinin kontrol altına alınmasıdır. İyi uyku hijyeni ve kısa süreli uyku dönemleri uykunun düzenlenmesini sağlar. Gün içinde hastalar programlı şekilde uyuyabildiğinde, çalışma yaşamına daha kolay devam edebilirler. Yine de devamlı ve yüksek düzeyde uyanıklık ve dikkat gerektiren işlerden uzak durmaları önerilmelidir. Farmakolojik tedaviler arasında kullanılan ilaçlar olarak ise efedrin, amfetamin, metilfenidat, modafinil, sodyum oksibat ve katapleksi birlikteliğinde kullanılan klomipramin yer almaktadır.

### REM uykusu davranış bozukluğu

Parasomniler grubunda, REM ile ilişkili parasomniler alt grubunda bulunan REM uykusu davranış bozukluğu (RBD), REM uykusu esnasında oluşan, konuşma, gülme, haykırma, yakalama, boşluğa yumruk atma, tekmeleme, ayağa kalkma veya yataktan sıçrama gibi uykuyu bozan veya yaralayıcı potansiyeli olan anormal veya yıkıcı hareketlerle karakterizedir. Herhangi bir yaş gurubunu etkileyebilmekle birlikte, genellikle 50 yaştan sonra ortaya çıkar. Nispeten erkek cinsiyet yatkınlığı olup, genel popülasyonda yaklaşık olarak prevalansı %0,38-%0,5 dir. RDB idyopatik veya sekonder sbplerden dolayı oluşabilir. Polisomnografi (PSG)'de, atonisiz REM uykusu olarakta tanımlanan normalde beklenen elektromyografik atoninin olmaması ile karakterizedir (6).

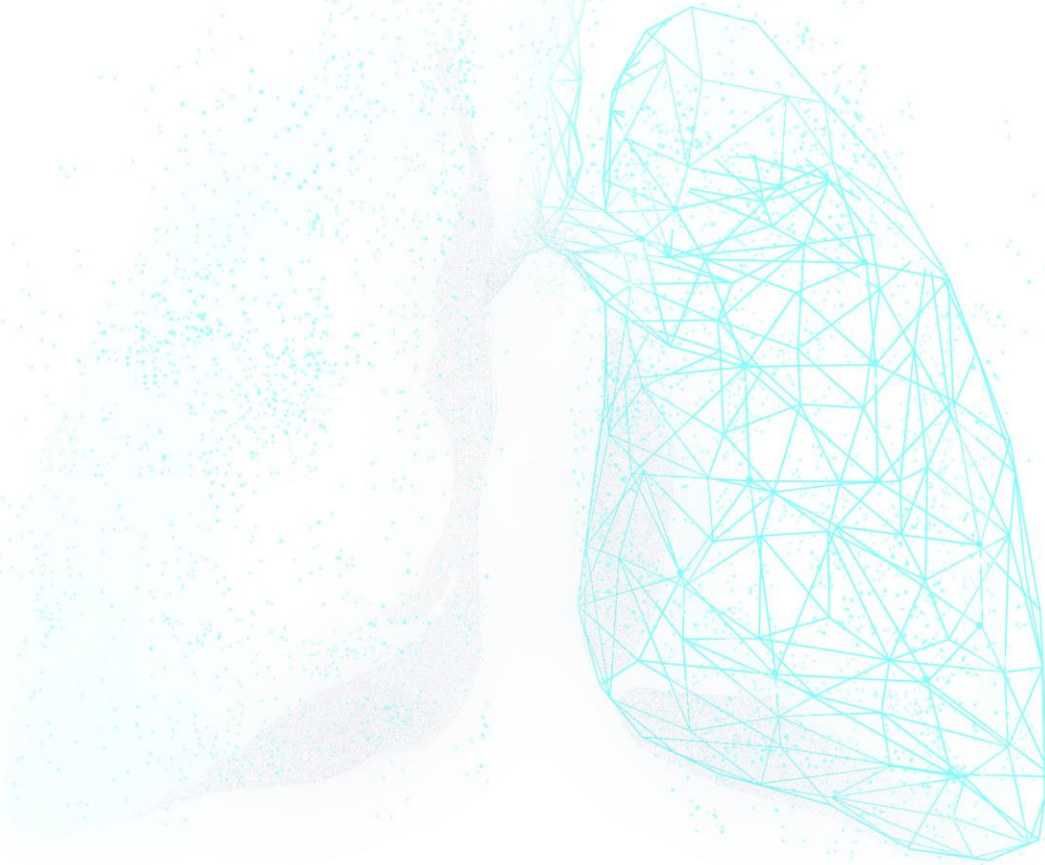
Tanı; uyku sırasında ses çıkarma ve/veya kompleks motor hareketlerin olması, bu davranışların REM uykusunda olduğunun polisomnografi ile dökümante edilmesi veya rüya sırasında olduğunun hasta tarafından tanımlanması, polisomnografi kaydında REM'de atoni olmaması ve bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, medikal-nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamamasıyla konulur (3).

Tedavide OUAS birlikteliği PSG ile dökümante edilmiş vakalarda PAP tedavi yanında farmakolojik olarak klonazepam başta olmak üzere melatonin, pramipeksol, asetilkolinesteraz inhibitörleri, paroksetin, L-DOPA, zopiklon, temazepam, triazolam, alprazolam, Yi-Gan San, desimipramin, karbamazepin, klozapin, sodyum oksibat kullanımında literatürde etkili olduğu şeklinde vaka bildirimleri mevcuttur (7).

### Kaynaklar:

1. American Academy of Sleep Medicine (2001). The International Classification of Sleep Disorders, Revised (ICSD-R) ISBN 0-9657220-1-5

2. Howard P. Roffwarg (1979). "Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. 1979 first edition. Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep". Sleep . Cilt 2. ss. 1-154. Doi 10.1093/sleep/2.1.1
3. American Academy of Sleep Medicine (2014). The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3)
4. Burgess CR, Scammell TE (2012). Narcolepsy: neural mechanisms of sleepiness and cataplexy. J Neurosci 32:12305-11.
5. Mermi Dibek D, Bulut O, Ferik S, Özer Çelik A, Öztura İ, Baklan B (2020). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Narkolepsi Birlikteliği: Dört Olgu. J Turk Sleep Med; 7:36-40.
6. Benbir Şenel G. Parasomniler: (Klinik, Ayırıcı Tanı ve Tedavi). J Turk Sleep Med 2019;6:21-27.
7. Necla Keskin, Lut Tamam (2018). Sleep Disorders: Classification and Treatment Archives Medical Review Journal;27(2):241-260 doi:10.17827/aktd.346010



## **06 KASIM 2022**

### **Köklere dönüyor muyuz? İPF, KOAH ve ARDS'de kök hücre tedavisi**

#### **Prof. Dr. Ayşen Günel-Özcan**

Hacettepe Üniversitesi Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı, Kök Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi

Kök hücreler tek cümlede kendi gibi olan hücreler oluşturabilen, yani kendini yenileyebilen (*selfrenewal*) yapabilen ve kendinden farklı hücelere dönüşebilen (farklılaşabilen) hücreler olarak tanımlanabilir. Kök Hücre tanımı ilk kez 1868 Haeckel 'stem cells' ('Stammzelle') i çok hücreli organizmaların orijini olan tek hücreli organizmaları tanımlamak için kullanmıştır. Kök hücre teorisini ilk ortaya atan bilim insanı ise Alexander Maximow'dur. Kök hücre tipleri farklılaşma özelliklerine göre multipotent olan erişkin/doku kök hücreleri, pluripotent olan embriyonik kök hücreler ve erişkin doku hücrelerinin yeniden programlaması ile oluşturulan indüklenmiş pluripotent kök hücreler olarak üç ana sınıfta incelenmektedir. 2006 yılında Shinya Yamanaka doktora öğrencisi Takahashi ile birlikte fibroblastlara Sox2, Oct4, c-Myc, Klf4 transkripsiyon faktörlerinin zorlanmış ekspresyonu ile embriyonik kök hücre benzeri hücreler elde etmiştir. İndüklenmiş pluripotent kök (iPS) hücreler olarak isimlendirilen bu buluştundan sadece altı yıl sonra 2012 yılı Nobel Fizyoloji ve Tıp ödülünü John Gurdon ile paylaşmıştır. iPS hücresi kaynaklı kök hücrelerin tümör oluşturma ve immunojenite potansiyelleri nedeniyle makula dejenerasyonu gibi henüz çok sınırlı hastalıklarda klinik denemeleri bulunmaktadır.

Doku kök hücrelerinden mezenkimal kök hücrelerin uygulandığı çok sayıda klinik deneme bulunmaktadır. Mezenkimal Kök Hücreler (İngilizce kısaltmasından MSC'ler) genel olarak tüm dokuların stromasından izole edilebilen multipotent kök hücrelerdir. 1970'lerde Alexander Friedenstein tarafından koloni oluşturabilen fibroblastlar ve osteojenik kök hücreler olarak tanımlanan bu hücreler için daha sonraları Owen ve ark'larınca 1988 yılında stromal kök hücreler, 1991 yılında Arnold Caplan mezenkimal kök hücreler terminolojisini önermiştir. Ancak 1999 yılında Dennis ve ark bu hücrelerin kök hücre yerine mezenkimal progenitor hücre olarak tanımlanmasının daha doğru olduğunu öne sürmüştür. 2006 yılında ise Uluslararası Kök Hücre Tedavileri Derneği ISCT, MSC'leri 'multipotent mezenkimal stromal hücreler' olarak isimlendirerek, karakterizasyonları için minimum kriterleri belirlemiştir (*Viswanathan S ve ark, 2019*). ISCT'nin minimum kriterlerine göre MSC'ler morfolojik olarak *ex vivo* hücre kültür tabağına yapışan iğsi yapıda, düşük yoğunlukta ekim yapıldığında fibroblastoid koloniler oluşturan (CFU-F), hematopoetik kök hücrelerde (HSC) ve endotelial yüzey belirteçlerini (CD34, CD45, CD11b, HLA-DR, CD-14, CD19, CD79a) ifade etmeyen, CD73/5'-Nucleotidase, CD90/Thy1, CD105/Endoglin21 veya diğer stromal belirteçleri ifade eden, adipojenik, osteojenik ve kondrojenik hücelere farklılaşabilen hücrelerdir. CD106/VCAM-1, CD271/NGFR ve STRO-1 ile seleksiyon klojenik potansiyeli daha yüksek MSC eldesi sağladığı için bu yüzey belirteçlerinin ifade düzeylerinin belirlenmesi izole edilen MSC'lerin tedavi edici potansiyellerin değerlendirilmesi açısından önemli olabilir (*Samsonraj RM ve ark, 2017*). Heterojen popülasyon olan MSC'leri daha iyi tanımlayabilmek için yeni belirteç bulma çalışmaları devam etmektedir ve bu çalışmalarda ana sorunlardan birisi saptanan belirtecin kültür artefaktı olup olmadığının belirlenmesidir.

Scopus verilerine Ekim 2022 itibari ile yıllara göre kök hücre makale sayılarına bakıldığında mezenkimal kök hücre makaleleri en üst düzeydedir. *Grandviewresearch* verilerine göre mezenkimal kök hücrelerin Pazar değeri 2.4 milyar USD'dir ve 2021-2028 arasında bu değerin %12.6 artış göstereceği beklenmektedir. Klinikte kullanılacak MSC'lerin kalite kontrolü çok önemli olup, canlılık, pirojen madde yokluğu yanı sıra yüzey belirteçleri ile immunofenotipleme, multilineage farklılaşma, klonejenite (CFU-F kapasitesi), kümülatif bölünme sayısı, trofik faktör salınım miktarları, telomer uzunluğu saptanabilecek şekilde kalite kontrollerin yapılabilmesi için alt yapılar planlanmalıdır (*Samsonraj RM ve ark, 2017*).

*ClinicalTrials.gov* veri tabanında 'mesenchymal stem cells' ile tarama yapıldığında 25.10. 2022 tarihinde 1468 klinik deneme olduğu görülmektedir. Kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) için oniki Faz I, sekiz



Faz 2, bir Faz III çalışması olduğu bilgisine ulaşılmaktadır. Akut respiratuvar distress sendromu (ARDS)'de ise yirmidokuz Faz I, yirmisekiz Faz II ve üç Faz III çalışması bulunmaktadır. Klinik denemelerin önemli bir bölümü COVID-19 pandemisine bağlı ARDS hastaları için planlanan çalışmalardır. İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)'de ise sınırlı sayıda klinik deneme mevcut olup henüz Faz I aşamasındadır.

Altmış-iki (62) **KOAH** hastasının (tedavi alan 30 hasta ve plasebo grubunda 32 hasta olmak üzere) katıldığı randomize bir çalışmada (NCT00683722), daha önceki ticari ismi Prochymal, şimdiki ismi remestemcel-L olan MSC'ler kullanılmıştır. Dört ay boyunca ayda 100 milyon intravenöz infüzyon uygulanmış ve iki yıl boyunca izlenmiştir. Solunum fonksiyon testleri ve yaşam kalitesi açısından ilk yılda Prochymal grubunda anlamlı olmasa da iyileşme olduğu, CRP düzeylerinde ise 2 yıl sonra bile anlamlı düşmenin devam ettiği saptanmıştır. Bu çalışmanın raporunda; doz ve tedavi planı diğer hastalıklarda kullanılan MSC denemelerine göre planlama yapıldığı, KOAH'ın kronik, progresif ve yapısal doku hasarının azalmasına MSC'lerin etki etmiyor olabileceği ve belki akciğer enflamasyonuna sebep olan ARDS gibi akut hasarlarda daha etkili olabileceği tartışılmaktadır (*Weiss ve ark, 2013*).

**ARDS'de** yapılan klinik deneme sonuçlarının çoğunluğunu (ClinicalTrials.gov NCT04355728, NCT04457609, [NCT04493242](#) ve diğerleri) COVID-19'a bağlı gelişen ARDS klinik denemeleri oluşturmakta ve raporlarında; MSC uygulaması ile fonksiyonel bulgularda iyileşme, enflamasyonun zayıflaması ve bağışıklık sisteminin düzelmesi, mortalitede azalma, iyileşme süresinde kısalma, oksijenlenme indeksinde düzelmeye, akut faz reaktanlarında azalma, plazma anjiopoetin-2 düzeylerinde azalma, IL-6 ve Ferritin'de azalma, IL-10 ve VEGF'de yükselme bildiriliyor (*Qin H ve Zhao A, 2020*). China Clinical Trial Center'a kayıtlı bir çalışmada (ChiCTR2000031494) oksidatif stres belirteci olan malondialdehid (MDA)'de ve ciddi intersisyel akciğer hastalıklarında artışı olan, tip II pnömositlerde ifade edilen, yüksek molekül ağırlıklı KL-6 proteininde MSC uygulaması ile önemli azalma saptanıyor (*Shi L ve ark. 2022*). NCT04333368 no.lu ve STROMA-COV2 akronimli diğer bir çalışmada ise; parsiyel oksijen basıncının fraksiyonel inspirasyon oksijene oranı (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>) 7. günde UC-MSC plasebo grubuna göre anlamlı bir değişim göstermediği için etkinlik değerlendirmesinde, çalışma amacına ulaşamıyor (*Monseil A ve ark, 2022*).

NCT02013700 no ve AETHER akronimli faz I **İPF** klinik denemesinde tek dozda 20 milyon, 100 milyon ve 200 milyon allojenik MSC infüzyonlarından oluşan kohortların 6-12 aylık izlemde herhangi bir ciddi yan etki raporlanmamıştır (*Glassberg MK ve ark, 2017*). Plasebo grubunun olmaması ve hasta sayısının az olması (toplam dokuz hasta) bu çalışmanın etkinlik değerlendirilmesini sınırlandırıyor. Hali hazırda uygulanacak optimal doz sayısının ve en uygun doz aralığının belirlenmesi, tedavi için en uygun hastalık evresinin saptanmasına yönelik çalışmaların Faz II öncesi yapılması gerekmektedir. Endobronşial otolog kemik iliği kaynaklı MSC uygulaması yapılan Faz I klinik denemesinde (EudraCT 2011-006240-75, ClinicalTrials.gov NCT01919827) ise bazı hastaların MSC ekspansiyonları sırasında trizomiler saptanması nedeniyle otolog MSC uygulamalarının İPF'de genom instabilite nedeniyle uygun olmayabileceği değerlendirilmiştir (*Campo ve ark, 2021*).

Yapılan klinik öncesi çalışmalar ışığında MSC'nin töröpatik etkisinin solubl parakrin faktörlerin ve ekstraselüler veziküllerin salınımı ile MSC'ler; anti-enflamatuar, antiapoptotik ve antimikrobiyal etki yaparak pulmoner endotel ve alveolar epitel hücreleri koruduğu, alveolar sıvı temizlenmesini artırdığı ve akciğer fibrozisini baskıladığı değerlendirilmektedir (*Qin H ve Zhao A, 2020*). MSC'lerin klinik etkinliğini sınırlandıran en önemli sorunlar transplantasyondan sonra dokuya sınırlı sayıda hücrenin ulaşması ve hasarlı dokunun zararlı mikroçevresinden kaynaklı hücrelerin canlı kalamamasına bağlıdır. MSC'lerin hedeflenen dokuya engrafmanını ve rejeneratif kapasitesini artırmak için *ex vivo* kültürlerde çeşitli lisanlama/hazırlama/indüksiyon (*priming/preconditioning*) ve genetik modifikasyon stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır (*Şahan ÖB ve Günel-Özcan A, 2021*). MSC büyüme ortamına eklenen büyüme faktörleri MSC ekspansiyonunu artırabilir veya azaltabilir. Standart MSC ortamına eklenen büyüme faktörlerine göre MSC sekretomu değişimler gösterebilir ve fizyopatogenez göz önünde

bulundurulacak kültür ortamları geliştirilerek MSC'lerin töropatik etkisi artırılabilir. MSC'lerin etkilerini artırmaya yönelik bu stratejiler, uygulanacak hastalığa özel olabilir ve kullanılan faktörün/ortamın dozu, süresi, kullanım zamanı, uygulama yolu, tekrarı açısından çok iyi optimize edilmelidir. Ayrıca, kullanılan bir güçlendirme faktörünün MSC hücre kaynağına göre farklı etkileri de olabilir. Güçlendirilmiş MSC'lerin potansiyel epigenetik profil değişimleri ile immunojenite, genomik instabilite ve tümorojenite riskleri gibi kısa ve uzun süreli etkileri saptamaya yönelik yapılan detaylı klinik öncesi çalışmaların yapılması klinik çalışmaların güvenliği için çok önemlidir.

**Kaynaklar:**

1. Viswanathan S ve ark. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy*. 2019 Oct;21(10):1019-1024. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.08.002. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31526643.
2. Samsonraj RM ve ark. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med*. 2017 Dec;6(12):2173-2185. doi: 10.1002/sctm.17-0129. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29076267.
3. Weiss DJ ve ark. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest*. 2013 Jun;143(6):1590-1598. doi: 10.1378/chest.12-2094. PMID: 23172272.
4. Qin H, Zhao A. Mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome: from basic to clinics. *Protein Cell*. 2020 Oct;11(10):707-722. doi: 10.1007/s13238-020-00738-2. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32519302; PMCID: PMC7282699.
5. Monsel A ve ark, APHP STROMA-CoV-2 Collaborative Research Group. Treatment of COVID-19-associated ARDS with mesenchymal stromal cells: a multicenter randomized double-blind trial. *Crit Care*. 2022 Feb 21;26(1):48. doi: 10.1186/s13054-022-03930-4. PMID: 35189925.
6. Shi L ve ark. One-year follow-up study after patients with severe COVID-19 received human umbilical cord mesenchymal stem cells treatment. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Jul 16;13(1):321. doi: 10.1186/s13287-022-02972-3. PMID: 35842684.
7. Glassberg MK ve ark. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial. *Chest*. 2017 May;151(5):971-981. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.061. Epub 2016 Nov 24. PMID: 27890713.
8. Campo A ve ark. Endobronchial autologous bone marrow-mesenchymal stromal cells in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase I trial. *ERJ Open Res*. 2021 Jun 28;7(2):00773-2020. doi: 10.1183/23120541.00773-2020. PMID: 34195252.
9. Şahan ÖB ve Günel-Özcan A. Rejenerasyon Kapasitesi Güçlendirilmiş Mezenkimal Kök Hücreler. Günel Özcan A, editör. *Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.26-33.

**06 KASIM 2022****OSAS'DA ÜST SOLUNUM YOLUNUN GÖRÜNTÜLENMESİ****Dr. Hatice LAKADAMYALI****Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Antalya.**

OSAS sık rastlanan, tedavi edilebilir, insidansında artış gözlenen ve ciddi sağlık etkileri bulunan bir bozukluktur. Tüm dünyada OSAS'ın etkilediği kişi sayısı yaklaşık bir milyar kadardır. Ülkemizde 35 milyonluk yetişkin popülasyonda; Apne-Hipopne İndeksi (AHİ) 5'ten yüksek olan kişi sayısı 3 milyon 715 bin iken AHİ 15'den yüksek (orta – ağır OSAS) olan kişi sayısı 3 milyon kişi olduğu bildirilmektedir (1). OSAS'da üst hava yollarındaki tekrarlayan kollaps multifaktöryel olup obstrüksiyon ve apne ile sonuçlanır. OSAS tanısında polisomnografi (PSG) altın standarttır ve tüm gece PSG kaydı kesin tanı için gereklidir. Bununla birlikte, görüntüleme çalışmaları OSAS'lı hastaların değerlendirilmesinde son derece önemli destekleyici yöntemlerdir. Radyolojik görüntülemeler OSAS'ın tanısını koymak için değil ancak uyku apnesine neden olan üst solunum yollarının anatomisini bozan patolojileri ortaya koymak ve ameliyat öncesi planlama yapmak amacıyla gerçekleştirilir (2,3). Baş ve boyunda OSAS için risk olabilecek faktörler genellikle kesitsel görüntüleme yöntemleri (BT veya MRG) ile ortaya konur. Üst hava yolu daralmasına birçok neden sebep olmaktadır. Özellikle ÜSY çevresindeki artmış yumuşak doku varlığı tonsil ve/veya adenoid hipertrofi, yağ ve kas hipertrofisi, farengeal tümör ve kistler, dil anomalileri (örn, makroglossi, glossopitosis), damak anomalileri (örn, yüksek damak arkı, artmış yumuşak damak boyutu), çene anomalileri (örn, mikrognati, retrognati), nazal anomaliler (örn, nazal polip, septal deviasyon), hyoid anomalileri (örn, hyoid kemiğin aşağı yerleşimli), tiroid anomalileri (örn, guatr, ektoptik tiroid) ve diğer kraniyofasiyal anomalilerdir (2-4).

OSAS'ta farklı radyolojik görüntüleme modalitelerinden faydalanılmaktadır. Lateral boyun grafisi üst hava yolunun görüntülenmesinde özellikle OSAS'lı pediatrik yaş grubunda temel görüntüleme yöntemidir. Üst solunum yolunu nazofarenksten üst torasik trakeaya kadar gösterir. Adenoidi, tonsilleri, prevertebral yumuşak dokuları ve bunların hava yoluna etkilerini ortaya koyar. Ayakta çekilmesi, yumuşak dokuları iyi göstermemesi ve iki boyutlu görüntü sağlaması dezavantajı iken hızlı ve kolay çekilebilir, yaygın ve ucuz olması ve düşük radyasyon dozu içermesi avantajıdır. X-ray kullanılarak gerçekleştirilen sefalometrik analiz kraniyofasiyal deformitelerin tanısında önemli bir yöntemdir. Bu yöntemle, kafatası tabanını ölçmenin yanı sıra hyoid kemiğin konumunu, mandibulanın konfigürasyonunu, posterior faringeal hava boşluğunu, dilin boyutlarını, uvulanın uzunluğunu ve kalınlığını vb. belirlemek mümkündür.

Bilgisayarlı tomografi (BT), kesitsel bir yöntem olup ÜSY anatomisini statik ve dinamik görüntüleyerek OSAS'ta gelişen orofarengeal darlığın hem şiddetini hem de altta yatan nedeni belirlemede önemli rol alır. Hafif OSAS'da, ÜSY'da daralma ve kollaps sıklıkla retropalatal düzeyde iken ağır OSAS'ta havayolu kollapsı çoklu seviyede olup özellikle retroglossal bölgede izlenir. Genel olarak, faringeal hava geçişinin en büyük daralması alt yumuşak damak seviyesinde görülür (3,4). Kullanılacak protokollerde orofaringeal ve hipofaringeal hava sütununun aksiyel ve sagittal görüntülerine her zaman yer verilmeli, görüntüleme çalışmaları en kısa sürede tamamlanmalıdır. Midsagittal görüntüler temel öneme sahiptir. Çünkü hava yolu konturunu, maksillomandibular ilişkiyi (retrognati ve mikrognati açısından değerlendirmek), yumuşak damak hacmini, damak şekillerini, hyoid kemiğin pozisyonunu, dilin dorsumunun pozisyon ve hacmini karakterize etmeyi mümkün kılar. Nazofarenks, hipofarenks, damak, dil dorsumu ve ses telleri seviyelerinde aksiyel kesitler alınmalıdır.

Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (MDBT) ile çok ince kesitli, kısa sürede, üç boyutlu (3D), çok planlı görüntüler elde edilir. Kemik yapıyı ve yumuşak dokuyu çok iyi gösterir. Statik ve dinamik (solunumun tüm fazlarında) olarak uygulanabilir. Cone Beam BT (CBBT)'ye göre daha yüksek radyasyon içermesi

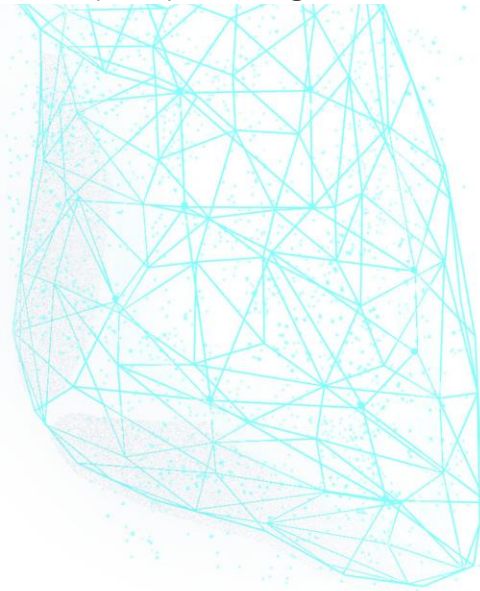
dezavantajdır. CBBT oturur pozisyonda kısa sürede (10sn) düşük radyasyon dozuyla (90Kv 10mA) sagittal ve 3D volüm görüntüsü elde eder ancak yatar pozisyonda olmaması dezavantajdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), yüksek yumuşak doku rezolüsyonu ile, hava yolunun, yumuşak dokuların, kemik yapıların ve üç boyutlu alanının hesaplanmasına olanak sağladığı için OSAS'lı hastaların değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. Medikal tedavinin başarısız olduğu ve cerrahi tedavinin planlandığı olgularda ÜSY görüntülemeye MRG ile ayrıntılı değerlendirme, OSAS'da etyolojinin ortaya konmasında ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde en etkin görüntüleme tekniğidir (2-4). MRG, noninvaziv bir yöntem olup, non-iyonizan radyasyon içerir, üç boyutlu anatomik görüntüleme sağlaması, yüksek yumuşak doku çözünürlüğü avantajlarıdır. Uzun sürmesi, harekete ve metale duyarlı olması ve pahalı olması bazı dezavantajlarıdır.

Sonuç olarak OSAS göreceli sık rastlanan, insidansında artış görülen ve çoğunluğu tanı almamış bir bozukluktur. Görüntüleme yöntemleri OSAS tanısı koyamaz ancak tanıya ilişkin güçlü veriler sağlar. BT ve özellikle MRG başlangıç tedavisine iyi yanıt vermeyen hastaların klinik tanısında, ameliyat öncesi değerlendirmesinde ve tedavi sonrası takibinde önemli destekleyici yöntemler olarak kendini kanıtlamıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Adam V Benjafeld, Najib T Ayas, Peter R Eastwood, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7(8): 687–698.
- 2- Andy Whytec, Daren Gibson. Imaging of adult obstructive sleep apnoea. *Eur J Radiol* 2018; 102:176-187.
- 3- Mello Junior CF, Guimarães Filho HA, Gomes CA, Paiva CC. Radiological findings in patients with obstructive sleep apnea. (2013) *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 39 (1): 98-101.
- 4-Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. (2019) *New England Journal of Medicine*. 380 (15): 1442-1449.



**06 KASIM 2022****COVID SONRASI PULMONER REHABİLİTASYON**

Doç. Dr. Hülya Şahin

SBÜ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Koronavirüs 2019 (COVID-19) salgını son zamanlarda küresel bir halk sağlığı acil durumunun nedeni olmuştur. Oldukça bulaşıcı bir solunum yolu hastalığı olan COVID-19, çoğu hastada asemptomatik seyretmekle birlikte, özellikle yaşlı hastalarda ölümlü sonuçlanan ciddi pnömونيye yol açabilir. Hastalar yalnızca solunumsal ve fiziksel olarak değil aynı zamanda fonksiyonel ve psikolojik olarak da olumsuz etkilenmektedir. Hastaneye yatış ve yatak istirahatine bağlı hareketsizlik, sürekli karantina ve sosyal mesafeden kaynaklanan fiziksel hareketsizlik, bağışıklık, solunum, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemleri ve beyinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Uzun COVID", viral durumdan bağımsız olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunu aldıktan haftalar veya aylar sonra bile çeşitli semptomların varlığını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. "Post-COVID sendromu" olarak da adlandırılır. Akut COVID'in bir veya daha fazla semptomunun kalıcılığı veya yeni semptomların ortaya çıkması olabilir. COVID sonrası sendromu olan kişilerin çoğu, mikrobiyolojik iyileşmeyi gösteren PCR negatiftir. Başka bir deyişle, COVID sonrası sendromu, mikrobiyolojik iyileşme ile klinik iyileşme arasındaki zaman aralığıdır. Uzun COVID, semptomların 3 haftayı aştığı ancak 12 haftadan kısa olduğu akut COVID sonrası ve semptomların 12 haftayı aştığı kronik COVID sonrası iki aşamaya ayrılabilir. 6-8 aylık takipte, birçok hasta hastaneden taburcu oldukları andan itibaren kronik yorgunluk ve solunum problemleri en yaygın sekel olmak üzere semptomlar yaşamıştır. Kadın cinsiyeti, uzun süreli semptom kategorileri gelişiminin çoğu için ana risk faktörü iken, kronik akciğer hastalığı, nörolojik ve ruh hali ve davranış değişiklikleriyle birlikte daha yüksek kronik yorgunluk gelişimi ve astım riski ile ilişkilendirildi. COVID-19 mortalitesi düşük risk altında olan ve semptomları devam eden bireylerde, %70'inde ilk COVID-19 semptomlarından 4 ay sonra bir veya daha fazla organda bozulma vardır ve bu durum sağlık hizmetleri ve halk sağlığı üzerinde etkileri vardır. 12. ayda hastaların sadece %22.9'u tamamen semptomsuzdur ve en sık görülen semptomlar egzersiz kapasitesinde azalma, yorgunluk, dispne, konsantrasyon sorunları, kelime bulma sorunlarıdır. Kadınlar, erkeklerden önemli ölçüde daha fazla nörobilişsel semptom gösterir. Semptom başlangıcından 5 ay ile 12 ay arasında, bildirilen semptom sıklığı yorgunluk ve dispne için arttığı gösterilmiştir. Covid geçiren hastalarda anksiyete, depresyon, stres gibi psikolojik semptomlar hem yaygın hem de şiddetli görülür. Multidisipliner bir yaklaşım sunan pulmoner rehabilitasyon (PR), özellikle kritik hastalarda, tedavinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Zamanında ve uygun hastalara uygulanan rehabilitasyon, komplikasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynar, mekanik ventilasyondan ayrılmayı destekler, prognozu, yaşam kalitesini iyileştirir, günlük aktivitelere ve işe dönüşü kolaylaştırır. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulansın ya da uygulanmasın yoğun bakım servisinde yatmış olanlar, uzamış hastane yatışı olanlar (10 günden fazla), yüksek akımlı oksijen tedavisi alan hastalar, NIMV'a bağlanan hastalar, yatış gerektirmeyen hastalarda solunum semptomları devam edenler, pnömوني olmasalar bile solunum semptomları olanlar pulmoner rehabilitasyona alınmalıdır. Covid nedeniyle hastaneye yatan hastaların taburcu edilmeden önce istirahatte ve efor sırasında oksijen ihtiyacı belirlenmelidir. İlk 6-8 hafta içinde hastalar, semptomlara ve toleransa göre kademeli olarak normal günlük aktivitelere devam etmeleri için teşvik edilmelidir. Taburcu olduktan 6-8 hafta sonra solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi belirlenmelidir. Hastanede yatan hastalar, taburcu olana kadar yatak başı rehabilitasyon programına alınmalıdır. Tamamen iyileşene kadar şiddetli egzersizden kaçınmalıdır. Oksijen desteğine ihtiyacı olanlara düşük yoğunlukta egzersiz verilir. Nabız, oksijen saturasyonu ve kan basıncı takip edilmelidir. Semptomlarına ve toleransa göre kademeli artırılır. Hafif ve orta hastalığı olanlar iyileştikten sonra haftada bir kez germe ve kuvvetlendirme egzersizleri ile başlayarak hafiften orta şiddete arttırılarak verilebilir (Borg<3 olacak şekilde). Asemptomatik hastalarda egzersiz kısıtlaması yok, ağır egzersiz

yapabilirler. Kardiyak komplikasyon yok ise 1 ay içinde rehabilitasyona başlanmalıdır. Alt ekstremite kas kütlesi veya fonksiyon kaybı olanlarda kas güçlendirme programı uygulanmalıdır. Besin desteği verilmelidir. Psikolojik semptomları olan hastalara resmi değerlendirme sonrası profesyonel destek verilmelidir. Egzersiz sonrası vücut ağrıları, genel yorgunluk, nefes darlığı, öksürük gibi semptomlar gelişirse 2-3 hafta ara verilir. Pulmoner emboli tedavisi görenler tedaviye bağlı kanama komplikasyonu yoksa rehabilitasyona alınabilir. Viral miyokardit geçiren hastalar 3-6 ay sonra kardiyoloji uzmanının onayı ile rehabilitasyona alınabilir.

Rehabilitasyonun post-viral yorgunluğun semptomlarını kötüleştirebileceği veya tetikleyebileceği endişesi vardır. Bu nedenle programın egzersiz ögesi pulmoner ve kardiyak rehabilitasyon programlarını uygulama konusunda deneyimli personel tarafından verilmeli, program boyunca hastanın semptomlarına göre ilerlemeli ve egzersiz tedavisine bütüncül ve pragmatik bir yaklaşım sağlamalıdır. COVID-19'un kritik seyri nedeniyle kalıcı bozuklukları olan hastalarda egzersiz performansını, akciğer fonksiyonunu, dispne algısını ve yaşam kalitesini artırmak için pulmoner rehabilitasyon (hastalık şiddetinden bağımsız olarak) etkili, uygulanabilir ve güvenlidir. Şiddetli seyredenlerde daha fazla etkinlik görülmüştür. Daha erken uygulama daha çok fayda sağlar. Yoğun bakıma ihtiyacı olan hastalarda PR ile fiziksel iyileşmeden daha az belirgin olmasına rağmen, zihinsel ve bilişsel iyileşme de sağlanmıştır.

Pandemi döneminde telerehabilitasyon uygulamaları ön plana çıkmıştır. Hastaya erişimi fazla, temas olmadığı için güvenlidir. Maalesef standardize edilmiş, optimal egzersiz programı henüz yok. Yapılan çalışmalarda pulmoner telerehabilitasyon ile hastaların nefes darlığının ve yorgunluğun azaldığı, yürüme kapasitesinin ve yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir.

Özetle; 1-Pulmoner rehabilitasyon Covid-19 yönetiminde mutlaka yer almalıdır.

2-Covid-19 geçiren hastalar hastane yatışından taburcu olana kadar pulmoner rehabilitasyon almalıdırlar.

3- Taburculuk sonrası uygulanan PR programı dispneyi ve yorgunluğu azaltır. Fiziksel performansı ve bağımsızlık düzeyini artırır.

4- Erken dönemde uygulanan PR daha etkilidir. Hastalığı şiddetli geçirenler daha fazla fayda görürler.

5-Telerehabilitasyon ve telekoçluk yöntemiyle uygulanan rehabilitasyonun etkinliği ve güvenliği gösterilmiştir.

## **06 KASIM 2022**

### **TRAKEA TÜMÖRLERİ**

Dr. Özlem Soğukpınar

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**Olgu:** Yetmiş yaşında kadın olgu, ev hanımı, İstanbul doğumlu, İstanbul'da yaşıyordu. İki aydır artan öksürük, onbeş gündür nefes darlığı ve hırıltılı solunum şikayetiyle merkezimize başvurdu. Bu süre içerisinde iki kez doktor başvurusu olmuş ve hastaya ayaktan iki kez geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, sistemik steroid ve nebul formunda bronkodilatör tedavi verilmişti. Nefes darlığı şikayeti progresif artan hasta evine Oksijen kaynağı temin etmiş evinde aralıklı olarak Oksijen kullanmaktaydı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde hipertansiyon dışında özellik yoktu. Sigara maruziyeti yoktu. Olgunun başvurusu sırasında genel durumu orta-kötü, bilinci açık, kooperasyon ve oryantasyonu tamdı. Kan basıncı; 200/100 mmHg, Nb: 92/dakika-ritmik, ateş:36,5 derece, solunum dakika sayısı: 30/dakika, SpO2 %97 (oda havasında), ortopneikti. Solunum sistemi muayenesinde stridoru belirgindi ve oskültasyonunda bilateral ronflan ronküsleri vardı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar bulgularında kan sayımı, biyokimya ve enfeksiyon belirteçlerinden sadece LDH değeri yüksekti (LDH: 511 U/l (0-247)). Olguya çekilen akciğer grafisinde aort topuzu komşuluğunda trakea lümeninde opasite izlendi (Resim-1). Çekilen Toraks BT'de mediastende sağ üst paratrakeal, sağ alt paratrakeal ve karinal düzeyde, endotrakeal tama yakın obliterasyona neden olan yumuşak doku lezyondan sınırları net olarak ayırt edilemeyen konglomere multipl LAP'ler izlendi. Olguya, hava yolu açıklığını sağlayabilmek için hem tanısal hem terapotik amaçlı rijit bronkoskopi planlandı. Rijit bronkoskopisinde trakea alt ucunda tümöral doku ile lümenin tama yakın oblitere olduğu görüldü (Resim-1). Argon plazma koagülasyon ile koagüle edildi ve mekanik yöntemlerle tümör debulke edildi. Tümör zeminine kriyoterapi uygulandı. Rijit bronkoskopik biyopsinin patolojik sonucu Adenokarsinom lehine yorumlandı. Havayolu açıklığı sağlandıktan sonra çekilen PET-BT'de trakeal alana bası uygulayan, sağ paratrakeal alanda, hilusa kadar uzanan, aortik ark medial kesimi ile yakın komşulukta konglomere LAP lehine değerlendirilen 46x40mm boyutlarında SUVmax 6,79 yumuşak doku kitlesi, 7 ve 10R istasyonlarında en büyüğü 17mm çapında SUVmax 3,11 lenf nodları izlendi. Olguya onkolojik tedavide Pemetrekset, Cisplatin ve eş zamanlı 58 Gy RT uygulandı. Olguya uygulanan ilk endotrakeal işlem ve onkolojik tedavi sonrası nüks izlenmeksizin altı yıldır takiptedir.

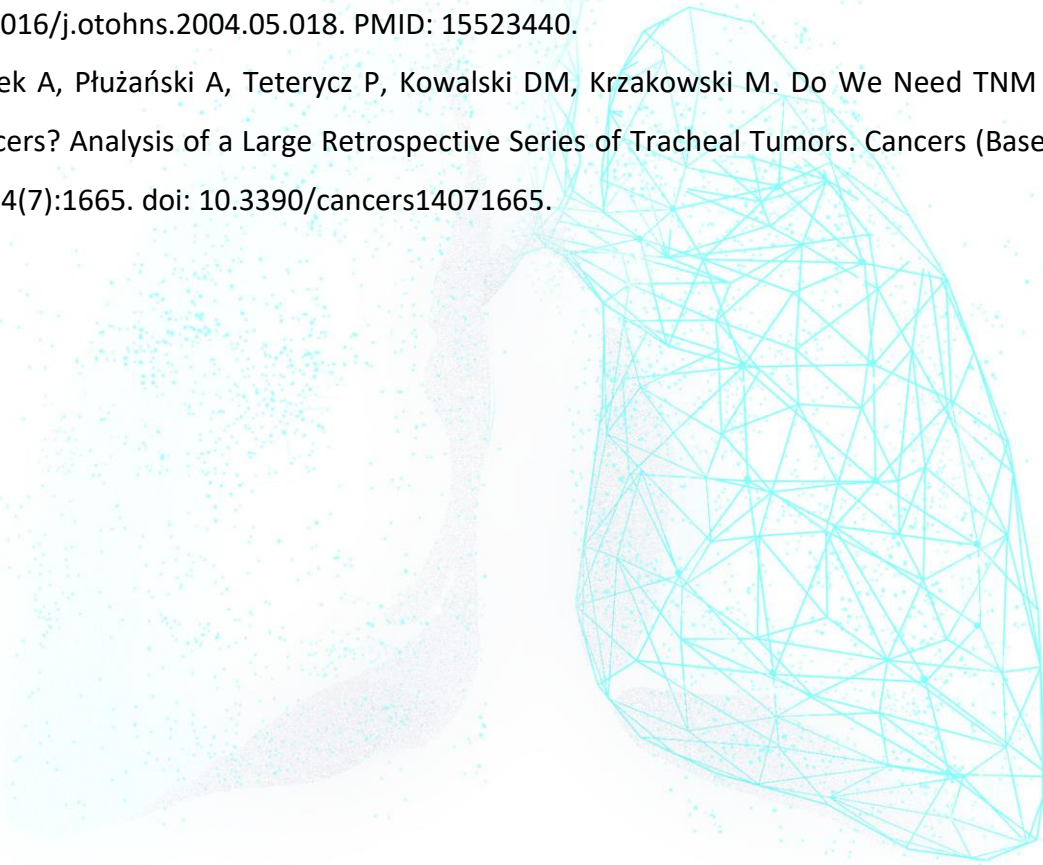
**Trakeal tümörler** nadirdir. Yıllık insidansı yaklaşık 0,1/ 100.000 (1). Erişkinlerde görülenlerin çoğu maligndir. Solunum epitelinden, tükürük bezlerinden ve trakeanın mezenkimal yapılarından

kaynaklanabilir. Skuamöz hücreli karsinom (Resim-2-b) ve adenoid kistik karsinom (Resim-2-a) tüm olguların 2/3'ünü oluşturur. Daha nadir görülenler; mukoepidermoid karsinom, adenokarsinom, sarkomlar, karsinoid tümörler, pleomorfik adenomdur. Benign trakeal lezyonlar; hemanjiyom, hamartoma (Resim-2-c), nörojenik tümörler, granüler hücreli tümör, papillomlar, pleomorfik adenomlar, kondromlar, fibröz histiyositom, leiomyom, schwannoma ve paraganglioma yer alır. Trakea tümörleri, hematojen veya lenfatik metastazla veya tiroid gibi komşu yapılardan doğrudan yayılım yoluyla sekonder olarak da (Resim-2d) ortaya çıkabilirler. Trakeal tümörlerde; lümenin %50-75'ini kapatana kadar semptom olmaması ve nonspesifik semptomlar nedeniyle tanı gecikir. Semptomlar bazen astım, KOAH gibi hastalıklar ile karıştırılır. Egzersiz dispnesi hava yolu açıklığı <8 mm iken ve istirahat dispnesinin ise <5 mm iken farkedilebildiği belirtilmektedir (2). Tüm trakeal olguların cerrahi açıdan değerlendirilmesi gerektiği, rezektabl hastaların bile palyatif tedavilerle tedavi edildiği bildirilmektedir (3). Skuamöz hücreli karsinom, ekzofitik veya ülseratif olabilir, sigara içme alışkanlığı ile ilişkilidir ve erkeklerde daha sık görülmektedir ancak diğer histopatolojik tipler için tanımlayıcı bir risk faktörü bulunmamaktadır. Trakeal tümörlerde grafi tanımlayıcı olmayabilir ancak multiplanar BT görüntülerin, üç boyutlu rekonstruksiyonu tanısaldır. Yaşamı tehdit eden hava yolu tıkanıklığı ile başvuruda, rijit bronkoskopi ve endobronşiyal tedaviler önemlidir. Trakeal tümör rezeksiyonu veya RT, hastanın sağlık durumu, tümör histolojisi ve lokalizasyonu ve hava yolu hacmi gibi birçok faktöre bağlıdır. Trakeal tümörlerin evrenmesi için literatürde çalışmalar bulunmaktadır (3-5). Ancak trakeal tümörlerin düşük insidansı nedeniyle, tek tip bir evreleme sistemi yoktur. Trakeal tümörlerin evrelemesine yönelik güncel bir çalışmada 2000-2016 yılları arasında trakeal kanser teşhisi konan 89 hasta değerlendirilmiştir (6). Hastalığın evreleri; lokalize hastalık (tümör trakea ile sınırlı), lokorejyonel hastalık (tümör trakeanın komşu yapılarına veya lenf nodlarına yayılmış), yaygın hastalık (uzak organlara yayıldığında) olarak tanımlanmıştır. Çalışmada radikal tedavi görenlerle palyatif tedavi görenler karşılaştırılmış, sonuç olarak palyatif tedavi görenlerde, T ve N kategorilerinin, palyatif tedavi edilenlerde ise sadece T kategorisinin genel sağkalıma etkisi saptanmıştır. Trakeal tümörlerin rezeksiyonunda bir pozitif pretrakeal veya paratrakeal lenf nodunun önemi tartışmalıdır. Birçok pozitif lenf nodu varlığı, trakeanın %50'sinden fazlasının tutulumu, rezeke edilemeyecek ölçüde mediastinal invazyon, 60 Gy'den fazla radyasyon dozu, opere edilmiş mediasten ve Skuamöz hücreli karsinomun uzak metastazları varlığında cerrahi önerilmemektedir (2). Malign hava yolu darlıklarında obstruksiyon yaşamı tehdit ediyorsa, hasta semptomatikse, %50 den fazla hava yolu darlığı varsa, cerrahi yada onkolojik tedaviye rağmen endobronşiyal hastalık progresyonu varsa endobronşiyal tedavi düşünülmelidir.

#### Kaynaklar



- 1- Honings J, van Dijck JA, Verhagen AF, van der Heijden HF, Marres HA. Incidence and treatment of tracheal cancer: a nationwide study in the Netherlands. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):968-76. doi: 10.1245/s10434-006-9229-z. Epub 2006 Dec 2. PMID: 17139460.
- 2- Sherani, Khalid; Vakil, Abhay; Dodhia, Chetan; Fein, Alan (2015). Malignant tracheal tumors. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 21(4), 322–326. doi:10.1097/mcp.000000000000181.
- 3- Macchiarini P. Primary tracheal tumours. *Lancet Oncol*. 2006 Jan;7(1):83-91. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70541-6. PMID: 16389188.
- 4- Licht PB, Friis S, Pettersson G. Tracheal cancer in Denmark: a nationwide study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Mar;19(3):339-45. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00597-8. PMID: 11251276.
- 5- Bhattacharyya N. Contemporary staging and prognosis for primary tracheal malignancies: a population-based analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Nov;131(5):639-42. doi: 10.1016/j.otohns.2004.05.018. PMID: 15523440.
- 6- Piórek A, Płuzański A, Teterycz P, Kowalski DM, Krzakowski M. Do We Need TNM for Tracheal Cancers? Analysis of a Large Retrospective Series of Tracheal Tumors. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 25;14(7):1665. doi: 10.3390/cancers14071665.



## **06 KASIM 2022**

### **Teletıp uygulamaları: Pandeminin getirdikleri**

#### **Doç. Dr. Pınar Mutlu**

#### **Canakkale 18 Mart Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD**

Giriş: Astım genellikle kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır.

Astımda tedaviler ve alınan önlemler, semptomların yokluğunu veya maksimum azalmasını desteklediğinde astım kontrolü sağlanır. Astımda tam kontrol kavramı, hem mevcut semptomların kontrolünü hem de gelecekteki risklerin kontrolünü kapsar.<sup>1</sup>

COVID-19 pandemisi sırasında, bugüne kadar yapılan çalışmalar ve sistematik analizler sonucunda, iyi kontrollü, hafif ila orta şiddette astımı olan kişilerde ciddi COVID-19 riskinde artış göstermemiştir. Genel olarak, bugüne kadar yapılan çalışmalar, iyi kontrol edilen astımı olan kişilerin COVID-19 ile ilişkili ölüm riskinin yüksek olmadığını göstermektedir.<sup>2</sup>

Bununla birlikte, yakın zamanda astımı için oral kortikosteroid (OKS) ihtiyaç duyan kişilerde<sup>2</sup> ve şiddetli astımı olan hastanede yatan hastalarda<sup>3</sup> COVID-19 ölüm riski artmıştır.

İyi semptom kontrolünü sürdürmek, şiddetli alevlenme riskini azaltmak ve OKS ihtiyacını en aza indirmek için astım tedavisine (GINA raporunda açıklandığı gibi) devam etmek önemlidir.

Gelişme: Pandemi döneminde, astımlı hastaların bakımını iyileştirmek amacıyla birçok yeni strateji önerilmiş ve uygulanmıştır. E-Sağlık müdahaleleri ve Teletıp, astım semptomlarının kontrolünde, yaşam kalitesinin artırılmasında, inhalere uyum, kurtarıcı ilaçların düzenlenmesi ve hastaların memnuniyeti açısından olumlu olmuştur.<sup>4</sup>

Dünya Sağlık Örgütü, e-Sağlığı sağlık için bilgi ve iletişim teknolojileri şeklinde tanımlamaktadır. E-Sağlık, sağlık sektörünün etkinliğini ve verimliliğini artırmak için internet ve ilgili uygulamalar dahil olmak üzere bilgisayarlı teknolojileri kullanır.<sup>5</sup>

Literatürde, birçok Teletıp tanımı olsa da gerçek anlamı aslında en işlevsel olandır.

'tele' "uzakta veya uzak" anlamına gelen bir ön ek iken 'tıp', sağlığın korunmasının yanı sıra hastalıkların önlenmesi, hafifletilmesi ve iyileştirilmesi uygulamasına atıfta bulunur.

Teletıp üç aşamadan oluşur:

1. Hastadan elde edilen bilgiler
2. Bu bilgilerin bir sağlık uzmanına uzaktan elektronik olarak aktarılması
3. Hastaya özel kişiselleştirilmiş geri bildirim

Teletıp, klinik sağlık uygulamalarına atıfta bulunurken, daha geniş bir terim olan "telesaglık", hem klinik hem de klinik olmayan uygulamalar, örneğin sağlık eğitimi, yönetim ve araştırma kapsar.

#### **PANDEMİ ÖNCESİ ASTIM VE TELETIP:**

2011 tarihli bir Cochrane derlemesinde, tele sağlık müdahalelerinin hastaların yaşam kalitesi üzerine önemli bir klinik etkisi olmadığı fakat özellikle ağır astımı olan hastalarda hastaneye yatış riskini azaltabileceklerini bildirdi.<sup>6</sup>

2016'dan daha yeni bir gözden geçirme, astımlı erişkinlerde kendi kendine yönetimi (astım kontrolü ve yaşam kalitesi dahil) teşvik etmek için etkileşimli dijital müdahalelerin etkilerini değerlendirmeye çalıştı. Derleme, 5 farklı müdahaleyle ilgili umut verici sonuçlar buldu, ancak küçük örneklem büyüklüğü, kısa müdahale süresi ve heterojen müdahaleler ile sınırlıydı.<sup>7</sup>

2019 yılında yayınlanan, sistematik bir meta analizde, astımlı yetişkinler için teletıp müdahalelerine ilişkin 22 çalışma yer alıyordu ve interaktif olmayan teletıp yöntemlerinin (hatırlatıcılar ve eğitim programları gibi) de yer almasına rağmen, hastaların yaşam kalitelerinde olumlu gelişmeler bildirilmişti. Tele-vaka yönetimi veya tele-konsültasyon içeren kombine teletıp, yetişkinlerde astım kontrolünü ve yaşam kalitesini iyileştirmek için etkili teletıp müdahaleleri gibi görünmekteydi.<sup>8</sup>

#### **PANDEMİDE ASTIM VE TELETIP:**

Pandemide, çok kısa bir sürede, iletişim teknolojilerine adaptasyon dramatik oranda arttı. Ne yazık ki, pandemi sırasında teletıp kullanımı, kanıta dayalı tıp sonuçları, memnuniyet veya maliyet etkinliği değil, zorunluluktandı.

Yalnızca 2019'da, Cleveland Klinik, tüm tıbbi uzmanlıklar dahil olmak üzere 41.000 sanal ziyaret yapılmışken, 2020'nin ilk altı ayında, sanal ziyaret sayısı 500.000'nin üzerine çıkmıştır.<sup>9</sup>

Pandemi döneminde yapılan diğer bir çalışma, ağır astımlı hastaların, spirometre, pulse oksimetre, AKT ve Astım Kontrol Anketi (ACQ-6) sonuçlarıyla 3 ayda bir sanal ziyaretlerin olduğu bir teletıp programıyla, hastaların memnuniyetini ve ayrıca enjeksiyon tedavisini kendi kendine uygulama konusundaki mevcut deneyimlerini araştırmıştır.<sup>10</sup>

Hastalar, evde spirometre ve saturasyon ölçümlerini bağımsız olarak gerçekleştirmek için önceden klinikte yüz yüze eğitim almışlar.

Çalışmada 180 ağır astımlı hastaya, e-posta ile anket gönderilmiş, hastaların %93'ü kendi kendine enjeksiyon tedavisini kolay bulmuş, %94'ü güvenli hissettiğini ve endişelenmediğini belirtmiştir. Kendi kendine uygulamadan sonra hastaların %22'sinde sadece hafif yan etkiler bildirilmiş, ayrıca, hastaların %77'si sanal ziyaretleri ve teletıp uygulamasını tercih ettiğini belirtmiştir.

Pandemi döneminde, astımda teletıp uygulamaları hakkında yapılan bir başka çalışma aslında bir konsensüs raporu, COMETA Uzlaşma raporu: Astım kontrolü ve astımlı hastaları takip eden profesyoneller arasında teletıp kullanımı ile ilgili uzman tavsiyeleri için bakış açıları toplamak ve fikir birliğini araştırmak amacıyla yapılmış.<sup>11</sup> Teletıp (göğüs hastalıkları uzmanı, allerji uzmanı, aile hekimleri, hemşireler ve eczacılar) deneyimine sahip önceden seçilmiş 75 uzmandan oluşan katılımcılar, altı soru ve 52 maddeden oluşan Delphi benzeri bir anketi yanıtlamışlar. Katılımcıların %80'inden fazlası, astımlı hastalarda teletıpın potansiyel faydalarını kabul etti. Katılımcıların %96'sı, COVID-19 pandemisinden sonra da hastalarını yönetmek için teletıp kullanmaya devam edeceklerini söyledi. Katılımcıların üstünde anlaştığı, teletıp'ın astımlı hastalar için potansiyel faydalar; virüs bulaş riskinin azalması, eğitim ve inhalasyon tekniğinin kontrol edilmesi, hastaların karşılanmamış ihtiyaçlarının veya şüphelerinin anında tespiti ve çözümü, genç hastalara daha fazla ulaşılması ve objektif ölçümlerin toplanması (anketler veya spirometri)

Katılımcıların üstünde uzlaştıkları çekinceler ise; teletıp kaynaklarına yatırım eksikliği, yasal bir çerçevenin olmaması, telekonsültasyon, fiziksel temas ve etik-yasal kapsama için standartlaştırılmış kılavuzlar/protokollerin olmaması, standartlaştırılmış teletıp platformlarının eksikliği, teknolojik güçlükleri olan hastaların dışlanması nedeniyle hakkaniyet üzerindeki etkileriydi

COMETA uzlaşma raporu, astım kontrolü ve teletıp kullanımı ile ilgili çeşitli önerilerin değerlendirilmesi konusunda geniş bir uzman grubu arasında yüksek düzeyde bir anlaşma olduğunu göstermiştir.

#### Sonuç: GELECEKTE ASTIM VE TELETIP

Teletıp kullanımıyla ilgili kılavuzlar yayınlanmadan önce, teletıp ile yüz yüze astım bakımını karşılaştıran prospektif çalışmalara ihtiyacımız var. Teletıpın, ne zaman astım tedavisi için uygun olup olmadığını belirlemek için katı yönergelere ihtiyaç vardır. Teknolojiye/internete erişim, dijital okuryazarlık eksikliği, siber riskler ve geri ödemeler gibi engeller var.

Teletıp ve gelişen teknolojiler, astımlı çocuklara ve gençlere gelecekte sağlık hizmeti sunumunda devrim yaratma potansiyeline sahiptir.

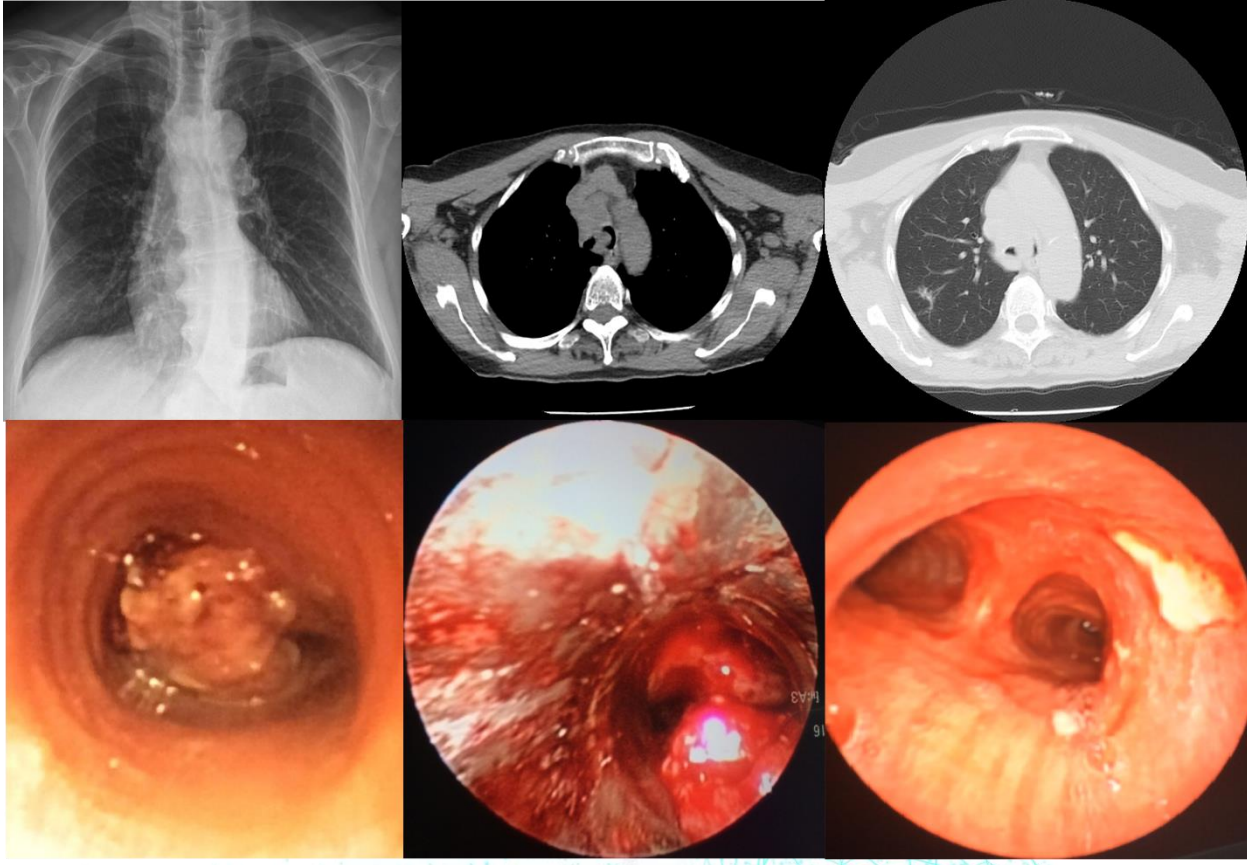
Teletıpın en büyük avantajı, mesafe ve zaman engellerini aşmasıdır. Odak noktası, astım bakımını iyileştirmek için herkes tarafından teknolojiyi kullanılabilir yapmak olmalıdır.

#### Kaynaklar:

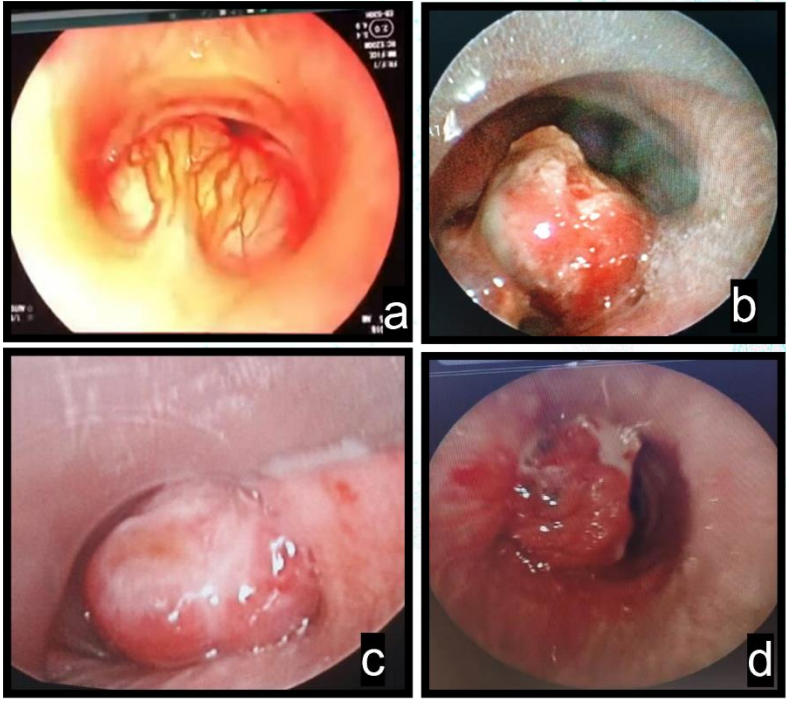
- 1) GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2022.
- 2) Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R,

Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32640463; PMCID: PMC7611074. Liu ve diğerleri JACI IP 2021.

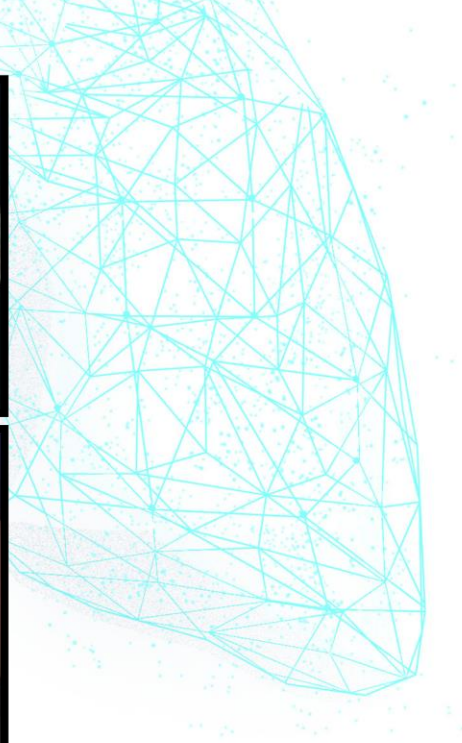
- 3) Snoswell CL, Rahja M, Lalor AF. A systematic review and meta-analysis of change in health-related quality of life for interactive telehealth interventions for patients with asthma. *Value Heal*. 2021;24:291-302.
- 4) Doshi H, Hsia B, Shahani J, Mowrey W, Jariwala SP. Impact of technology-based interventions on patient-reported outcomes in asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2336-41.
- 5) World Health Organization. Global observatory for eHealth. 2021. Accessed August 2, 2021. <https://www.who.int/observatories/global-observatory-for-ehealth>
- 6) McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma: a Cochrane review. *CMAJ*. 2011;183(11):E733–E742.
- 7) McLean G, Murray E, Band R, et al. Interactive digital interventions to promote self-management in adults with asthma: systematic review and metaanalysis. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):83.
- 8) Chongmelaxme B, Lee S, Dhipayom T, Saokaew S, Chaiyakunapruk N, Dilokthornsakul P. The effects of telemedicine on asthma control and patients' quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):199–216.e111.
- 9) Cleveland Clinic. Virtual visits abruptly became the only way for care. 2020. Accessed February 25, 2021.
- 10) Guarnieri G, et al. Severe Asthma, Telemedicine, and Self-Administered Therapy: Listening First to the Patient. *J Clin Med*. 2022 Feb 12;11(4):960
- 11) Molina Paris J, et al. Current expert opinion and attitudes to optimize telemedicine and achieve control in patients with asthma in post-pandemic era: The COMETA consensus. *Aten Primaria*. 2022 Oct 19;54(12):102492.



Resim-1: Olgunun radyolojik ve bronkoskopik görüntüleri



Resim-2: a: Adenoid kistik karsinom, b: Squamöz hücreli karsinom, c: Trakeal hamartoma, d: Troid papiller karsinom endotrakeal metastazı



**06 KASIM 2022**

**LİTERATÜR GÜNCELLEME-AKCIĞER KANSERİ**

**Suna Kavurgacı**

**Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**ÖZET:** Son iki yıl içerisinde akciğer kanseri alanında yayınlanmış olan 2 adet makale özetlenmiştir. İlk makale;

**Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3**

**Giriş;**

Malign Mezotelyoma (MM); genellikle torasik parietal plevrada veya daha az sıklıkla abdominal peritoneal alan, perikard ve testislerde ortaya çıkar. Histolojik alt tipleri: epitelioid, bifazik ve sarkomatoid şeklindedir. Malign mezotelyomalı hastalarda herhangi bir yeni ilacı veya ilaç kombinasyonunu değerlendiren hiçbir randomize faz 3 çalışması, hastalık progresyonunu takiben genel sağkalımda bir iyileşme göstermedi. Dolayısıyla nüks mezotelyoma olgularında yeni tedavilere ihtiyaç devam etmektedir.

**(CONFIRM)** CheckpOint Blockade For the Inhibition of Relapsed Mesothelioma çalışmasında; En az bir siklus platin bazlı kemoterapi kürünü takiben hastalığı progrese olan malign mezotelyomalı hastalarda **nivolumabın genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım** üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal-Metod;**

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu, randomize faz 3 çalışması. Birleşik Krallık'taki 24 hastanede gerçekleştirilmiş. Nivolumab (nivolumab grubu) veya plasebo (plasebo grubu) olmak üzere hastalar (2:1) randomize edilmiş.

**Dahil edilme kriterleri;**

- Herhangi bir alt tipte histolojik olarak doğrulanmış plevral veya peritoneal mezotelyoma
- En az bir siklus platin bazlı kemoterapi almış ve daha sonra radyolojik hastalık progresyonu
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu skoru 0 veya 1 , (≥18 yaş)
- Modifiye Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) veya RECIST 1.1'e göre ölçülebilir hastalık ve biyobelirteç analizleri için biyopsi materyali olanlar
- En az 12 haftalık beklenen sağkalım.

**Dışlama kriterleri;**

- Bir immun kontrol noktası inhibitörü ile önceki tedavi
- Santral sinir sitemini içeren kontrolsüz metastaz
- Otoimmün hastalık
- Çalışma ilacı uygulamasının ilk dozunu takip eden 14 gün içinde kortikosteroidler (> 10 mg günlük) veya diğer immünosupresif ilaçlarla sistemik tedavi gerektiren durum
- Eşzamanlı tedavi gerektiren diğer aktif maligniteler
- Bilinen alkol veya uyuşturucu kullanımı.
- Aktif enfeksiyon

### **Prosedür;**

Her 2 haftada bir 30 dakika 240 mg nivolumab veya plasebo ( intravenöz ) uygulanmış. Tedavi; hastalık progresyonuna, tedaviden çekilmeye veya en fazla 12 aya (hangisi önce olursa) kadar sürdürülmüş. Hastalar, her 2 haftalık siklusun 1. gününde ve tedavinin kesilmesinden 4 hafta sonra BT taramaları ile değerlendirilmiş. BT taramaları merkezi olarak değerlendirilmemiş. Advers olaylar; Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri sürüm 4.03 kullanılarak derecelendirilmiş. Laboratuvar parametreleri (serum kimyası, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri), hastalık progresyonuna kadar her siklusun 1. gününde ve tedavinin kesilmesinden 4 hafta sonra değerlendirilmiş. PD-L1 protein ekspresyonu, tedavi öncesi tümör biyopsi örneklerinde değerlendirilmiş. Örnekler, en az 100 değerlendirilebilir tümör hücresi içeren bir bölümde hücrelerin %1'lik önceden belirlenmiş ekspresyon eşliğinde gözlemlendiğinde PD-L1 için pozitif olarak kategorize edilmiş.

**Birincil sonlanım noktaları;** Progresyonsuz sağkalım ,genel sağkalım.

**İkincil sonlanım noktaları;** Tedaviye genel yanıt (Stabil veya progresif hastalık), 12 aylık genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım,güvenlik,etkinlik

### **Sonuçlar;**

10 Mayıs 2017 ve 30 Mart 2020 arasında, 221'i (%67) nivolumab grubuna ve 111'i (%33) plasebo grubuna atanmış 332 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Median progresyonsuz sağkalım, nivolumab grubunda 3,0 ay , plasebo kolunda 1,8 aymış. 1 yılda progresyonsuz sağkalım, nivolumab grubunda %14,2 iken, plasebo grubunda %7,2 tespit edilmiştir.

Medyan genel sağkalım nivolumab grubunda 10.2 ay; plasebo grubunda 6.9 ay saptanmış. 1 yıllık genel sağkalım, nivolumab grubunda %43,4 iken, plasebo grubunda %30.1 imiş.

Genel yanıt oranı, nivolumab grubunda (221 hastanın 25'i kısmi yanıt verdi) plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekmiş. Nivolumab grubunda yanıtı kadar geçen medyan süre 84 gün ve medyan yanıt süresi 143 günmüş. %1'lik bir pozitiflik eşliği temelinde,

PD-L1 ekspresyonunun her iki genel sağkalım veya progresyonsuz sağkalım için tedaviye yanıtı öngördüğüne dair hiçbir kanıt tespit edilememiş.

Her iki grupta da tedaviye bağlı ölüm olmamış. En sık bildirilen grade 3 veya daha kötü tedaviyle ilişkili advers olaylar diyare (nivolumab grubunda 221 kişiden altısı [%3] ve plasebo grubundaki 111 kişiden ikisi [%2]) ve infüzyonla ilişkili reaksiyonmuş. Herhangi bir derecedeki en sık bildirilen immün bağlantılı tedaviyle ilişkili advers olaylar gastrointestinal (nivolumab grubundaki 221 hastanın 76'sı [%34] ve plasebo grubundaki 111 hastanın 29'u [%26]) ve deridir (51 [23%] ) nivolumab grubunda ve plasebo grubunda 14 [13]).Tedaviye bağlı advers olayların başlamasına kadar geçen medyan süre, nivolumab grubunda 15 gün ve plasebo grubunda 11 gün (2-26) imiş.

### Tartışma

*CONFIRM çalışması*, relaps gelişen mezotelyoma tanılı hastalarda daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım gösteren ilk randomize faz 3 çalışmadır. Birinci basamak platin-bazlı tedavi alan hastalarda tek ajan anti-PD-1 inhibisyon kullanımını haklı çıkarmaktadır.

Çalışmanın sınırlamaları; radyolojik olarak merkezi bir incelemeyi içerecek şekilde çalışmanın finanse edilmemesi, progresyonun (veya yanıtın) radyolojik olarak yorumlanması, modifiye RECIST kriterleri kullanılması, kabul edilen hastaların çoğunun üçüncü basamak düzeyinde olması.

Bu çalışma ikinci basamak bir popülasyon için tasarlanmış olsaydı, nivolumabın etkinliğinin farklı olup olmayacağı bilinmiyor. Bu nedenle, sonuçlar yalnızca ikinci basamak düzeyine göre tahmin edilebilir.

En sık görülen immün ilişkili tedaviye bağlı advers olaylar için, nivolumab %10 oranında ek toksisiteye sahip. Tedaviye bağlı advers olaylar için, nivolumabın öncelikle yorgunluk, ishal, bulantı ve döküntüde artışa neden olduğu görülmüş, ancak artışlar genellikle plaseboya kıyasla ılımlı (%5-10).

%1'in üzerindeki PD-L1 tümör oranı skorunu kullanarak, PD-L1'in öngörücü bir biyobelirteç olarak rolünü destekleyecek hiçbir kanıt tespit edilememiş. Mezotelyomada PD-1 kontrol noktası inhibisyonu belirsizliğini koruyor.

İkinci makale;

### Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer

#### Giriş

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı alan hastaların %20 - %25'i rezektabl . Tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında neoadjuvan kemoterapi ile 5 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki mutlak fark sadece % 5-6. (PD-1) antikoru olan Nivolumab, direkt veya indirekt immün sistem aktivasyonu yoluyla antitümör etkinliği artırır. Rezektabl KHDAK'nin 2. faz çalışmalarında; neoadjuvan nivolumab, tek başına veya kemoterapi ile birlikte patolojik tam yanıt, sağkalım sonuçları ve güvenlik profilleri açısından umut vaat etmiştir (NADIM/NEOSTAR trials).

#### Materyal-Metod

Rezektabl evre IB (≥4 cm) - IIIA , ECOG 0 veya 1, daha önce kanser tedavisi görmemiş, RECIST, sürüm 1.1'e göre ölçülebilir bir hastalığı olması, programlanmış ölüm ligandı 1'in (PD-L1) ekspresyonunu değerlendirmek için tedavi öncesi tümör dokusunun mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş.

Dışlama Kriterleri; ALK translokasyonları veya EGFR mutasyonları olan hastalar, bilinen veya şüpheli otoimmün hastalık, daha önce immün kontrol noktası inhibitörleriyle tedavi.

**Prosedür;** Açık etiketli, faz 3 çalışma, Nivolumab (360 mg)+platin-bazlı kemoterapi /tek başına platin-bazlı kemoterapi karşılaştırılmış. Her 3 haftada bir, 3 kür uygulanmış.1:1 randomizasyon yapılmış. Neoadjuvan tedavinin tamamlanmasından sonraki 6 hafta içinde cerrahi planlanmış. Her iki gruptaki hastalar dört küre kadar adjuvan kemoterapi, radyoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmış.

**Birincil sonlanım noktaları;** Olaysız sağkalım, patolojik tam yanıt (primer tümör ve örneklenmiş lenf düğümlerinde %0 residüel tümör hücreleri).

**İkincil sonlanım noktaları;** Majör patolojik yanıt (primer tümör ve örneklenmiş lenf nodunda ≤ %10 residüel tümör hücreleri) , ölüme veya uzak metastazlara kadar geçen süre ve genel sağkalım.



Dolaşımdaki tümör DNA'sının (ctDNA) analizleri, tam ekzom dizilimi için tümör kılavuzlu kişiselleştirilmiş bir ctDNA panelinin kullanımıyla gerçekleştirilmiştir (ArcherDX Kişiselleştirilmiş Kansere İzleme). **ctDNA'nın klerensi**, 1. siklustan önce saptanabilir ctDNA düzeylerinden, 3. siklustan önce saptanamayan ctDNA'ya kadar cerrahi öncesi değişiklik olarak tanımlanmıştır.

### Sonuçlar

Her iki kola 176 hasta atanmıştır. Her iki koldaki hastaların temel karakteristik özellikleri benzermiştir.

**Nivolumab+ Kemoterapi:** %83.2 cerrahi, %15.6 cerrahi iptal, %83.2 R0 rezeksiyon. Medyan cerrahi süresi daha kısa, minimal invaziv cerrahiler daha yaygın, pnömonektomiler daha az tespit edilmiş (Evre 3A da daha belirgin).

**Kemoterapi:** %75.4 cerrahi, %20.7 cerrahi iptal, %77.8 R0 rezeksiyon uygulanmıştır.

Minimum 21 aylık takip ile medyan progresyonsuz sağkalım, nivolumab artı kemoterapi ile 31.6 ay, tek başına kemoterapi ile 20.8 ay. 1 yılda, hastalık progresyonu veya hastalık nüksü olmadan hayatta kalan hastaların tahmini yüzdesi, nivolumab artı kemoterapi ile %76.1 ve tek başına kemoterapi ile %63.4 idi; 2 yılda karşılık gelen değerler %63.8 ve %45.3.

Patolojik tam yanıt yüzdesi, nivolumab artı kemoterapi ile %24.0 ve tek başına kemoterapi ile %2.2 tespit edilmiştir.

Medyan genel sağkalıma, ne nivolumab artı kemoterapi grubunda ne de tek başına kemoterapi grubunda ulaşamamıştır.

Tedaviyle ilgili en yaygın 3. veya 4. derece advers olaylar nötropeni (nivolumab artı kemoterapi ile %8.5 ve tek başına kemoterapi ile %11.9) ve nötrofil sayısında azalma (sırasıyla %7.4 ve %10.8). Nivolumab artı kemoterapi ile herhangi bir derecedeki en yaygın immün aracılı advers olay döküntü imiş (hastaların %8.5'inde); iki hastada (%1.1) derece 1 veya 2 pnömonektomi saptanmıştır.

Cerrahi komplikasyon olarak tanımlanan herhangi bir derecedeki advers olaylar, nivolumab artı kemoterapi grubundaki hastaların %41.6'sında ve tek başına kemoterapi grubundaki hastaların %46.7'sinde meydana gelmiştir; ilgili gruplardaki hastaların %11,4'ünde ve %14,8'inde cerrahiye bağlı 3. veya 4. derece advers olaylar meydana gelmiştir.

### Tartışma

Olaysız sağkalım ve patolojik tam yanıt hastaların yüzdesi daha fazla. Daha yüksek insidans veya daha fazla advers olay şiddeti ile sonuçlanmamıştır; güvenlik, önceki raporlarla tutarlı (NADIM, CheckMate2). Cerrahi ilişkili advers olayları artırmamıştır veya cerrahinin uygulanabilirliği engellememiştir. Evre IIIA hastalarda, daha fazla klinik iyi sonuçlar görülmüştür. Bu sonuç, önceki raporlar ile benzer. PD-L1 ekspresyon seviyesi %1 veya daha fazla olan hastalarda, olaysız sağkalım yararı daha fazla. Patolojik tam yanıt ile olaysız sağkalım arasında güçlü ilişki özellikle dikkate değerdir. Patolojik tam yanıt, rezektabl KHDAK'de terapötik etkinliğin erken bir göstergesidir. Daha kısa cerrahi süreleri, daha az cerrahi iptali ve daha az pnömonektomi vakası saptanmıştır. Minimal invaziv cerrahinin daha fazla kullanımı, fiziksel fonksiyonun iyileşmesini artırdığı ve ciddi yan etkileri azalttığı gösterilmiştir.

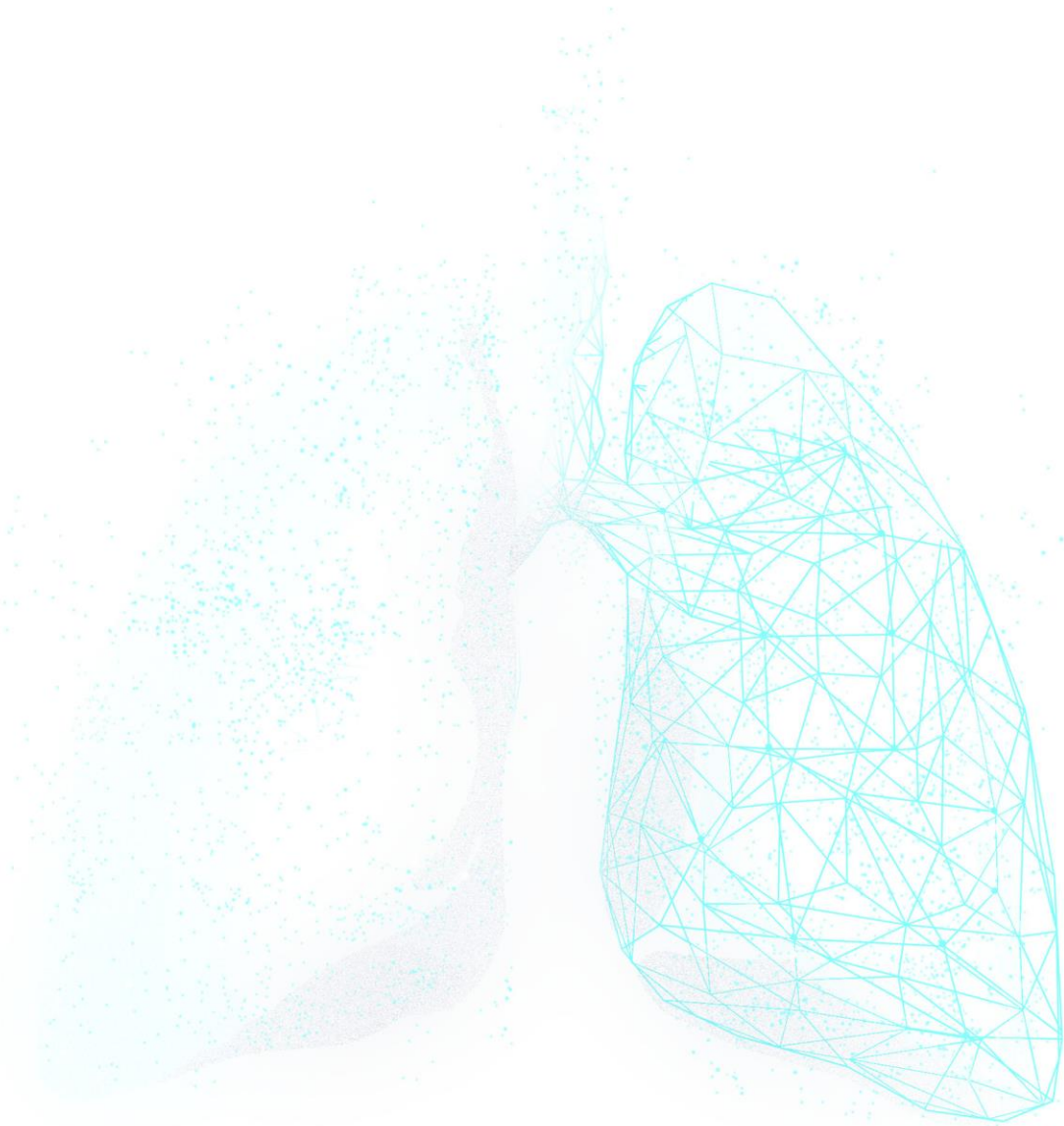
Sonuç olarak;

CheckMate 816, Olaysız sağkalım ve patolojik tam yanıt açısından önemli. Cerrahi fizibilite veya cerrahi sonuçlar üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Nivolumab kemoterapi kombinasyonu ABD'de rezektabl KHDAK'li (tümörler  $\geq 4$  cm veya nod pozitif) hastalarda neoadjuvan tedavi olarak onaylanmıştır.

### Kaynaklar

- 1- Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21:1413-22.

- 2- Cascone T, William WN Jr, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable nonsmall cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. Nat Med 2021; 27:504-14.
- 3- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008;26:35



## 06 KASIM 2022

### Akılcı İlaç Kullanımı

#### Yasemin Söyler

Girişimsel Pulmonoloji Kliniği, Ankara Atatürk Sanatoryumu Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

“Akılcı İlaç Kullanımı” tanımı ilk defa 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından ‘Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri’ olarak yapılmıştır. Uygun olmayan ilaç kullanım şekilleri çoklu ilaç kullanımı, ilaçların gereksiz ve aşırı kullanımı, klinik rehberlere uyumsuz tedavi seçimi, piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz tercihi, ilaç kullanımında özensiz davranılması (uygulama yolu, süre, doz), uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması, gereksiz yere antibiyotik tüketimi, gereksiz yere enjeksiyon önerilmesi, uygunsuz vitamin kullanımı, bilinçsiz gıda takviyesi ve bitkisel ürünlerin kullanımı ve ilaç-ilaç etkileşimleri ve besin-ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesi olarak sayılabilir. Bu durumlar hastaların tedaviye uyumunun azalması, ilaç etkileşimi, bazı ilaçlara karşı direnç gelişmesi, hastalıkların tekrarlaması veya uzaması, advers olay görülme sıklığının artması ve tedavi maliyetlerinin artması ile sonuçlanabilir. Bu durumların önüne geçilebilmesi için ilaç tedavisi uygulanacaksa uygun ilaçların seçilmesi, çoklu ilaç kullanımlarında etkileşimlerin öngörülmesi, her ilaç için uygun dozun ve uygulama süresinin belirlenmesi, güncel tanı ve tedavi kılavuzlarının esas alınması, hasta ve hasta yakınının tedavi hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Dünya sağlık örgütü tarafından akılcı ilaç kullanımının teşvik edilmesi için önerilen 12 temel müdahale bulunmaktadır. Bunlar ilaç kullanım politikalarını koordine edecek ve izleyecek bir kurum oluşturmak, eğitim, denetim ve karar alma süreçlerinin desteklenmesine yönelik Klinik Tanı ve Tedavi Rehberlerinden yararlanmak, ilk seçenek tedavileri esas alan temel ilaçlar listesi oluşturmak, bölgelerde ve hastanelerde ilaç ve tedavi kurulları kurmak, mezuniyet öncesi müfredat programında probleme dayalı farmakoterapi eğitimi vermeyi sağlamak, bir gereklilik olarak hizmet içi eğitimler düzenlemek, kurumsal çerçevede

izleme, denetim ve geri bildirim sistemleri geliştirmek, ilaçlar konusunda bağımsız bilgi kaynaklarını kullanmak, kamuoyunu ilaçlar hakkında eğitmek, etik olmayan mali girişimlerden sakınmak, uygun ve zorunlu düzenlemeleri hayata geçirmek, ilaçların ve personellerin mevcudiyetini güvence altına almaya yönelik yeterli devlet harcamalarını sağlamaktır. Ülkemizde akılcı ilaç kullanımı sağlanması amacıyla Sağlık Bakanlığı bünyesinde 12 Ekim 2010 tarihinde Bakan Oluru ile Akılcı İlaç Kullanımı Birimi kurulmuştur. 19 Mart 2012 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde Akılcı İlaç Kullanımı, İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi kurulmuştur. Bu kapsamda, ülkemizde yürütülmekte olan ilaçlı tedavilerin akılcı olarak gerçekleştirilmesine yönelik yapılan çalışmalar doğrultusunda kanıta dayalı güvenilir bir kaynak olarak “Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni” hazırlanmıştır. İllerde koordinasyonu sağlamak amacıyla 81 ilde İl Sağlık Müdürlüklerinde Akılcı İlaç Kullanımı İl Temsilcisi bulunmaktadır. Hastane Hizmet Kalite Standartları gereğince, hastanelerde planlama yapmak ve faaliyetlerde bulunmak amacıyla Akılcı İlaç Kullanımı Ekipleri kurulmuştur. 2014-2017 Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı hazırlanmıştır. Bu planın devamı niteliğinde ve 2018-2022 yıllarını kapsayacak şekilde “Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2018-2022 “ uygulamaya konulmuştur. Refik Saydam Hıfzıssıhha Müdürlüğü tarafından yapılan çalışmalarda; ilaç kutu sayısına ve ilaç maliyetlerine bakıldığında ilaçların yaklaşık % 50’sinin akılcı olmadığı saptanmıştır. Hastaların; %45’inin kendi kendine ilaç kullandığı, %16’sının şikayetleri geçince tedaviyi kestığı ve %81’inin soğuk algınlığı için antibiyotik kullanma gereği duyduğu saptanmıştır.

6 Kasım 2022

## ÇOCUKLARI TÜTÜN SALGINI VE ZARARLARINDAN KORUMA İNİSİYATİFİ ÇALIŞMALARI

### İkinci el ve üçüncü el tütün dumanı maruziyeti

Zeynep Atam Taşdemir

Dünyada her yıl 8 milyon kişi sigaraya bağlı gelişen hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (1). Bu kişilerin 1,2 milyonunu kendisi sigara kullanmayan pasif içiciler oluşturmaktadır. Sigara içmeyen yetişkinlerin %10,6'sı çalışma ortamında, %26,7'si evde pasif sigara dumanına maruz kalmaktadır (2). Maalesef bu oran çocuklarda %46,4 gibi daha yüksektir (3). Bu nedenle ikinci el tütün ve üçüncü el tütün dumanı son yıllarda daha önemli hale gelmiştir.

Pasif içicilik, sigara içmeyen kişilerin, istemsiz olarak başka kişilerin içtiği sigara dumanına maruz kalması olarak tanımlanır. Pasif içicilik (passive smoking) yerine ikinci el sigara dumanı (secondhand smoking), yan akım dumanı maruziyeti (sidestream smoke), çevresel sigara dumanı (environmental tobacco smoke), gönüllü olmayan içicilik (involuntary smoking) tanımları da kullanılmaktadır. Son yıllarda ikinci el tütün dumanı (İETD) tanımı daha çok tercih edilmektedir. İETD; sigara ya da diğer tütün ürünlerinin yanması sonucu ortaya çıkan duman ile tütün ürünü içen kişinin soluğuyla yayılan dumanın bileşimi olarak da tanımlanmaktadır (4). İkinci el tütün dumanı, içe çekilen (ana akım) tütün dumanıyla benzer içerikte kimyasal maddeler içerir. Bu içerikte gaz halindeki maddeler, uçucu özellikli maddeler ve bunlara asılı olarak havada duran ve hareket eden katı ve sıvı parçacık halinde maddeler bulunur (5,6). Üçüncü el tütün dumanı (ÜETD), sigara dumanı artıkları ile yüzey ve toza yerleşen parçacıklardan oluşmaktadır. Yüzeylerde biriken duman bileşenleri ile birlikte bu bileşenlerin oksidasyonu ile üretilen metabolitlerini tanımlamak için kullanılan yeni bir tanımdır. Bu toksinler deri yoluyla, sindirim aracılığıyla veya yeniden havalanan tozların solunmasıyla emilebilirler (7,8). Yanan bir sigaradan çıkan yan akım dumanı, nikotin ve karbon monoksit dahil olmak üzere ana akım dumanında bulunan zehirli bileşiklerin çoğunu daha yüksek konsantrasyonlarda içerir. İçeriğindeki amonyak, akrolein, karbonmonoksit, formaldehit, hidrojen siyanit, nikotin, nitrojen oksit, fenol ve sülfür dioksittir. Ancak yanan sigaradan uzaklaştığında bu maddelerin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Havadaki duman bileşenlerinin konsantrasyonları ve maruz kalan kişilerde kotinin, nikotin ve tütüne özgü kanserojenler gibi biyobelirteçler ölçülerek İETD ve ÜETD maruziyeti tahmin edilebilir (9). Nikotinin birincil metaboliti kotinindir. Kotinin kan, idrar, tükürük ve diğer dokularda ölçülebilir. Çocuklarda saç nikotin seviyesinin İETD ve ÜETD maruziyetinde yararlı bir biyobelirteç olduğu kanıtlanmıştır (10). Testten yaklaşık üç gün önce İETD ve ÜETD kaynaklanan nikotin maruziyetini yansıtır.

İETD ve ÜETD maruziyetinin sağlıkla ilişkili olumsuz etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Doğum öncesinde anne karnından itibaren çocuklarda İETD ve ÜETD etkilenimi başlamaktadır. Doğum sonrası çocuklar ev ve okul gibi kapalı ortamlarda daha fazla zaman geçirmekte, yetişkinlere göre daha büyük oranda solunum yaparak kapalı ortam havasındaki kirleticilere daha fazla maruz kalmaktadırlar (11). Çocuklar yetişkinlere oranla daha küçük bronşlara ve daha az gelişmiş bağışıklık sistemine sahip olmalarının yanı sıra daha hızlı solunum yaparlar ve vücut ağırlıkları başına daha fazla zararlı kimyasal madde alırlar (12). Bu da çocukların İETD ve ÜETD 'dan daha fazla etkilenmesine neden olmaktadır.

İETD-ÜETD maruziyetinin çocuklarda aşağıdaki hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

- Fetal büyüme ve nörolojik gelişim
  - Prematürite
  - Düşük doğum ağırlığı
- Konjenital anomaliler
- Ani bebek ölümü sendromu
- Orta kulak iltihabı
- Akciğer büyümesi ve gelişimi
  - Solunum yolu semptomları ve hastalıkları
  - Alt solunum yolu hastalıkları
  - Astım
- Çocukluk kanserleri
  - Lösemi
  - Lenfoma
  - Beyin tümörleri
- Metabolik hastalıklar
- Böbrek fonksiyonlarında bozulma

İETD ve ÜETD etkilerini gösteren çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Özellikle çocukların pasif içiciliğin etkilerinden korunması için kapalı ortamlarda kesinlikle sigara içilmemeli ve sigara içen kişiler sigara içtiği giysileri ile çocuk ve bebekler ile yakın temastan kaçınmalıdırlar. Ancak kesin çözüm ise elbette sigarasız/tütünsüz bir toplum yaratmaktır.

## KAYNAKLAR

1. <https://www.world-heart-federation.org/news/tobacco-responsible-one-ten-deaths-caused-cardiovascular-disease>.
2. KYTA, 2016. <http://www.halksagligi.hacettepe.edu.tr/> Erişim:05.11.2022
3. Ngo CQ, Vu GV, Phan PT, Chu HT, Doan LPT, Duong AT, Vuong QH, Ho MT, Nguyen MH, Nguyen HT, Phan HT, Ha GH, Vu GT, Pham KTH, Tran TH, Tran BX, Latkin CA, Ho CSH, Ho RCM. Passive Smoking Exposure and Perceived Health Status in Children Seeking Pediatric Care Services at a Vietnamese Tertiary Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Feb 13;17(4):1188
4. World Health Organization. Protection from Exposure to Second-hand Tobacco Smoke. Policy Recommendations. Geneva:World Health Organization, 2007
5. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
6. Cal EPA (California Environmental Protection Agency). 2005. Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. Part A-B: Exposure assessment. Sacramento, CA: California Environmental Protection Agency. 2005
7. Acuff L, Fristoe K, Hamblen J, Smith M, Chen J. Third-Hand Smoke: Old Smoke, New Concerns. *J Community Health*. 2016;41:680-7.
8. Ferrante G, Simoni M, Cibella F, et al. Third-hand smoke exposure and health hazards in children. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2013;79:38-43.
9. Avila-Tang E, Elf JL, Cummings KM, et al. Assessing secondhand smoke exposure with reported measures. *Tob Control* 2013; 22:156
10. Wipfli H, Avila-Tang E, Navas-Acien A, et al. Secondhand smoke exposure among women and children: evidence from 31 countries. *Am J Public Health* 2008; 98:672.
11. Dede C., Çınar, N., 2010, Çevresel Riskler ve Çocuk Sağlığı, *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2010, 5(13), 15-27.
12. Cinar ND, Dede C. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. *Pak. J. Med. Sci*. 2010; 26, 223-228.

## **07 KASIM 2022**

### **Karşıt Görüş Oturumu: Pulmoner Rehabilitasyonda Yeniliğe Açık Mıyız?**

#### **Geleneksel Pulmoner Rehabilitasyon mu?**

##### **Prof. Gazi Gülbaş**

İkinci yüzyıldan itibaren egzersizin insan sağlığındaki önemi vurgulanmış olsa da, Pulmoner Rehabilitasyonun (PR) önemi geç anlaşılmıştır. Hatta pek çok bilim insanı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi havayolu darlığına yol açan bir hastalıkta egzersizin faydalı olabileceğini savunmanın saçmalık olduğunu düşünmüştür (1). PR'un faydasını gösteren ilk çalışma 1969 yılında yayımlanmıştır (2). Son 30 yıl içerisinde yapılandırılmış PR programları uygulanmaya başlanmıştır. Geçen zaman içerisinde artan bilimsel kanıta rağmen PR hizmeti veren merkez sayısı artırılamamıştır. Pandemi sürecinde PR merkezleri kapatılmıştır. Bu sebeple yüz yüze tedavi yöntemlerine alternatif yöntem arayışları, Tele-PR (TR) popüler hale getirmiştir.

Amerikan Solunum Derneği (ATS) / Avrupa Solunum Derneği (ERS) ortak rehberine göre PR; kronik solunum hastalığı olan bireylerin fiziksel ve emosyonel durumlarını düzeltmeyi ve sağlığını geliştirici uzun dönem kalıcı davranışları sağlamayı hedefleyen, hasta değerlendirmesini takiben bireysel olarak belirlenen **egzersiz eğitimi**, **eğitim** ve **davranış değişikliği** gibi yaklaşımları içeren, **kapsamlı** ve **multidisipliner** tedavi yaklaşımlarının bütünü olarak tanımlanmıştır (3). PR'un hastaneye başvuruları, hastaneye yatışları ve dispne algısının azaltırken, egzersiz kapasitesini, kas gücü ve dayanıklılığını, sağlık ile ilişkili yaşam kalitesini, fonksiyonel kapasiteyi, emosyonel fonksiyonları, öz yeterlilik ve bilgiyi, yardımcı öz-yönetimi ve günlük yaşam aktivitelerini artırdığı kanıtlanmıştır (4).

PR, multidisipliner ekip işidir. Bu ekibin içerisinde göğüs hastalıkları uzmanı, fizyoterapist, hemşire mutlaka olmalıdır. Ancak medikal direktör, program koordinatörü, psikolog, beslenme uzmanı, kardiyolog, iş-uğraşı terapisti, sosyal hizmet uzmanı, egzersiz fizyoloğu olması idealdir. Medikal direktör tarafından değerlendirilen ve uygun olabileceğini düşündüğü hastaları psikolog değerlendirmesine yönlendirir. Hastanın tedaviye uyumunu zorlaştıracak bilişsel fonksiyon bozukluğu olmayan hastalar detaylı kardiyolojik değerlendirmeden geçirilir. Kontrendikasyon yoksa, vücut kompozisyonu ölçümü yapıldıktan sonra, beslenme uzmanına yönlendirilir. Daha sonra fizyoterapist tarafından postür analizi, eklem hareket açıklığı, kas testi, kavrama kuvveti, bir maksimum kuvvet, yürüme ve denge testleri, günlük yaşam aktiviteleri ve alan testleri ile detaylı değerlendirmelerden geçirilir. Kas iskelet sistemi ile ilgili tedavi edilmesi gereken bozukluk var ise tedavisi yapılır. Kapsamlı laboratuvar tetkiklerinin sonucunda egzersiz reçetesi oluşturulur. Egzersiz reçetesi oluşturulurken altın standart yöntem kardiyopulmoner egzersiz testi kullanılır, eğer bu yoksa alan testleri kullanılır. PR'a bireyselleştirilmiş tedavi denilmesinin sebebi her hastaya uygulanan egzersiz reçetesinin farklı olmasıdır. Tedavi süresince her hastanın kazanımlarına göre hedefler güncellenmelidir. Tek düze bir egzersiz programı uygulanmamalıdır ve hastanın kazanımlarına göre program revize edilmelidir. TR'da bu ne kadar mümkün olabilir?

Hastaların yaşam kalitesini artırdığı ve sağlık giderlerini azalttığı ispatlanmış olmasına rağmen, batılı ülkelerde dahi PR merkezleri yeterince yaygınlaşmamış, çok az sayıda hasta merkezlere erişebilmektedir. Örneğin Kanada'daki KOAH hastalarının sadece % 0.4'ü PR programına erişebilmiştir



(5). Yine Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan bir çalışmada 2003 KOAH hastalarının % 2.6'sı PR programından faydalanabilmişken, 2012 yılında bu oran sadece % 3.7'e erişebilmiştir (6).

### **Geleneksel Pulmoner Rehabilitasyonun Önündeki Engeller**

Merkezlerin sayısının az ve erişim zorluğunun nedenleri batılı ülkelerde ve ülkemizde çok farklıdır. Örneğin Almanya'da bir akciğer nakli için sosyal güvenlik kurumunun ödediği ücret 60 bin Euro iken, aynı kurum nakil öncesi 6 hafta ve nakil sonrası 6 haftalık PR programın ücretini ödemeye sınırlı tutmaktadır. Bu ücret 12 bin Euro gibi yüksek bir meblağdır. Batılı ülkelerde PR ücretlerinin yüksek olması bu merkezlerin yaygınlaşmasının önündeki engellerden biridir. Kanada ve Avusturalya gibi coğrafi koşulları ve iklim koşulları da hastaların erişimini zorlaştıran faktörlerden biridir.

Ülkemizde ise güncel Sağlık Uygulama Tebligatına göre 1 PR seansının ücreti 23.74 TL olup, 30 seanslık PR programın (değerlendirme dahil) ücreti yaklaşık 50 Euro olmaktadır. Maalesef sağlık yöneticileri PR'ü gelir getirici bir iş olarak görmemekte, gereksiz yatırım gözüyle bakmamaktadır. Bu sebeple hekim ve diğer ekip üyeleri tarafından yeterince ilgi duyulan bir alan olmamıştır. Özellikle ülkemizde hastalar ve hekimler tarafından az bilinen bir tedavi seçeneği olması dolayısıyla hastalar uygun merkezlere yönlendirilmemektedir. Etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen sağlık yöneticileri ve sağlık profesyonelleri tarafından PR merkezlerinin önemi yeterince anlaşılabilmiş değildir.

Hastalarla ilişkili faktörler arasında ulaşım problemleri ve ücretleri önemli rol almaktadır. Ayrıca hastanenin otopark yetersizliği, otopark ile merkez arasındaki mesafe de hastaların tedaviye uyumunu etkileyen faktörlerdir.

Ancak bu engellere yönelik çözüm önerileri geliştirilebilir;

- Sağlık yöneticilerinin tedavinin maliyet etkin olduğuna, sağlık giderlerini azalttığına ikna edilmesi ve merkez sayısının artırılması
- Hizmet hastanelerinde PR merkezlerinin yaygınlaştırılması hatta zorunlu hale getirilmesi,
- Merkezler kurulurken deneyimli merkezlerden yardım alınması (kurulum, personelin eğitimi...)
- PR merkezlerine erişimin kolaylaştırılması amacıyla şehir içi ücretsiz servis konulması
- İl dışından başvuran hastaların misafirhanelerde ücretsiz konaklaması

### **TelePulmoner Rehabilitasyon ve Dezavantajları**

TR, kitle iletişim araçları kullanılarak PR yapılması olarak tanımlanır. Gelişmiş ülkelerdeki tedavi maliyetlerinin oldukça yüksek olması ve COVID-19 pandemisi TR'a ilginin artmasına neden olmuştur. Örneğin ABD'de bir kişinin aylık sigorta ücret 350 dolardan başlamaktadır ve doktor muayene ücreti 75-400 dolar arasında değişmektedir. Bu sebeple teletıp rağbet görmeye başlamıştır. Ancak bu daha çok hastaneye başvuruları azaltmak amacıyla telekonsültasyon şeklinde daha yaygın şekilde uygulanır olmuştur.

Ulaşım masrafları, tedaviye ayrılan süre nedeniyle ekonomik kayıpların az olması TR'un avantajı olarak gösteriliyor (7). Ancak özellikle gelişmekte olan ülkeler için TR için önemli ek maliyetler mevcuttur (8);

- 1) İletişim için kullanılacak akıllı telefon, bilgisayar, tablet gibi cihazlar
- 2) İnternet kullanım masrafları
- 3) İletişimde kullanılan bazı yazılımların lisans masrafı
- 4) Evde kullanılacak ekipman (bisiklet ergometrisi, pulseoksimetre...)

TR etik sorunları da beraberinde getirmektedir. Veri erişiminin kolaylaşması en büyük sorundur. Bilgisayar ortamında saklanması veya bulut sistemi içerisinde mesajlaşma, ses ve video kaydının üçüncü şahısların erişebilmesi temel problemdir. Ayrıca TR hastaların evlerine, kişisel yaşamlarına, özel alanlarına kapı açmaktadır.

TR uygulamaların hukuki sorunlara da yol açabilir. Hassas veri kavramı kapsamına ırk, etnik köken, dinsel inanç bilgilerinin yanı sıra sağlık verileri de girmektedir. Bu verilerin korunması özel hayatın gizliliği (Anayasanın 20. maddesi, TCK 134. madde), kişisel verilerin kaydedilmesi (TCK 135. madde), verilerin

hukuka aykırı verilmesi veya ele geçirilmesi (TCK 136. madde), verilerin korunması (TCK 138. madde) anayasal güvence altına alınmıştır. Ancak ülkemizde TR ile ilgili yasal düzenlemeler yetersizdir (9). Uzaktan sağlık hizmeti sunumu ile ilgili yönetmelik gecikmeli olarak 10.02.22 tarihinde çıkarılmıştır (10). Ancak bu yönetmelik çok yetersizdir.

Ülkemizdeki malpraktis davaları göz önünde bulundurulduğunda TR esnasında oluşabilecek komplikasyonlardan dolayı yaşanacak mahkeme süreçleri sağlık profesyonellerini meşgul edeceği tahmin edilebilir.

TR'un henüz standardize edilememesi bir diğer dezavantajdır. Hangi hastaya ne zaman hangi yöntemin uygulanması gerektiğine dair belirsizlikler mevcuttur. Teknolojik alt yapının yetersiz olması özellikle gelişmekte olan ülkeler için önemli sorun teşkil eder.

Ayrıca hastalar ile ilgili engeller arasında;

- Egzersiz sırasında yüksek O<sub>2</sub> ihtiyacı olan ek monitörizasyon ihtiyacı olan hastalar
- Kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalar
- Duyma ve görme rahatsızlığı olan hastalar
- Düşme riski olan hastalar
- Teknoloji ve dijital okur-yazarlığı olmayan hastalar
- Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar yer alır.

TR ile geleneksel PR'un karşılaştırıldığı sistematik derlemeye 15 özgün çalışma dahil edilmiştir. Ancak bu çalışmalardan sadece 7 tanesinde TR ile geleneksel PR karşılaştırılmış, üstelik TR yönetmeleri her çalışmada oldukça farklılık göstermiştir. Çalışmaların kanıt düzeyi düşük ve uzun dönem sonuçlara dair kanıt yetersizdir (11).

Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada TR'un geleneksel PR eşdeğerliliği değerlendirilmiş ve TR'un geleneksel PR eşdeğer olmayabileceği sonucuna varılmıştır (12).

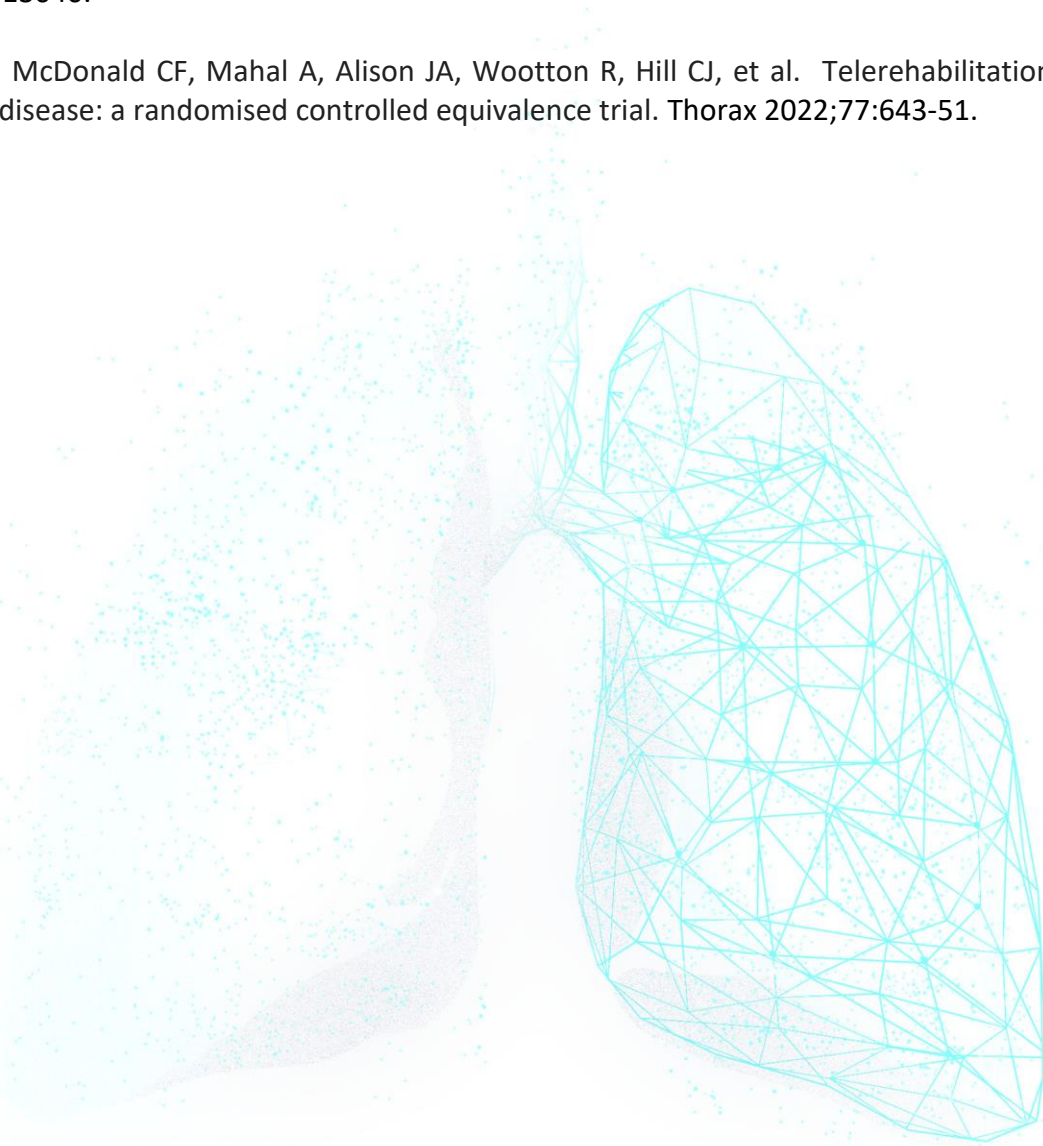
#### **SONUÇ:**

Geleneksel PR **altın standart** tedavi yöntemidir. Yeterli sayıda merkez olmaması, deneyimli personel sayısının az olması, erişim problemleri nedeniyle programa dahil edilen hasta sayısı gelişmiş ülkelerde dahi oldukça azdır. Geleneksel PR'un önündeki engelleri aşmak için alternatif tedavi yöntemleri arayışı mevcuttur. TR'un etik, hukuki, altyapı, yetişmiş personel yetersizliği, maliyet kaynaklı kısıtlılıkları mevcuttur. TR **ilk seçenek tedavi modalitesi** değildir. Geleneksel PR'un uygulanmadığı hastalarda TR ancak alternatif tedavi seçeneği olabilir.

#### **Kaynaklar:**

- 1) Carlin BW. Pulmonary Rehabilitation: An Historical Perspective. Semin Respir Crit Care Med 2009;30:629-35.
- 2) Petty TL, Nett LM, Finigan MM, Brink GA, Corsello PR. A comprehensive care program for chronic airway obstruction: methods and preliminary evaluation of symptomatic and functional improvement. Ann Intern Med 1969;70:1109-20.
- 3) Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al; on behalf of the ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:13-64.
- 4) Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau CS, Marciniuk DD, Puhan MA, et al; on behalf of the ATS/ERS Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1373-86.
- 5) Capm PT, Hernandez P, Bourbeau J, Kirkham A, Debigare R, Stickland MK, et al. Pulmonary rehabilitation in Canada: A report from the Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly. Can Respir J 2015;22(3):147-152.
- 6) Nishi SPE, Zhang W, Kuo YF, and Sharma G. Pulmonary Rehabilitation Use in Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2003-2012. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2016 ; 36(5): 375-82.

- 7) Fatoye F, Gebrye T, Fatoye C, Mbada CE, Olaoye MI, Odole AC, et al. [The Clinical and Cost-Effectiveness of Telerehabilitation for People With Nonspecific Chronic Low Back Pain: Randomized Controlled Trial](#). JMIR mHealth uHealth 2020; 8:15375.
- 8) Saiyed M, Hill AJ, Russell TG, Theodoros DG, Scuffham P. [Cost analysis of home telerehabilitation for speech treatment in people with Parkinson's disease](#). J Telemed Telecare. 2022 Aug;28(7):524-9.
- 9) Köse N, Keser İ, Kayabınar E, Türkmen C. Telerehabilitasyon Fizyoterapi Uygulamaları. Hipokrat Yayıncılık, Ankara 2022.
- 10) <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/02/20220210-2.htm> erişim:20.10.2022.
- 11) Cox\_NS, Dal\_Corso\_S, Hansen\_H, McDonald\_CF, Hill\_CJ, Zanaboni\_P, Alison\_JA, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jan 29;1(1):CD013040.
- 12) Cox NS, McDonald CF, Mahal A, Alison JA, Wootton R, Hill CJ, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease: a randomised controlled equivalence trial. Thorax 2022;77:643-51.



## **07 KASIM 2022**

### **Akut Eozinofilik Pnömoni ve Sigara**

#### **Esen Sayın Gülensoy**

#### **Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı**

Akut eozinofilik pnömoni, ölümlü sonuçlanan akut respiratuar distres sendromu olarak ortaya çıkan, değişen şiddette, nadir görülen bir akut solunum yolu hastalığıdır. 20 ile 40 yaş arası genç erkeklerde daha yaygın izlenir. Sigaraya bağlı Akut eozinofilik pnömoni tanısı konan hastalar, idiyopatik ve ilaçla ilişkili akut eozinofilik pnömonili hastalardan daha genç olma eğilimindedir.

Akut eozinofilik pnömoni vakalarının ilk tanımlandığı dönemlerde, nedeni bilinmeyen akut bir solunum yolu hastalığı olarak tanımlandı. Daha sonra yapılan çalışmalar ile Akut eozinofilik pnömoninin, en başta tütün dumanı olmak üzere diğer inhalanlar, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi birden fazla nedeni tanımlandı. Akut eozinofilik pnömoninin tüm inhalasyon nedenleri arasında, tütün içimi son yıllarda özellikle elektronik sigara, ısıtılmış tütün ürünleri gibi yeni jenerasyon tütün ürünlerinin kullanımıyla en sık rastlanan tetikleyici olmuştur.

Akut eozinofilik pnömoninin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak muhtemelen altta yatan nedene bağlı olarak değişir. Sigara içimi ve dumanının solunmasına aktive olmuş epitel hücrelerinden IL-8'in salınması nötrofillerin, makrofajların ve dendritik hücrelerin aktivasyonu ile akciğer parankiminde belirgin eozinofil alımı ile nihai inflamatuvar sürecin tetiklenmesi ile oluştuğu düşünülmektedir.

Birkaç gün ila birkaç hafta içinde giderek kötüleşen solunum semptomları ve göğüs görüntülemesinde parankim infiltratları ile başvuran hastalarda akut eozinofilik pnömoni tanısı düşünülmelidir. İlk başvuruda periferik kan eozinofilisinin olmaması akut eozinofilik pnömoni tanısını dışlamaz.

Akut eozinofilik pnömoni teşhisi için çok önemli olan, uygun klinik-radyolojik ile birlikte BAL sıvısı diferansiyel hücre sayımında %25'ten fazla eozinofilin tanımlanmasıdır. Akut eozinofilik pnömoni tanısında genellikle akciğer biyopsisi gerekli değildir, ancak bazen alternatif bir tanı öneren atipik klinik veya görüntüleme özelliklerinin varlığında endike olabilir.

Akut eozinofilik pnömoninin tedavisi öncelikle etkenin ortadan kaldırılmasına yönelik altta yatan nedenin tanınmasına bağlıdır. Tütün dumanı ve ilaçlar da dahil olmak üzere ekzojen ajanlara maruziyetle ilgili vakalarda, suçlu ajana maruziyetin kesilmesi ve sistemik glukokortikoid tedavisi tedavinin temelidir.

#### **Kaynaklar**

1. Federica De Giacomi, Robert Vassallo, Eunhee S. Yi, and Jay H. Ryu, Acute Eosinophilic Pneumonia Causes, Diagnosis, and Management, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 197 Number 6
2. Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, Shanks GD, Ockenhouse CF, Smoak BL, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA* 2004;292:2997–3005
3. Yoon CG, Kim SJ, Kim K, Lee JE, Jhun BW. Clinical characteristics and factors influencing the occurrence of acute eosinophilic pneumonia in Korean military personnel. *J Korean Med Sci* 2016;31:247–253.
4. [Yuzo Suzuki](#), [Takafumi Suda](#) Eosinophilic pneumonia: A review of the previous literature, causes, diagnosis, and management *Allergol Int* 2019 Oct;68(4):413-419.
5. De Giacomi F, Decker PA, Vassallo R, Ryu JH. Acute eosinophilic pneumonia: correlation of clinical characteristics with underlying cause. *Chest* 2017;152:379–385.

## **07 KASIM 2022**

### **Sağlık Kurulundayım; Nasıl Karar Vermeliyim? Obstrüktif Akciğer Hastalıklarında**

Dr. Adem Koyuncu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Meslek Hastalıkları Kliniği, Ankara

**Anahtar Sözcükler:** Sağlık Kurulu, Maluliyet, Engellilik, Obstrüktif Hastalık

Sağlık kurulları tek tabibin yetkisi dışında kalan hususlarda veya mevzuatta sağlık kurulu raporu öngörüldüğü hallerde, kişilerin sağlık durumları hakkında karar vermeye yetkili organlardır. Sağlık Kurulu muayeneleri, ilgili uzmanlık dallarına ait polikliniklerde yapılır. Önceden tespit edilen forma poliklinik muayene tarihi, poliklinik kayıt numarası kaydedilmek suretiyle, bulgular ve teşhis yazılarak imza edilir. Laboratuvar tetkik sonuçları ve filmleri bu forma eklenir. Sağlık kurullarında Erişkinler İçin Engelli Sağlık Kurulu Raporu, 193 sayılı Gelir Vergisi Kanunu hükümlerine göre, engellilik indirimine esas olmak üzere düzenlenen raporlar, Maluliyet tespiti, çalışma gücü kaybı ve meslekte kazanma gücü kaybı oranı, erken yaşlanma hali, vazifelerini yapamayacak şekilde meslekte kazanma gücü kaybını ve malullük derecelerini belirlemeye esas maluliyet raporları, Emniyet Teşkilatı Sağlık Şartları Yönetmeliği Kapsamında istenilen Raporlar, TSK, Jandarma Genel Komutanlığı ve Sahil Güvenlik Komutanlığı Sağlık Yeteneği Yönetmeliği Kapsamında istenilen raporlar, durum bildirir raporlar (vasi kararlı rapor, silah taşıma bulundurma, evlat edindirme , huzur evi-bakım giriş raporları, yurt dışı çıkış raporları) verilmektedir.

Engelliler için sağlık kurulu raporu kişilerin engellilik durumlarını, engel gruplarını, engellilik tür ve derecelerini değerlendiren Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilmiş heyetler tarafından düzenlenen bir belgedir. Bu rapor kapsamında kişiler engelli aylığı, evde bakım yardımı, bakım hizmetleri, özel eğitim, istihdam ve sağlık gibi alanlarda tanımlanmış hak ve hizmetlerden ve engelliler için düzenlenmiş vergi indirimleri, vergi muafiyetlerinden faydalanabilirler. Engellilik durum değerlendirmesi, engelliliğin tespiti amacı ile hastalık şiddeti, organ veya fonksiyon kaybını içeren değerlendirmedir. Engelli durumu belirlenirken tıbbi bozukluk hem anatomik hem de fonksiyonel olarak değerlendirilir. Engelli bireylere ilişkin değerlendirmede sınıflandırma sistemi olarak İşlevsellik Yeti yitimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması (ICF) kullanılır.

Erişkinler için engellilik değerlendirmesi hakkındaki yönetmelikte doğuştan veya kazanılmış akciğer, plevra ve göğüs hastalıkları veya akciğeri tutan diğer bütün hastalıklarda solunum dolaşım fonksiyonlarında bozukluk yapmışsa; solunum fonksiyon testlerine (SFT) göre değerlendirme yapılır ve az etkilenme varsa 20, orta derecede etkilenme varsa 40 ve ağır derecede etkilenme varsa veya kronik kor

pulmonale gelişmişse 80 belirlenir. Ancak bu bahsi geçen hastalıklarda akut dönem geçtikten sonra ve optimal tedavinin ardından klinik gözlem ve solunum fonksiyon testleri ile değerlendirme yapılır. Solunum fonksiyon testleri karar vermede yetersiz kaldığı durumlarda arter kan gazları, egzersiz testleri, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirme yapılır. Solunum fonksiyon testlerinin kabul edilebilirlik ve tekrarlanabilirlik kriterlerini taşıyor olması gerekir. Krokik obstrüktif akciğer hastalığında değerlendirme solunum fonksiyon testinin yanında klinik semptomlar ve yıllık alevlenme riski de dikkate alınarak yapılır. Astım hastalarında da değerlendirmede optimal tedavi sonrasında klinik stabil dönemde klinik gözlem ve SFT'ye göre değerlendirme yapılmalıdır. Engelli raporunda tanı, kişinin engel oranı, rapor geçerlilik süresi ve bağımlılık derecesi belirtilmelidir.

Maluliyet ve engellilik kavramları birbirleri ile çok sık karıştırılmaktadır. Bir sigortalının %60 oranında engellilik oranına sahip olması demek onun aynı zamanda malul sayılması anlamına gelmemektedir. Çünkü engellilik oranı ile malullük tespiti farklı yönetmelikler esas alınarak yapılmaktadır. Engellilik oranının tespitinde kişilerin çalışma durumu göz önüne alınmadan bir değerlendirme yapılırken; malullük tespitinde, sahip olunan hastalık ve arızaların kişinin çalışmasına engel olup olmadığına bakılmaktadır. Engelli bireyler çoğu zaman engel oranlarından bağımsız olarak çalışma hayatı içinde yer alabilmektedir. Maluliyet tespit sürecinde kişi yazılı olarak sevk talebinde bulunmalı, sevk işleminin yapılacağı hastaneden rapor alınmalı, kurum sağlık kurulları tarafından maluliyet kararı verilir.

Maluliyet, kanunun 4'üncü maddesinin birinci fıkrasının (a) ve (b) bentleri kapsamındaki sigortalılar için çalışma gücünün veya iş kazası veya meslek hastalığı sonucu meslekte kazanma gücünün en az %60'ını, (c) bendi kapsamındaki sigortalılar için çalışma gücünün en az %60'ını veya vazifelerini yapamayacak şekilde meslekte kazanma gücünü kaybetme halidir. Maluliyet ve Çalışma gücü kaybı tespit işlemleri yönetmeliğine göre Kurum sevkine istinaden düzenlenen sağlık kurulu raporları yalnızca durum bildirir nitelikte olduğundan, raporların karar hanesinde çalışma gücü kayıp oranı/engellilik oranı belirtilmeden "Sosyal Güvenlik Kurumunca belirlenecektir." ibaresi yazılır.

Maluliyet ve Çalışma gücü kaybı tespit işlemleri yönetmeliğine göre kronik pulmoner yetmezlikte ağır düzeyde çalışma gücü kaybına neden olan durumlar şu şekilde ifade edilmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik restriktif akciğer hastalıkları ve klinik olarak belgelenmiş solunum sistemini etkileyen diğer patolojilere bağlı olarak gaz değişiminde kronik kalıcı bozulma olan durumlar; tedaviye rağmen ağır dispnesi (mMRC3-4) olan olgularda uygun olarak yapılmış SFT'de FVC<%50 veya FEV1<%30 olması, DLCO (%)<45 olması, istirahat PO2 değerinin <55 mmHg olması veya istirahat PO2 değerinin 55-



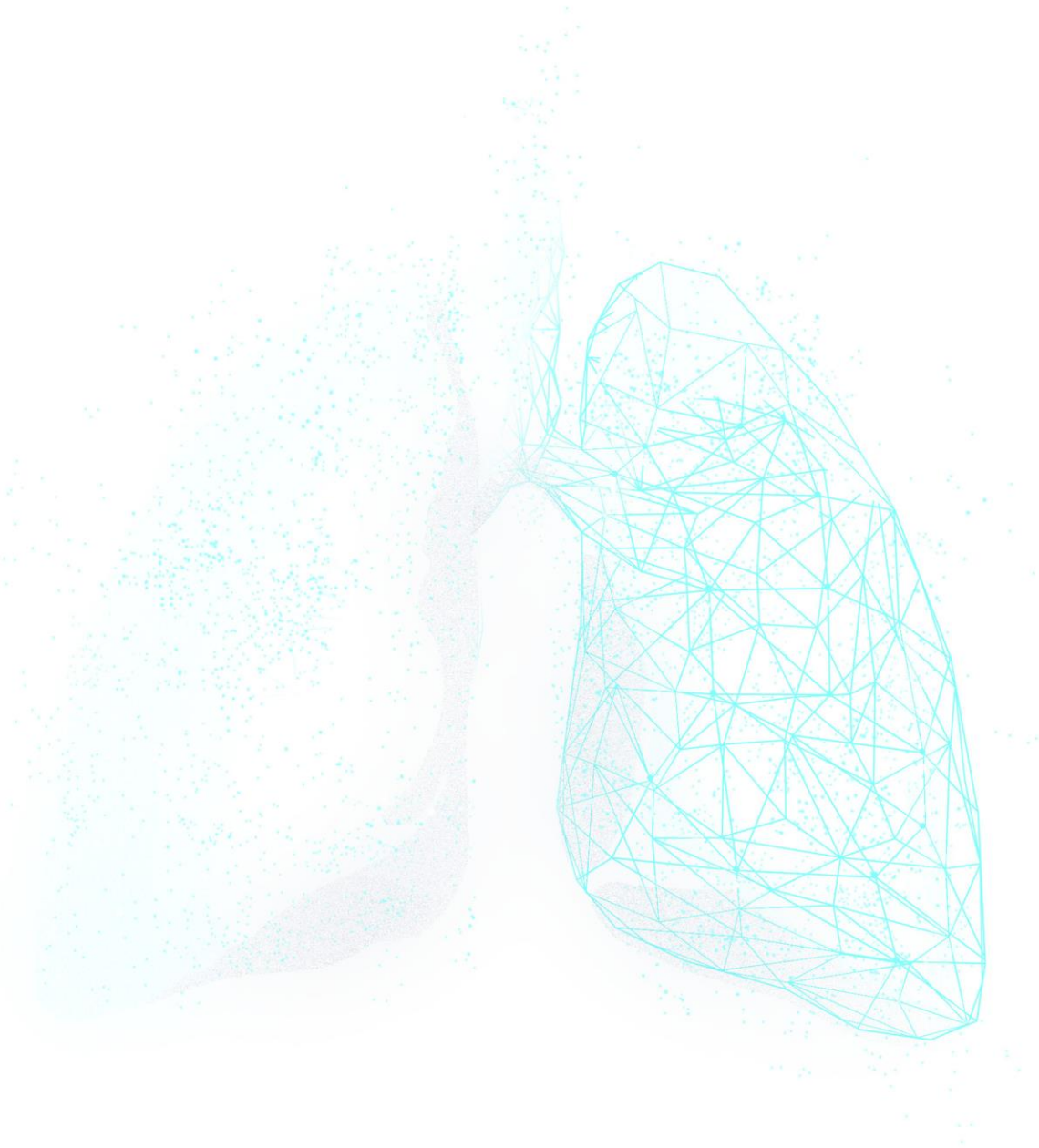
Türkiye  
Solunum  
Araştırmaları  
Derneği

44. ULUSLARARASI  
KATILIMLI  
YILLIK  
KONGRESİ

SOLUNUM  
2022  
HİBRİT

5-10 KASIM 2022  
Acapulco Resort, KKTC,  
ve SOLUNUM DİJİTAL  
[www.solunumdijital.com](http://www.solunumdijital.com)

60 mmHg arasında olduğu durumlarda birlikte pulmoner hipertansiyon veya kor pulmonale veya egzersizde artan ağır hipoksemi bulgularının olmasıdır.



**07 KASIM 2022****Sağlık Kurulundayım; Nasıl Karar Vermeliyim?**  
**Akciğer Kanseri**

Uzm. Dr. Merve ACUN PINAR  
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Uzmanı  
İş ve Meslek Hastalıkları Yandal Araştırma Görevlisi

**Akciğer Kanseri**

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde ilk sırada yer alan malignitedir. Dünya Sağlık Örgütü akciğer kanserinin 2012 yılında toplam 1,8 milyon yeni olgu ile tüm kanserlerin %12,9'unu meydana getirdiğini bildirmiştir. Akciğer kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık rastlanan kanser olma özelliği taşımaktadır (yıllık 1,2 milyon yeni olgu, tüm kanserler içinde %16,7). Kadınlarda beklenen insidans hızları genellikle daha düşüktür (yıllık 583,000 yeni olgu, tüm kanserler içinde %8,7).

Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasındadır.

Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın 2017 yılı verilerine göre akciğer kanseri ülkemizde;

- Tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir;
- Kadınlarda ise dördüncü sıklıktadır.

Tüm kanserlerin

- Erkeklerde %21,7'ini,
- Kadınlarda ise %6'sını oluşturmaktadır.

Akciğer kanserinin etyolojisinde sigara ve diğer tütün ürünleri, çevresel ve mesleki maruziyetler (Asbest, silika ve radon gazı gibi) ve genetik faktörler önemli rol oynamaktadır.

Akciğer kanseri göğüs hastalıkları pratiğinde tanı, evreleme, tedavi, palyasyon ve psikososyal yönleri ile göğüs hastalıkları uzmanlarını ve hastaları en çok zorlayan hastalıklar arasında yer almaktadır. Ancak hekimlerin görevleri arasında bunlara ek olarak sağlık kurulu değerlendirmeleri de yer alır.

**Sağlık Kurulu (1)**

“Sağlık Kurulu; birden fazla uzmanlık dalını ilgilendiren hastalık durumlarının tespitinde kurul, kurul başkanı ve aşağıdaki branşlardaki uzman hekimler olmak üzere en az yedi daimi üyeden oluşur:

- a) İç hastalıkları uzmanı.
- b) Göz hastalıkları uzmanı.



c) Kulak burun boğaz hastalıkları uzmanı.

ç) Genel cerrahi uzmanı.

d) Nöroloji uzmanı.

e) Ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı.

Değerlendirilecek hastalık, bu uzmanlık dallarının dışında ise ilgili dal uzmanının da kurulda bulunması şarttır. Kurulda bulunan hekimler birbirlerinin yerine karar veremezler.

Rapor vermeye yetkili sağlık kurum ve kuruluşlarında, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı bulunması halinde, bu uzmanın kurulda yer alması zorunludur. Bulunmaması durumunda varsa ortopedi ve travmatoloji uzmanı kurula katılır.

Tek bir uzmanlık dalını ilgilendiren hastalık durumlarının tespitinde kurul, ilgili uzmanlık dalından üç uzman hekimin katılımıyla oluşturulabilir.”

### **Akciğer Kanseri Olan Hastanın Sağlık Kurulunda Engellilik Değerlendirilmesi**

Engellilik değerlendirmesi; 2019 yılında yayımlanmış olan “Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik” esas alınarak yapılmaktadır. Akciğer kanseri, diğer maligniteler ile birlikte “Onkoloji” bölümü altında değerlendirilmektedir. Evrelerine göre malignitelerin engellik sağlık kurullarında değerlendirmesi ve oranları aşağıda belirtildiği gibidir (1):

#### ***“Evre I-II remisyonda (Remisyon sonrası 5. yıla kadar): %60***

*Tedaviye cevap veren klinik evreli (Evre I ve II) malign tümörü olan hastalarda primer tümörün sebep olduğu veya bu tümöre yönelik tedavi sonrasında gelişen doku veya fonksiyon kayıplarında engel oranı genel hükümler bölümünde belirtilen miktarlara net %20 ilavesi ile bulunur. Ancak bu gruptaki hastalar yılda en az bir kez metastaz ve nüks açısından değerlendirilerek klinik evre ve fonksiyon kaybı değişimi olup olmadığı tespit edilmelidir.*

#### ***Evre I-II remisyonda (Remisyon sonrası 5. yıldan sonra): %40***

#### ***Evre III-IV remisyonda: %40***

***İleri klinik evreli (Evre III ve IV) malign tümörü olan remisyona girmeyen veya tedavi sürecinde olan: %80***

*Nüks (rekürrens) veya metastaz yapmış malign tümörü olan ve tedavi yöntemleriyle şifa sağlanamayan hastalar ve bölgesel ileri evre (lokorejional) hastalığı olan ve tedavi yöntemleri ile şifa sağlanamayan hastalar bu grupta değerlendirilmelidir*

*Malign transformasyon gösteren benign tümörlerde primer tümörün sebep olduğu veya bu tümöre yönelik tedavi sonrasında gelişen doku veya fonksiyon kayıplarında Engel Oranı genel hükümler*

bölümünde belirtilen miktarlara net %20 ilavesi ile bulunur. Ancak bu gruptaki hastalar yılda en az bir kez metastaz ve nüks açısından değerlendirilerek klinik evre ve fonksiyon kaybı değişimi olup olmadığı tespit edilmelidir.

**İleri klinik evreli (Evre III ve IV) malign tümörü olan (Remisyon sonrası 5. yıldan sonra): %40**

Metastazektomi yapılmış ve uzun süreli hastalık bulgusu olmayan, örneğin karaciğer metastazektomi yapılmış kolon kanseri 5 yıldan uzun süre remisyonunda kalan hastalar bu grupta değerlendirilmelidir.”

**Olgu Örneği:**

64 yaşında, 1 yıl önce skuamöz hücreli akciğer karsinomu tanısı alan hasta engellilik değerlendirmesi yapılması açısından sağlık kuruluna başvurmuş. Evre 3B (T4 N2 M0), kemoterapi alan hastanın tedavi altında progresyonu mevcut. Hasta mevcut haliyle engellilik yönetmeliğine göre: **İleri klinik evreli (Evre III ve IV) malign tümörü olan remisyon girmeyen veya tedavi sürecinde olan** hasta grubundan değerlendirileceğinden %80 engellilik oranı verilmelidir.

**Akciğer Kanseri Olan Hastanın Sağlık Kurulunda Malüliyet Değerlendirilmesi**

Malüliyet değerlendirmesi, 2021 yılında yayımlanmış olan “Malüliyet ve Çalışma Gücü Kaybı Tespiti İşlemleri Yönetmeliği” esas alınarak yapılmalıdır (2).

- Hafif düzeyde çalışma gücü kaybı: Bu yönetmeliğe göre çalışma gücünün en az %40-49 arasında kaybedilmesini,
- Orta düzeyde çalışma gücü kaybı: Bu yönetmeliğe göre çalışma gücünün en az %50-59 arasında kaybedilmesini,
- Ağır düzeyde çalışma gücü kaybı: Bu yönetmeliğe göre çalışma gücünün en az %60'ının kaybedilmesini tanımlamaktadır.

Bu yönetmeliğe göre ağır düzeyde çalışma gücü kaybı olması, malüliyet olarak değerlendirilmektedir. Engellilik değerlendirilmesinde birden fazla hastalık durumu birlikte değerlendirilirken, malüliyet değerlendirilmesinde en ağır sekel bulgu dikkate alınarak değerlendirilir ve Balthazard formülü uygulanmaz. Ayrıca malüliyet değerlendirmesi kurum sevkine istinaden oluşturulan bir durum bildirir raporu olduğundan karar kısmına engel veya çalışma gücü kaybı oranı belirtilmeksizin “ Sosyal güvenlik kurumunca belirlenecektir” ibaresi yazılır.

Akciğer kanseri değerlendirmesi yönetmelikte: “Çalışma gücü kaybına neden olan onkolojik hastalıklar” bölümü altında, 10. Kısımda “Akciğer” başlığı altında değerlendirilmektedir. Yönetmelikte ilgili kısım aşağıda belirtildiği gibidir (2):

#### **“Ağır Düzeyde Çalışma Gücü Kaybına Neden Olan Durumlar**

Aşağıdaki Kriterlerden en az birinin sağlanması:

- a) Akciğerin küçük hücreli olmayan karsinomları (İnoperabl, anrezektabl, rekürens gösteren veya hiler nodlara veya daha uzağa metastazı bulunan)*
- b) Küçük hücreli karsinom: Toraksa sınırlı hastalıkta uygulanan tedavilere rağmen ilerleyen veya yaygın hastalık olması*
- c) Anrezektabl superior sulcus karsinomu (pancoast tümörleri dahil)”*

Aynı yönetmelikte ortak hükümler kısmında hekimlerin değerlendirmede yardım alabileceği ek kısımlar da yer almaktadır. Bunlar:

#### **“Ortak hükümler**

- d) Mevcut hastalık listelerinde tanımlanmayan ancak tedaviye rağmen çalışma olanağının bulunmadığı hastalıklar ağır düzeyde çalışma gücü kaybı olarak değerlendirilebilir.*
- e) Birden fazla hastalığın bir arada olduğu ve tedaviye rağmen çalışma olanağının bulunmadığı durumlar, ağır düzeyde çalışma gücü kaybı olarak değerlendirilebilir.*
- f) Bu hastalık listesine göre birden fazla hafif düzeyde çalışma gücü kaybına neden olan durumlar, orta düzeyde çalışma gücü kaybı olarak değerlendirilebilir”*

#### **Olgu Örneği:**

64 yaşında, 1 yıl önce skuamöz hücreli akciğer karsinomu tanısı alan hasta malüliyet değerlendirmesi yapılması açısından sağlık kuruluna başvurmuş. Evre 3B (T4 N2 M0), kemoterapi alan hastanın tedavi altında progresyonu mevcut. Hasta mevcut haliyle malüliyet yönetmeliğine göre: **Akciğerin küçük hücreli olmayan karsinomları (İnoperabl, anrezektabl, rekürens gösteren veya hiler nodlara veya daha uzağa metastazı bulunan)** hasta grubunda değerlendirildiğinden ağır düzeyde çalışma gücü kaybı olarak değerlendirilebilir.

#### **KAYNAKLAR**

- 1) Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik. (2019). T.C. Resmi Gazete, 30692, 20 Şubat 2019.
- 2) Malüliyet ve Çalışma Gücü Kaybı Tespiti İşlemleri Yönetmeliği. (2021). T.C. Resmi Gazete, 31612,28 Eylül 2021

**07 KASIM 2022****Hedef Yönelik Tedavilerde Pulmoner Toksikite****Dr Pınar Akın Kabalak****Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

Günümüzde klavuzlarda yer alan hedeflenebilir tedaviler için belirli mutasyon noktaları vardır. Bunlar; EGFR, VEGFR, PDGFR, FGFR, METex14, NTRK, KRASG12C, ROS, BRAFV600, EERBBH2/(HER2), RET bunlar arasında sayılırlar. Bu reseptörler ya küçük molekül kinaz inhibitörleri ya da monoklonal antikolar aracılığı ile bloke edilerek faaliyet gösterirler.

TKI ile pulmoner toksisite oranı %0.2-%10.9 arasındadır

**Neden pulmoner toksisite görüyoruz?**

Akciğerler hem hava yolu hem de sistemik dolaşımdan gelen kan akımı ile toksik madde maruziyetine uğrar. Kimyasal metabolizmasında görevli P450 enzim sistemi akciğerlerde karaciğere göre daha az konsantrasyonda bulunur. Sonuç; dolaşımdaki toksik maddeler daha yüksek konsantrasyona ulaşır tip 2 alveol hasarını indükler.

**Anti VEGF tedaviler**

Bu yolakta kullandığımız monoklonal antikor-bevacizumab iken küçük molekül TKI ilaçlar sunitinib ve sorafenibtir. Anjiyogenezis blokajı sonucu tümör boyutunda küçülme ve nekroz izlenir. Monoklonal ab ile pulmoner hemoraji %3

VEGF' e yönelik TKI ler ile kanama insidansı %16.7 (RR:2.0, (CI:1.14-3.49;p=0.015). Pulmoner hemoraji %1-2 düzeyindedir. Çalışmalarda hernekadar eş zamanlı antikoagülan alan hasta alımı sınırlı olsa da yine de kanama riskini arttırdığı düşünülmekte

Anti-VEGF tedavilerde 6 aydan uzun süren kullanımda kanama riski artar.

**EGFR hedefli tedavilerde pulmoner toksisite**

Genel sıklık %0.6-2.2 düzeyindedir. Pulmoner fibrozis; erlotinib ile 0.2 - 1.1%, gefitinib ile 0.38 - 2.0% oranında, imatinib ile nadir. Erkek cinsiyet, mevcut akciğer fibrozisi, sigara kullanımı risk faktörleri arasındadır

Nintedanib her ne kadar bir TKI olsa da fibroze karşı kullanılan bir ajandır. Bu ilaç FGFR, VEGFR, PDGFR'ne yönelik etki etmektedir. EGFR yolağındaki fark ise şöyle açıklanabilir; fibrotik dokuda tip 2 alveolde EGFR ve TGF- $\alpha$  yüksek oranda bulunur ve EGFR alveol rejenerasyonundan sorumludur. İnhibe edilmesi durumunda fibrozisten sorumlu olabilir

Yine EGFR-TKI leri P450 sistemi ile metabolize olmaktadır ve aktif toksik metabolitleri karaciğerden akciğere geçip akciğer epitel hasarını başlatır. Bu tedaviler alan hastalardaki kanser hücresinden daha çok KL-6 ve IL-6 salınımı izlenmiştir.

Gefitinib ile pulmoner toksisite erlotinibten daha fazla bildirilmiştir.

**Gefitinibe sekonder pulmoner toksisite**

Dünya genelinde IAH sıklığı %1. Radyoterapi, kemoterapi, erkek cinsiyet, sigara, düşük ECOG sık bilinen risk faktörleri. Japonlarda IAH gelişim oranı Avrupa'dan fazladır.

Ayrıcı tanı da lenfanjitik yayılımı (TBAB), pnömotoraks, enfeksiyon, RT pnömonisi, KKY akla gelmelidir. UIP varlığı ise bağımsız prognostik faktördür.

Toksistenin erken başlangıcı (2 hafta içinde) ve kötü performans durumu gefitinibe sekonder ölüm için risk faktördür.

1976 hasta ile yapılan bir çalışma sonuçlarına göre Gefitinib ilişkili IAH sıklığı %3.5 olarak bildirilmiştir. 9 (%13) hastada FOB; 6 sında akciğer biyopsisi uygulanmış ; Interstisyel inflamasyon ve fibrozis raporlanmıştır. 66 hastada (%94) kortikosteroid +antibiyotik kullanımı gerekmiş ve ilaç başlanması ile IAH gelişimi arasında ortalama 31 gün (18-50 gün) olarak hesaplanmıştır. Mortalite oranı %1.6. Risk

faktörleri ise erkek cinsiyet (OR: 3.1), sigara kullanımı (OR:4.79), eşlik eden interstisyel pnömoni (OR:2.89).

Sonuç olarak da hasta seçiminde bireysel risk-yarar oranı gözetilerek en az IAH gelişimi ve en yüksek tümör cevap oranını elde etmede önemli bir veri olarak yorumlanmıştır.

### **Erlotinib ilişkili pulmoner toksisite**

Erlotinib ilişkili IAH sıklığı < %1 (TRIBUTE study, Faz III, Randomize, plasebo kontrollü), 731 hastalık çift gör, plasebo kontrollü bir çalışmada %0.8 (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group). Gemstabin ile birlikte kullanımda toksisite artmaktadır. İlaç başlanmasından sonraki risk faktörleri gefitinib ile benzer. Otopsi çalışmasında alveolar hasar + hyalin membran formasyonu izlenmiştir.

### **Semptomlar ve radyoloji**

Yeni başlayan nefes darlığı, öksürük ve ateş – sıklıkla tedavinin ilk 2 ayı içinde (5 gün-9 ay, ortalama 47 gün)

Bilateral difüz - buzlu cam dansitesi en sık ( $\pm$ interstisyel septal kalınlaşma)

Diğer ilaç ilişkili IAH bulgularına da rastlanmaktadır (Akut interstisyel pnömoni, KOP, eozinofilik pnömoni)

Monoklonal ab ve TKI içeren 10 yıllık retrospektif analizde 644 hastanın 90'ında pulmoner komplikasyon, 15'inde ilaç ilişkili toksisite izlenmiştir. İlaç ilişkili toksisite sıklığı gefitinib>transtuzumab>erlotinib iken radyolojik olarak sıklık buzlu cam dansitesi>alveolar konsolidasyon>interlobuler septal belirginleşme şeklindedir. Bulgular daha çok periferik ve alt zon predominansı göstermektedir.

### **Radyoloji – Fleischner grup**

#### **Radyolojik görünümü tipi**

#### **Tomografi bulgusu**

#### **Non spesifik interstisyel pnömoni**

Periferik, alt zonda buzlu cam alanları, zamanla irregüler opasiteler, retikülasyon, traksiyon bronşektazisi

#### **Organize pnömoni**

Peribronkovasküler konsoliasyon

#### **Hipersensitivite pnömonisi**

Sentrilobüler nodüller, yamalı buzlu cam alanları, düşük atenüasyon alanları

#### **Pulmoner eozinofili**

Non-segmental konsolidasyon/ buzlu cam-4 haftada iyileşme

#### **Difüz alveolar hasar**

Yaygın buzlu cam+konsolidasyon+bronşektazi

### **OLGU ÖRNEĞİ**



### **Tanısal Yaklaşım**

- Klinik radyolojik şüphe (bilateral, non-segmental opasite)  
Gefitinibe sekonder pulmoner toksisite – 72 yaş kadın, ileri evre akciğer adenokarsinom
- Yeni başlayan pulmoner semptomlar
- EGFR TKI kesilir
- Detaylı ayırıcı tanı süreci (HRCT, SFT, FOB, Akciğer biyopsisi?)
- EGFR-TKI ilişkili IAH doğrulama

Bu şekilde tanısal yaklaşımın duyarlılığı %72-79, özgüllüğü %84-87 düzeyindedir.

### **Fleischner grubu önerileri – 2021**

**Tanıda akciğer biyopsisinin yeri** (Spesifik tanıya ulaştırmaz ama en önemlisi enfeksiyon ve malignite nüksü açısından bilgi verir, solunum fonksiyonları kötüleşmeden erken karar verilmeli)

- Risk-yarar analizi
- Beklenen sonuç
- Hasta ile ortak karar verme süreci

### **Şüpheli ilaca ara verme**

- Grade 2 ve üzeri semptomatik ise ayırıcı tanı süreci devam ederken ilaç kesilmeli
- Steroid vermeden ilaca ara verildiğinde klinik düzelme önemli bir tanısal ipucu

### **Hangi hastada ilaca ara vermeden yakın takip?**

- Grade 1 pnömonit, ilerleyici değil
- Sadece izole, şüpheli radyolojik bulgular
- Multidisipliner konseyde tartışarak karar verme

### **Steroid tedavisi ile iyileşmenin tanıya katkısı?**

- Tanıyı kesinleştirmez (diğer inflamatuvar süreçler olabilir)
- Semptomatik-progresif hastada başlanmalı
- Steroid ile iyileşme ileri invaziv girişimleri önler

### **Aynı ilaçla yeniden tedaviye başlamak**

- Ciddi toksisite ve rezidü radyolojik bulgular varsa önerilmez
- Hafif ve geçici bir klinik ve başka tedavi alternatifi olmayan olgularda göz önünde bulundurulabilir

**Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterlerine (CTCAE v5.0) göre İİP derecelendirmesi**

Grade 1 (hafif)	Yalnızda radyografik bulguları olan <b>asemptomatik hasta</b>
Grade 2 (orta)	Hastanın yaşam kalitesini kötüleştiren, günlük <b>enstrümental aktiviteleri</b> kısıtlayan hafif semptomlar
Grade 3 (şiddetli)	Radyografik bulguların şiddetine bakılmaksızın kişisel bakım ile ilişkili <b>günlük yaşam aktivitelerinde</b> kısıtlayan şiddetli semptomlar
Grade 4 (çok şiddetli)	<b>Yaşamı tehdit eden</b> hospitalizasyon ve MV desteği gerektiren solunumsal semptomlar
Grade 5	Ölümcül

1. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0

### Tedavi

Standart tedavi yoktur. Yaygın pulmoner inflamasyonu engellemede kortikosteroidler kullanılır. Hafif – orta şiddette olgularda 1mg/kg, ağır ya da hızlı progrese olanlarda ise 500mg – 1 gr/gün 3 gün süre ile araya girilir. Hastanın takibine göre haftalık 5-10 mg azaltılarak kesilir. Nintedanib ve Tocilizumab ile ilgili olgu bazında bildirimler vardır ancak klavuzlara henüz girmemiştir.

### Osimertinib ilişkili pulmoner toksisite

Osimertinib ilişkili pnömonitis sıklığı %3.01'dir. Durvalumab ile birlikte IAH sıklığı %35 yi bulabiliyor ve %8.7 oranında grade 3 düzeyinde seyretmekte (TATTON çalışması, sonlandırıldı) Geçici asemptomatik pulmoner opasite (yeni bir tanım): Osimertinib alırken ortaya çıkan, asemptomatik, ortalama 6 haftada gerileyen opasiteler.

### Osimertinib ilişkili pnömonitis- gerçek yaşam verisi-CHEST

Değişken	Hasta Sayısı=452
Yaş ortalaması	72
Kadın/erkek	304/148
Sigara içmemiş vs. içici-bırakmış	288/164
Adenokarsinom	444 (%98.2)
TNM IV	299 (%66)
TNM II-III	17 (%3.8)
Nüks olgular	136 (%30.1)
Akciğer parankim anomalisi	87 (%19.2)
İlaç ilişkili pnömonitis	80 (%17.7)

Organize pnömoni/ pulmoner eozinofili

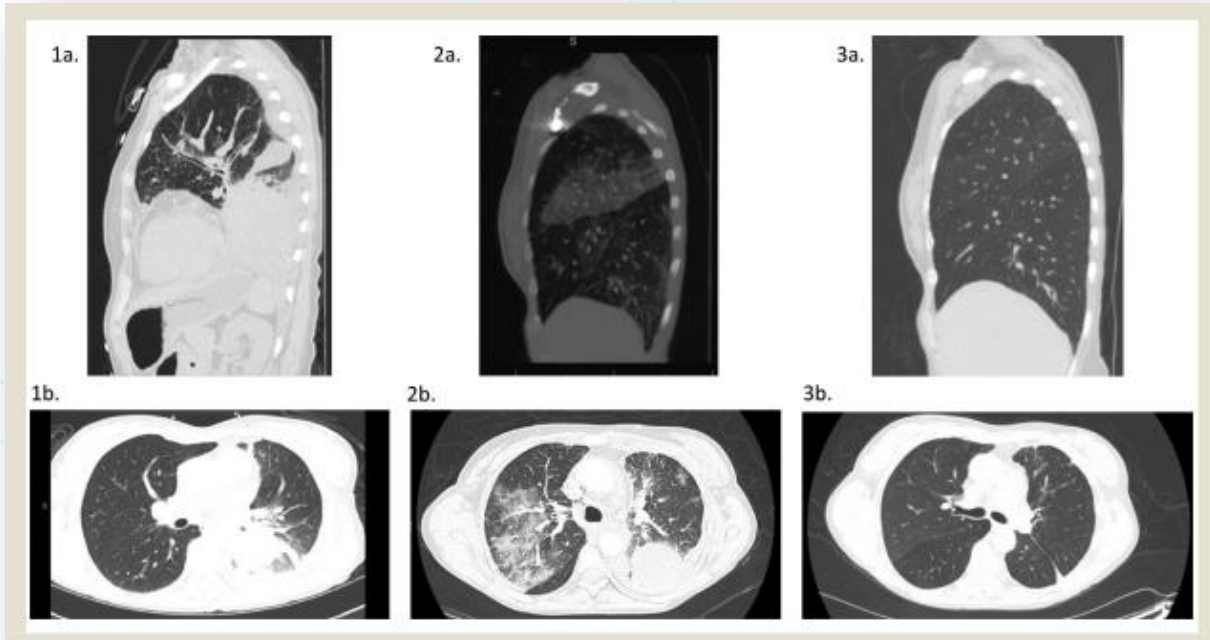
%38/%26

- Ortalama 11.9 haftada bulgu verme
- %46 hastada geçici opasiteler
- Sigara bağımsız risk (HR: 1.72; 95% CI, 1.01-2.89; P=0.046)
- Pnömonit varlığı düşük tedavi etkinliği
- Geçici opasite varlığında OS ve PFS daha yüksek

**Osimertinib ilişkili pulmoner eozinofili – Olgu**

64 yaş, kadın hasta, TNM-IV adenokarsinom, EGFR 19+, 1. aşama osimertinib.

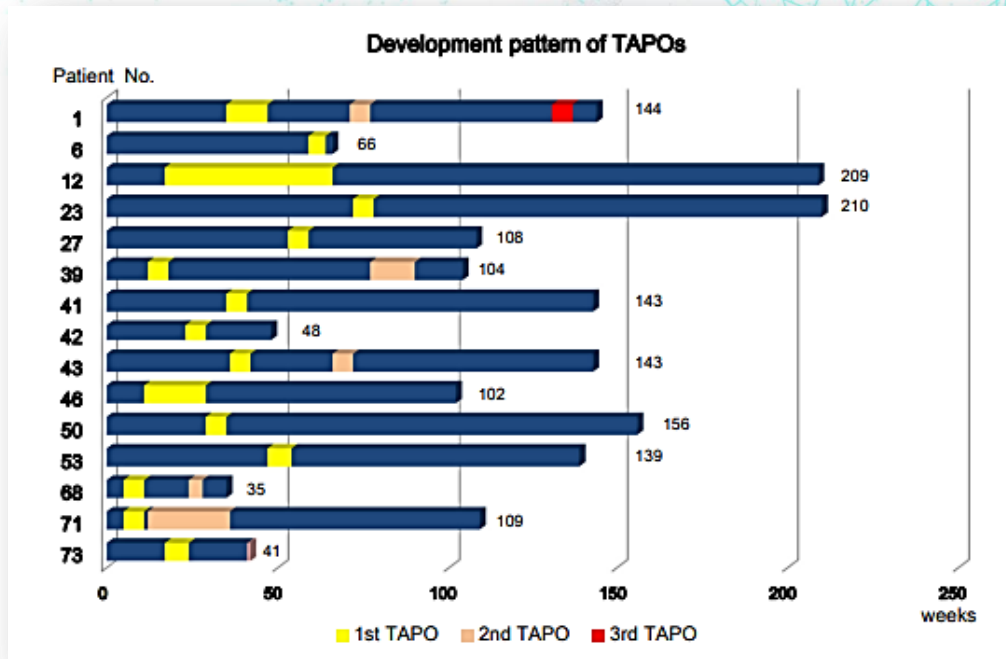
5 hafta sonra semptom başlangıcı ve BAL incelemesinde %79 eozinofili. Tedavide ilaç kesilmesi ve steroid ile yanıt.



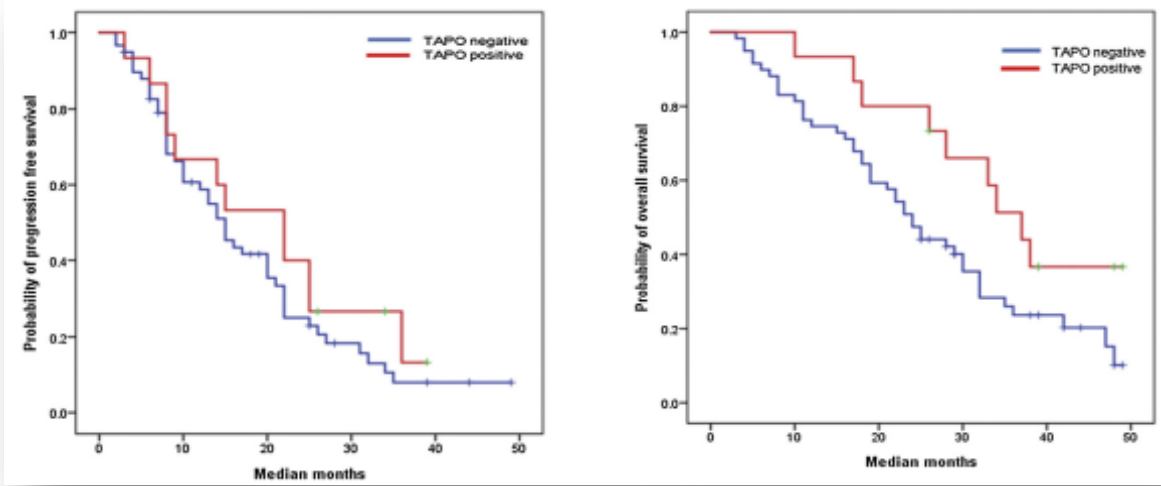


**Geçici asemptomatik pulmoner opasite (GAPO)**

<b>Değişken (Toplam 74 hasta)</b>	<b>Sıklık</b>
<b>GAPO gelişen hasta</b>	<b>15 (%20.2)</b>
<b>1. Aşama tedaviler</b>	<b>13</b>
<b>Gefitinib</b>	<b>1</b>
<b>Erlotinib</b>	<b>2</b>
<b>Diğer</b>	
<b>Ortaya çıkma zamanı (ort)</b>	<b>24. Hafta</b>
<b>Radyoloji</b>	<b>11 (%50)</b>
• <b>KOP</b>	<b>10 (%45.5)</b>
• <b>Basit Pulmoner Eozinofili</b>	<b>1 (%4.5)</b>
• <b>Nodüler</b>	<b>4 (%26.7)</b>
• <b>Mikst</b>	
<b>Radyolojik devamlılık (ort)</b>	<b>6 hafta</b>
<b>Semptomatik hasta sayısı</b>	<b>2 (kuru öksürük)</b>
<b>Yaklaşım</b>	<b>Osimertinib devam (Steroid yok)</b>



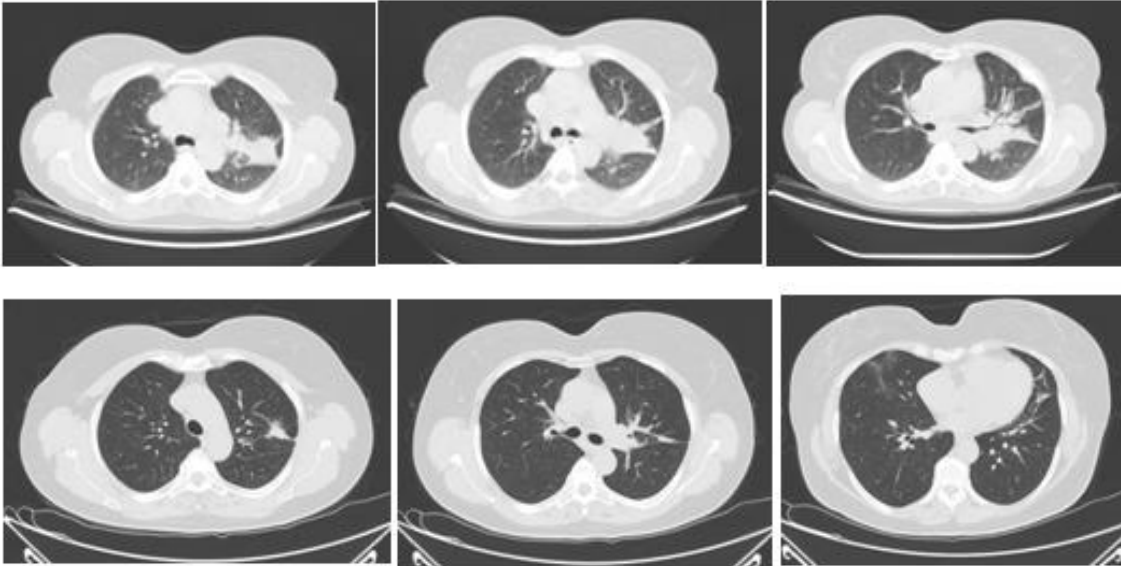
Hastaların bazılarında takipte birden fazla kere GAPO gelişimi izlenmiştir.



Yine GAPO gelişen olgularda ilginç bir bulgu olarak PFS ve OS daha iyi izlenmiştir.

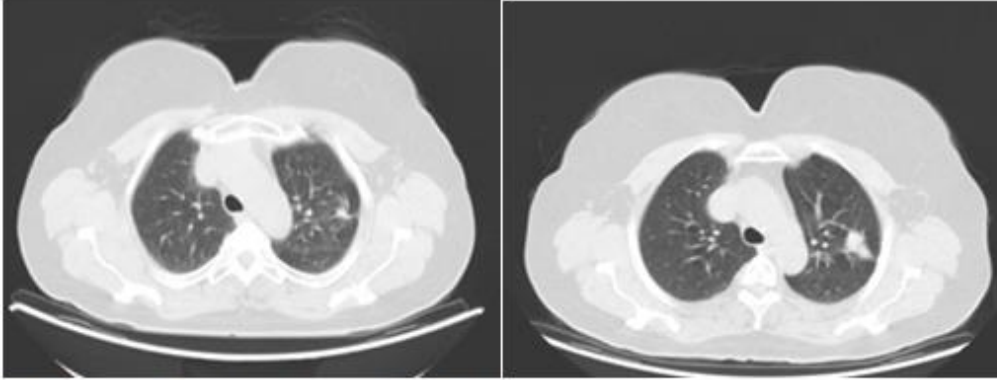
### OLGU

- 60 y kadın hasta, 33p/yıl sigara, 2,5 yıldır içmiyor
- Başvuru semptomu nefes darlığı
- Sol üst lob kitle lezyondan FOB bx: Adenokarsinom (EGFR Egzon 19 delesyon +)
- PET-BT: T2N3M1c (yaygın kemik ve bilateral surrenal metastaz)
- Beyin MRG: Sağ frontal lobta 6.3x7mm kontrastlanan lezyon (Nörolojik semptom olmayan ve lezyon çevresi ödem bulunmayan hasta RT uygulanmıyor)
- C7-T3 düzeyinde vertebralara palyatif RT
- 1.aşama afatinib tedavisi başlandı. Tedavinin 3. Ay kontrolünde primer lezyonda anlamlı yanıt



- 13. ayda sol surrealden progresyon (SBRT uygulandı)
- Likid biyopsi = EGFR T790M mutasyonu, Osimertinib başlandı

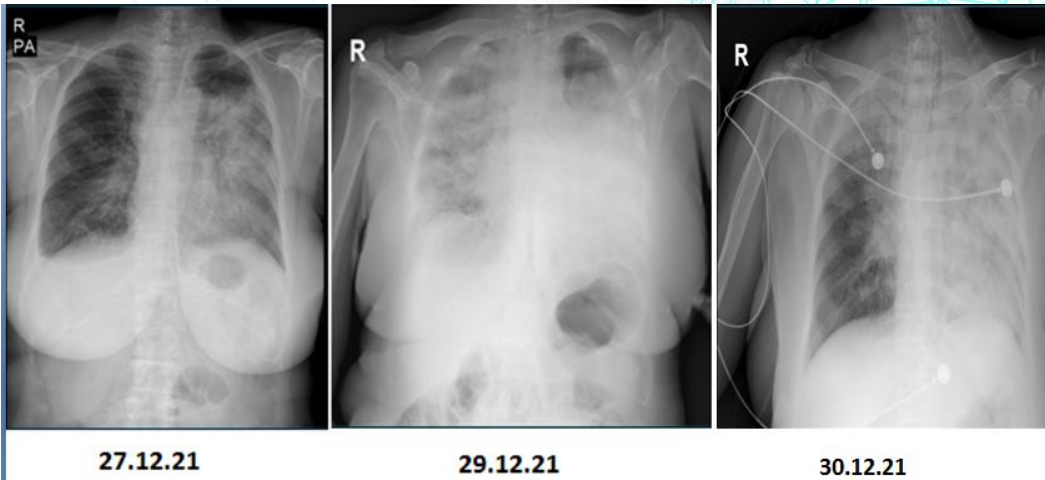
- Osimertinib tedavisinin 11. ayında kontrol PET-BT: Sol akciğer üst lob apikoposteriordaki lezyonda progresyon (SUVmax: 2.0'den 8.14'e yükseliyor) olması üzerine bu lezyona SBRT uygulandı ve Osimertinib devam edildi



Osimertinib tedavi öncesi PET-BT Osimertinib tedavisi 11.ay PET-BT

#### Osimertinib tedavisinin 14. ayında

- Nefes darlığı, Takipneik (SS: 25/dk)
- Spo2 : %88 (OH) - %95 (2lt/dk Nazal O2 ile)
- Oskültasyonda sol hemitoraksta yer yer raller
- CRP:69.57mg/L, Kreatin :1.27mg/dL
- COVID-19 PCR : negatif
- İmmün belirteçler negatif ve kültürlerde üreme yok
- Ancak takiplerde klinik kötüleşme ve non-spesifik antibiyoterapi başlanması
- Osimertinib kesilmesi
- 1mg/kg/gün Metilprednizolon IV
- Nazal O2 desteği
- Ardından YBÜ gerekliliği, 3 gün pulse steroid tedavisi ve entübasyon
- YBÜ nin 11. Gününde kısmi yanıt sonrası ekstübasyon ancak 24 saat içinde re-entübasyon ve septik şok nedeni ile ex.



#### ALK inhibitörleri ilişkili pulmoner toksisite

5353 hasta içeren derleme, görülme sıklığı %0.6-3.4 (ort %2.1), ensartinib en güvenli Brigatinib > Ceritinib > Lorlatinib > Krizotinib > Alektinib

Küçük serilerde 64 yaş üstü ve düşük kreatin klirensi risk olarak belirtilmiş Erken başlangıçlı toksisiteler daha ciddi ve fatal seyirli.

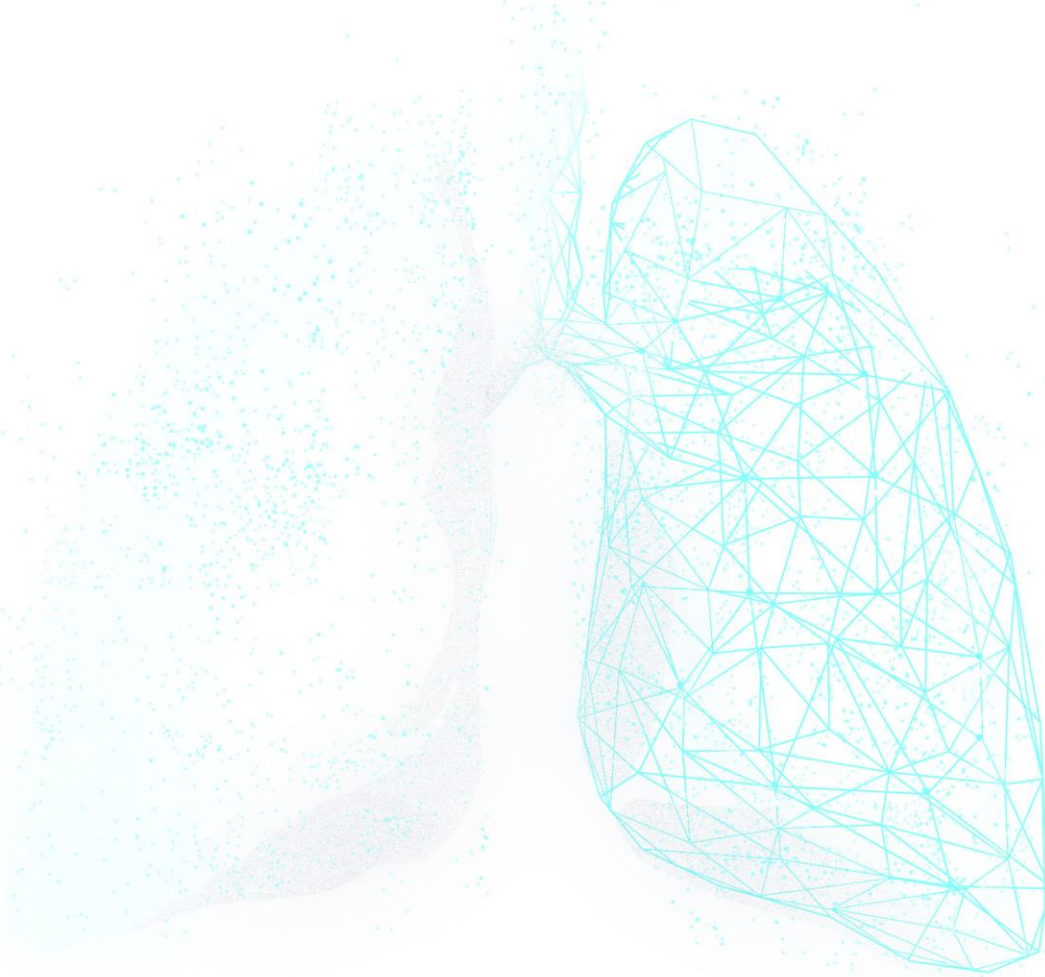
### **Hedefe yönelik tedaviler ve radyoterapi**

- Sinerjistik etki (C-MET ve EML4-ALK füzyon proteini radyorezistans nedeni)
- Oligoprogresyon durumunda güvenilir
- Kanıt düzeyi düşük olsa da ORR ve sağkalımda artış
- Tüm beyin ışınlama süresince ara verilmeli; nörotoksisite, metastazda nekroz, inme, nörokognitif bozukluk riski

### **YARARLANILAN KAYNAKLAR**

- Du, Z., Lovly, C.M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. Mol Cancer 17, 58 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>
- Lee MY, et al. Pulmonary toxicities of molecular targeted antineoplastic agents: a single-center 10-year experience. Korean J Intern Med. 2021 May;36(3):689-698
- Sakao et al. Molecular mechanisms of lung specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (Review). ONCOLOGY LETTERS 4: 865-867, 2012
- Je Y, et al. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):967-74.
- Richeldi et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2011; 365:1079-1087
- Baughman RP, et al. Overexpression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor-receptor in idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999 Mar;16(1):57-61.
- Hong et al. Pulmonary Toxicities of Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. (Medicine 95(9):e3008)
- Camus P, et al. Interstitial lung disease associated with drug therapy. Br J Cancer. 2004 Aug;91 Suppl 2(Suppl 2):S18-23..
- Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. J Clin Oncol. 2006;24:2549-2556.
- Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. Oncologist. 2005;10:461-466.
- Peerzada et al. Pulmonary Toxicities of Tyrosine Kinase Inhibitors. Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 9, Issue 11 November 2011
- Lee et al. Pulmonary toxicities of molecular targeted antineoplastic agents: a single-center 10-year Experience. Korean J Intern Med 2021;36:689-698
- Johkoh et al. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper from the Fleischner Society. Radiology 2021; 298:550-566
- Ohmori et al. Molecular and Clinical Features of EGFR-TKI-Associated Lung Injury. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 792

- Sato et al. Drug-Related Pneumonitis Induced by Osimertinib as First-Line Treatment for Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer A Real-World Setting. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.05.035>
- Patel KG et al. A Case of Osimertinib-Induced Eosinophilic Pneumonia. Clin Lung Cancer. 2022 Aug 7:S1525-7304(22)00167-X.
- Lee H, et al.. Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities During Osimertinib Treatment and its Clinical Implication. J Thorac Oncol. 2018 Aug;13(8):1106-1112.
- Tao et al. Toxicity profile of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors for patients with non small cell lung cancer: A systematic review and meta analysis. Investigational New Drugs (2022) 40:831–840
- Koshikawa K et al. Clinical characteristics and risk factors of drug-induced lung injury by ALK tyrosine kinase inhibitors: A single center retrospective analysis. Thoracic Cancer 11 (2020) 1495–1502
- Wrona A. et al. Combining radiotherapy with targeted therapies in non-small cell lung cancer: focus on anti-EGFR, anti-ALK and anti-angiogenic agents. Transl Lung Cancer Res 2021;10(4):2032-2047



## **07 KASIM 2022**

### **Malın Havayolu Obstrüksiyonunda Endobronşiyal**

### **Tedavi Yöntemleri ve Zamanlama; Nasıl Olmalı?**

### **Doç.Dr. Ayperi Öztürk**

### **SBÜ Atatürk Sanatoryum EAH, Girişimsel Pulmonoloji Kliniği**

Malın hava yolu darlığı, trakea ve ana bronşlar ile intermediyer bronşta malınitelere bağı hava akımı kısıtlılığı ile tanımlanır. Trakea ve havayoluna komşu organların (troid, özefagus, lenf nodları, vasküler yapılar ) malınitelerinin direk invazyonu ya da primer trakea, akciğer karsinomu ile diğer uzak solid organ metastazları (meme, böbrek, kolon, deri v.b) sonucu santral malın havayolu darlığı oluşmaktadır. Akciğer kanserinde %20-30 oranında görülmektedir.

Santral malın havayolu darlığı sınıflamasında, histolojik bulgulara, patolojik mekanizmalara, dinamiklere, hava yolu daralmasının fonksiyonel bozukluğunun ciddiyetine ve hava yolu anormalliklerinin yaygınlığına dayanan bir sınıflandırma sistemi çok önemlidir (şekil 1). İlk kez 1984 yılında Cotton tarafından laringotrakeal stenoz ile ilgili olarak stenozun kesit alanına dayalı bir sınıflama yapılmıştır. Yıllar içinde farklı bilim adamları tarafından bu sınıflamaya çeşitli eklemeler yapılmış, 1994 yılında Myer tarafından günümüzde de halen geçerli olan darlık şiddeti sınıflaması oluşturulmuştur. Myer-Cotton sınıflaması olarak adlandırılan bu sınıflamaya göre santral havayolu darlıkları; 0-%50:Grade1, %51-70:Grade 2, %71-99:Grade 3 ve %100: Grade 4 olarak sınıflandırılır. 2007 yılında Freitag darlık şekillerine göre bir sınıflama yapılmış (şekil 2) ancak darlık şiddetini içermediği için optimal bir sınıflama olarak kabul görmediği; 2010 yılında da Colt ve Murgu tarafından oluşturulan sınıflamada ise (şekil 3) darlık şiddetinin yer almasına rağmen ideal sınıflama için yeterli kriterleri taşımadığı göze çarpmaktadır. Dolayısıyla hala tüm bunları (şekil 1) kapsayan güncel bir sınıflama sistemi bulunmamaktadır. Günümüzde daha çok anatomik olarak basitçe sınıflandırma; ekstinsik/ekstraluminal (dış bası ), endobronşiyal ve miks (endobronşiyal+ekstinsik )darlık şeklinde (şekil 4) olup darlık şiddeti Myer-Cotton ' a göre yapılmaktadır.

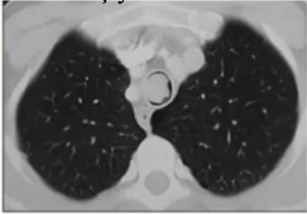
Santral malın havayolu darlığı semptomları genellikle üst hava yolu darlığı semptomları olup dispne, stridor ve wheezingdir. Bununla birlikte mukozal irritasyona sekonder öksürük ve hemoptizi ile komşu yapıların invazyonu sonucu disfaji ve reküren sinir paralizisine sekonder ses kısıklığı da görülebilmektedir. Ayrıca hastaların bir bölümü semptomların ortak olması nedeniyle KOAH, astım ya da pnömoni gibi tanılar ile tedavi almakta tedaviden fayda görülmemesi ya da semptomların ilerlemesi nedeniyle araştırıldığında santral malın havayolu darlığı saptanabilmektedir.

Santral malın havayolu darlığı tanısı; eğer hastanın semptomları çok belirgin yani hayatı tehdit eden bir durum söz konusu ise havayolu güvenliği ön planda olduğu için direk rijid bronkoskopiyle; eğer hastanın dispnesi var ancak hayatı tehdit etmiyorsa yani subakut bir durum söz konusu ise radyoloji (direk akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografi-tercihen üç boyutlu ya da MR) ve solunum fonksiyon testleri (akım-volüm eğrisi obstrüksiyonun yeri ile ilgili bilgi verebilir) ile konulmaktadır. Hasta klinik ve radyolojik incelemeler ile değerlendirilerek endobronşiyal işlem planlanmaktadır.

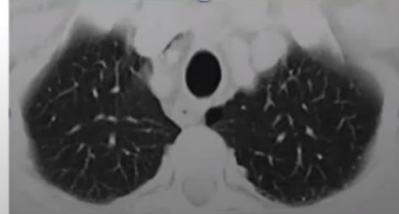
Santral malın havayolu darlığı tedavisi için farklı endobronşiyal tedaviler sözkonusudur (resim 1). Endobronşiyal tedaviler sıcak ve soğuk yöntemler olarak sınıflanabileceği gibi hızlı ve geç etkili yöntemler olarak da sınıflanabilmektedir. Hangi hastaya hangi endobronşiyal tedavinin uygulanacağı obstrüksiyonun türü, yerleşim yeri, uygulanan kliniğin teknik donanımı ve uygulayacak kişinin deneyimine göre karar verilmelidir. Endobronşiyal yöntemlerin teknik başarı oranları birbirine yakın olup %83-97 arasında değişmektedir. Teknikler arasında fiyat ve etki süresi açısından bazı avantaj ve dezavantajlar mevcuttur (tablo 1). Endobronşiyal darlıklar için sıklıkla hızlı etkili yöntemlerden lazer, argon plazma koagülasyon (APC), elektrokoter, mekanik tümör rezeksiyonu (MTR), mikrodebrider ya da geç etkili yöntemlerden kriyorekanalizasyon, brakiterapi ya da fotodinamik tedavi; dış basılar için dilatasyon ve /veya stent yerleştirilmesi; miks darlıklar için ise endoluminal kısım için endobronşiyal

tekniklerden herhangi biri kullanılır yeterli havayolu açıklığı sağlanamaz ise stent yerleştirilmesi uygulanır. Stent, endobronşiyal tümör temizliğinin yetersizliği, tedaviye rağmen relaps ya da lokal relapsın yüksek ihtimal olduğunda; bronş, özafagus veya baş-boyun tm nedeniyle dıştan bası; mediastinal lenf bezlerinden dolayı dıştan bası durumlarında destek etkisi nedeniyle trakeo-özefagiyal fistüllerde (TÖF) ve bronş lümenine tümör gelişimini engellemek için bariyer etkisinde dolayı yerleştirilir. Farklı boyutlarda ve farklı maddelerden yapılmış stentler mevcuttur. Silikon, metal ya da hibrit stentler mevcuttur ancak bu stentlerin de avantajları ve dezavantajları vardır. Silikon stentler, ucuz, kolay çıkarılabilir, hem malign hem benign lezyonlarda kullanılabilir olması ile avantajlı iken genel anestezi altında rijid bronkoskopiyle yerleştirilebilir olması, zor yerleştirilmesi, mukosiyer klirens bozulması ile sık mukostaz gelişimi, azalmış içi çapı nedeni ile dezavantajlara sahiptir. Metal stentler ise lokal anestezi altında fleksibl bronkoskopiyle kolay yerleştirilmesi, mukosiyer fonksiyonun korunması, iç/dış çap oranının iyi olması ile avantajlı iken pahalı olması, kaldığı yerde stabil olması-kalıcı olması, kapsız metal stentlerde stent içine invazyon olması ile de dezavantajlıdır. Optimal bir stentin ucuz, yerleştirilmesi ve çıkarması kolay, komplikasyonu az olan yada hiç olmayan, biyolojik olarak uyumlu, havayoluna yüksek basınç uygulamayan, değişik anatomik durumlarda bile kullanabilen, çeşitli boyutlarda ve kolay ulaşılabilen stent olması gerekir ki henüz günümüzde bu özelliklere sahip stent yoktur. Dolayısıyla stent yerleştirme, hastanın durumunun aciliyetine, hastalığının prognozuna, yaşam kalitesine, tedavi riskine ve maliyet etkinliğiyle beraber alternatif tedavi yöntemleri de gözönünde bulundurularak karar verilmesi gerekir. Stentlerin en sık komplikasyonları; mukus retansiyonu (%36-39), granülasyon dokusu, migrasyon, daha az sıklıkta stent fraktürü (metal stentler için ), hemoptizi, ağız kokusu, komşu damar ve özefagus erozyonudur.

Endobronşiyal tedavi öncesi

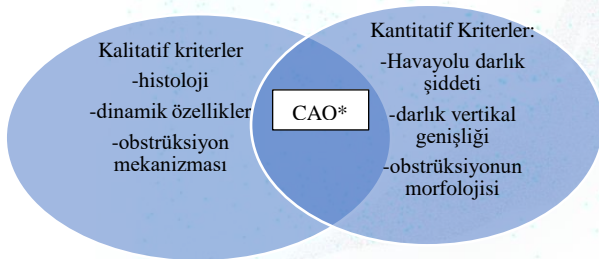


Endobronşiyal tedavi sonrası



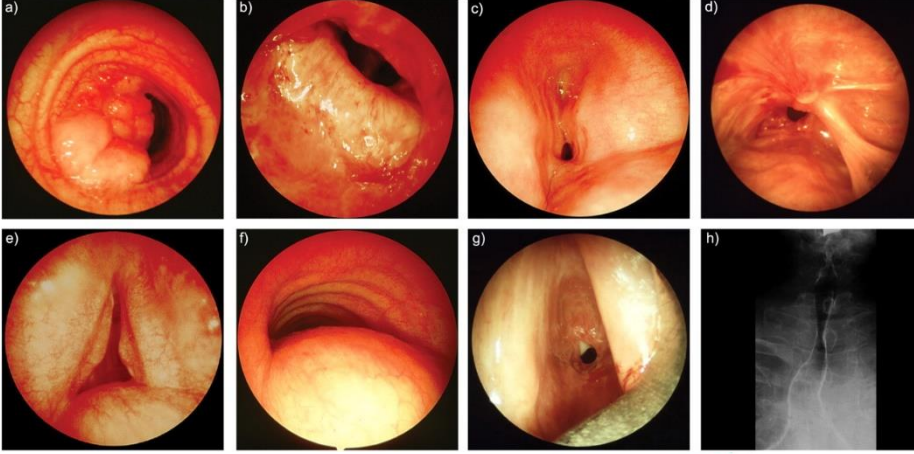
Resim 1. Argon plazma koagülasyonu sonrası mekanik tümör rezeksiyonu uygulanan bir trakeal darlık

Şekil 1



\*: Santral malign havayolu darlığı

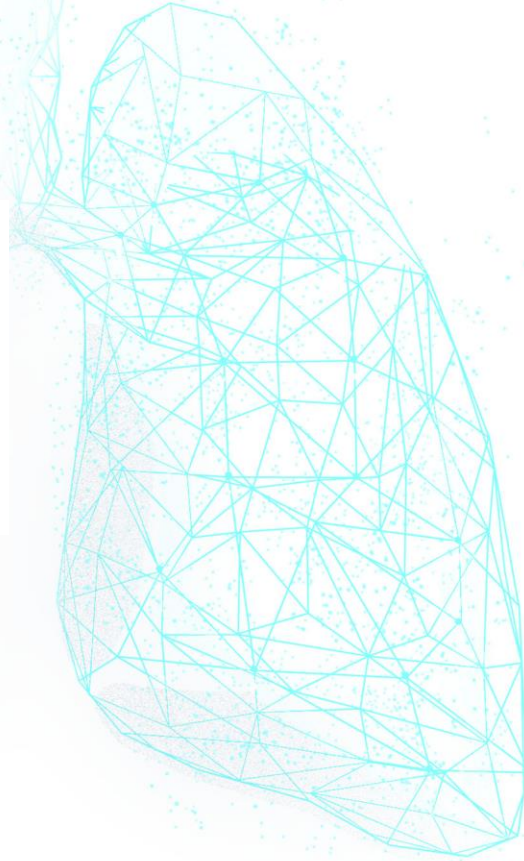
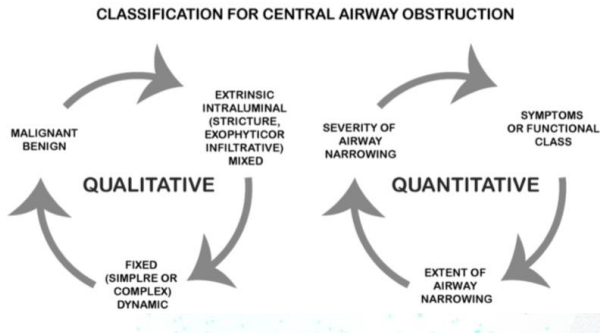
Şekil 2



L. Freitag et al. Eur Respir J 2007;30:7-12

a) Intraluminal tümör ya da granülasyon b) distorsiyon c) dış bası; d) skar fibrozisi; e) üçgen trakea-kılıç kını; f) hareketli ; g) web-like stenoz h) kum saati darlık

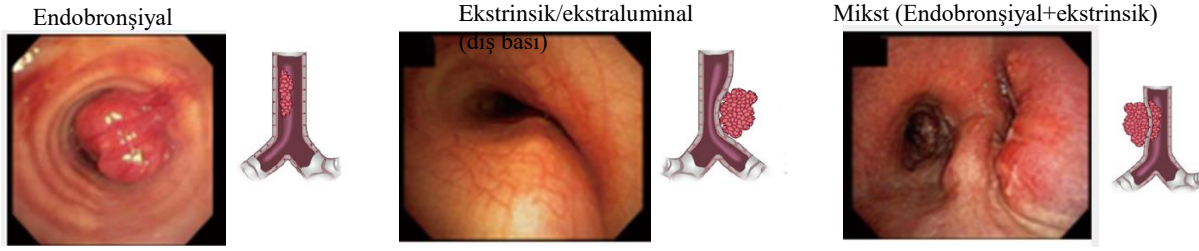
Şekil 3





Yöntem	Etki	Avantaj	Dezavantaj	Komplikasyon	Hava yolu açıklığı sağlama başarısı	Semptom palyasyonu sağlama başarısı
Lazer	Koagülasyon ve vaporizasyon	Mükemmel debulking	Pahalı	Masif hemoraji %1 Pnömotoraks %0.4 Pnömomediastinum %0.2 Hava yolunda yanık	%83-93	%63-94
Elektrokoter	Lazerden daha yüzeysel koagülasyon	Güvenli, ucuz, farklı problemleri mevcut	Dokuya temas nedeniyle sık prob ucu temizliği	Hemoraji %1.8 Hava yolunda yanık, Hava yolu perforasyonu, Pnömotoraks	%88-89	%70-97
Argon Plazma Koagülasyon	Yüzeysel doku koagülasyonu	Derin dokular üzerine istenmeyen etkisi yok	Yüzeysel etki nedeniyle zayıf debulking	Hava yolunda yanık Hava yolu perforasyonu %1.4, Pnömotoraks, Gaz embolisi	%91	%100 (hemoptizi durdurmada) <sup>(c)</sup>
Kriyoterapi	Geç etkili (1-2 hafta) Doku harabiyeti	Güvenli, ucuz, öğrenilmesi kolay	Geç etki nedeniyle hızlı hava yolu açıklığı sağlayamaz. Temizlik bronkoskopisine ihtiyaç var	Pnömotoraks, Enfeksiyon Hemoraji	%77-79	%70-93
Brakiterapi	Geç etkili, derin doku harabiyeti	Uzun süre etkili, RT ile sinerjik etkili	Yüksek komplikasyon oranı, özellikle hemoraji	Radyasyon bronşiti Hava yolu stenozu Masif hemoraji Bronşiyal nekroz Hava yolu fistülü	%78-85	%60-90
Fotodinamik terapi	Geç etkili (24-48 saat) Doku harabiyeti	Uzun süre etkili	Pahalı, temizlik bronkoskopisine ihtiyaç var. Deride güneş ışığına karşı 6 hafta süreyle duyarlılık	Masif Hemoptizi, Bronkoplevral fistül Subepitelial fibrozis	%46-67	%100
Dilatasyon	Çabuk etki	Ucuz	Düşük başarı Kısa etki süresi	Perforasyon	%46	-
Mekanik Tümör Rezeksiyonu	Çabuk etki	En hızlı yöntem, ek cihaz gerektirmez	Yüksek hemoraji riski (%5-26)	Hemoraji ,Pnömotoraks	%83-90	-
Kriyoelektroksiyon	Çabuk etki	Güvenli, ucuz, öğrenilmesi kolay	Yüksek hemoraji riski (%12-25)	Pnömotoraks, Enfeksiyon Hemoraji	%73-91	-
Mikrodebrider	Çabuk etki	Pahalı	Yüksek hemoraji riski (%0-35)	Pnömotoraks, Hemoraji Enfeksiyon	%98-100	%100
Stent	Çabuk etki	Dış baskı darlıklarında tek etkili yöntem	Komplikasyonları yüksek	Kayma, mukostazis granülasyon	%82-97	%82-97

Şekil 4



Colt HG, Murgu SD. Clin Chest Med. 2010;31(1):29-37

Tablo 1

Başarılı bir endobronşiyal işlem için bazı ön şartlar sözkonusudur:

- Proksimal obst (trakea, her iki ana bronş)
- Lokalize hastalık olması
- Distalde fonksiyonel bronş ve akciğer parankimi
- Fonksiyonel pulmoner arter olması
- Klinik faydadan yararlanacak performans durumunun olması

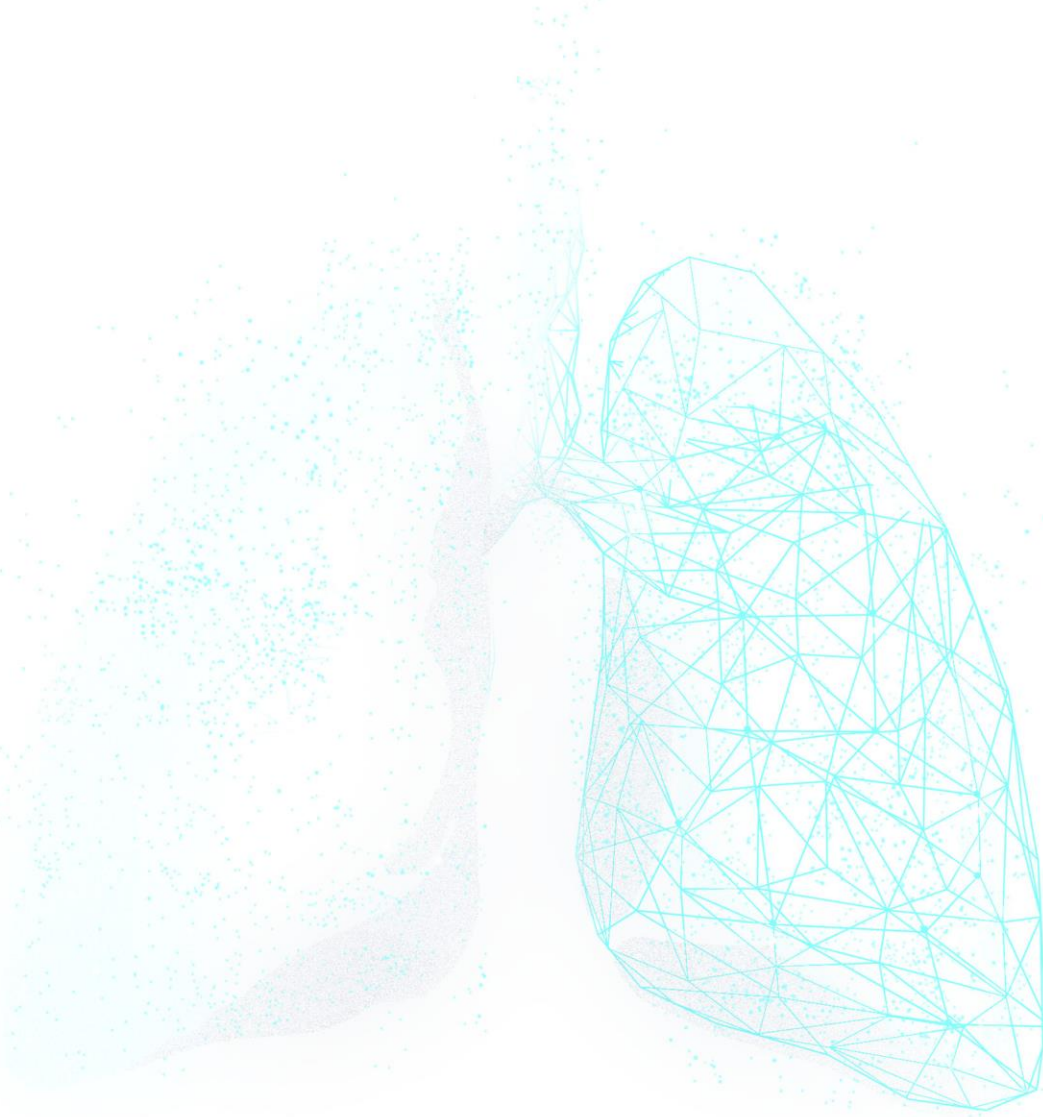
Endobronşiyal tedavilerin başarı oranları ve yaşam kalitesi/dispne üzerine etkilerini araştıran en kapsamlı çalışma, 2015 yılında 15 merkezde yapılan 947 hasta ve 1115 işlemin dahil edildiği çalışmadır. Bu çalışmada primer sonlanım teknik başarı iken sekonder sonlanım dispne ölçümü ve yaşam kalitesidir. Buna göre teknik başarı %93 iken dispnede iyileşme %48, yaşam kalitesinde iyileşme ise %42 olarak bulunmuştur. Teknik başarıyı lezyonun pür endobronşiyal olması ve stent yerleştirme olumlu etkilerken, ASA 3, renal yetmezlik, primer Akciğer CA, sol ana bronş tutulumu ve TÖF varlığı olumsuz etkenler olarak saptanmıştır. Borg skalası yüksek olan ve sigara içmemiş kişilerde dispnede iyileşme yüksek oranda iken sigara içen, lobar obstrüksiyonu olan ve multipl malignitesi olanlarda dispnede iyileşme düşük saptanmıştır. Yaşam kalitesi dispnesi fazla olanlarda daha yüksek oranda artarken lobar obstrüksiyonu olanlarda yaşam kalitesinde anlamlı değişim gözlenmiştir. 2016 yılında Strakos et al, tarafından 34 hasta ile prospektif olarak yapılan bir çalışmada endobronşiyal tedavileri yaşam kalitesinde ve dispnede iyileşmeyle birlikte sağkalımı arttırdığı saptanmıştır. 2021 yılında yapılan 100 hastayı içeren bir başka çalışmada da yaş ve ECOG dan bağımsız olarak işlemdeki teknik başarı, kansere özgü tedavi almış olmak ve endoluminal obstrüksiyon olmasının sağkalımda olumlu etki ettiği saptanmış; aynı çalışmada teknik başarıyı ise toraks BT 'de distalde açık havayolunun bulunmasının arttırdığı tespit edilmiştir.

Endobronşiyal tedavinin kime uygulanacağını belirlemek için; hastaları klinik- radyolojik ve yapılabiliyorsa bronkoskopik olarak değerlendirmek en doğru yöntemdir. Klinikte hastada gelişen dispnenin süresi önemlidir: Akut dispne, ani gelişen proksimal havayolu işaret ederken progresiv dispne distalden proksimale ilerleyen havayolu obstrüksiyonunu eforla artan dispne ise pulmoner arteri invaze eden ya da daraltan progresiv obstrüksiyonu işaret edebilir. Radyolojik olarak ise çekilen toraks BT'de atelektazi olmaması ya da yeni gelişen atelektazi varlığı başarılı işlem olabileceğini işaret ederken pulmoner arter invazyonu, vasküler yapıların görüntülenmesi, lenfanjitik tutulum ya da bronkogram varlığı işlem başarısı için önemli olmaktadır.

Bronkoskopik değerlendirmede tümör lokalizasyonu (Trakea, her iki ana bronş proksimali iyi prognoz iken lobar obst da sadece kanama kontrolü ya da drenaj için işlem önerilmekte), tümör yanından havayolu açıklığının varlığı ve tümör derinliği ve yaygınlığı (>3 cm geniş tabanlı olması geniş mukozal infiltrasyon olması işlem başarısını olumsuz etkilemekte) öne çıkmaktadır.

Endobronşiyal işlemler bağlı mortalite oranları düşük olup %0-1.9 oranında bildirilmiştir. İşlemle ilişkili komplikasyon oranları ise ortalama %3.9 olup (%0- 18) en sık komplikasyon hemorajidir. Uzun dönemdem ise sıklıkla stentle ilişkili komplikasyonlar (%10-60) bildirilmiştir. Endobronşiyal işlem komplikasyonunu arttıran faktörler olarak ise ASA>3, tekrarlayan işlemler ve genel anestezi yerine orta düzeyde sedasyon/derin sedasyon tercih edilmesi olarak saptanmıştır.

Endobronşiyal tedaviler santral malign hava yolu darlığı olan hastalarda yaşam kalitesi ve sağ kalıma etki edebilen güvenli-etkin bir tedavi yöntemidir ve multimodal tedavi yönetimi içinde yer almalıdır.



**07 KASIM 2022**

**SAĞLIK KURULUNDAYIM; NASIL KARAR VERMELİYİM? Spirometriye Uyumsuz Hastada**

**Gülden Sarı**

S.B.Ü Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Meslek Hastalıkları Kliniği

### **Konuşma Özeti:**

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre sağlık, sadece hastalık halinin olmaması değil; kişinin ruhen, bedenen ve sosyal yönden tam bir iyilik hali içinde olması olarak tanımlanmaktadır. Sağlık, kişinin çevreye adaptasyon kapasitesine bağlı, dinamik bir süreçtir. Sağlıklı olmak demek hastalık ve engelliliklerine rağmen kişinin entelektüel ve sosyal aktivitesini sürdürebilmesi demektir. Ancak hastalıklardan her koşulda korunulamadığı gibi, her zaman tam iyileşme de mümkün değildir. Bu nedenle hastalıklar kişilerin günlük çalışma kapasitesinde ve sosyal aktivitelerinde kısıtlanmaya neden olabilirler. Kişinin yaşam koşullarında kısıtlanmaya neden olan durumlar için Sağlık Kurullarında hekimden bu kısıtlılıkların düzeyinin belirlenmesi istenebilir. Hasta veya kurumun talebi ne olursa olsun hekime düşen tamamen bilimsel ve etik kurallar çerçevesinde objektif değerlendirme yaparak, eksiksiz bir sağlık kurulu raporu (SKR) oluşturmaktır. Bu nedenle de öncelikle temel kavramlar iyi bilinmelidir.

Sağlık kurullarına hastalar genellikle temel olarak malüliyet ve engellilik değerlendirmesi talebiyle başvururlar. **Malüliyet değerlendirmesi;** çalışma hayatına girdikten sonra herhangi bir hastalık ve kaza sonucunda çalışamayacak duruma geldiği, geçirdiği iş kazası veya tutulduğu meslek hastalığı nedeni ile malul olduğu iddiasında bulunan kişinin yapılan değerlendirmesini içerir. **Engellilik değerlendirmesi** ise, bireyin doku, organ ve/veya fonksiyon ve psikiyatri tanısı ve buna bağlı muhakeme yeteneği kaybından kaynaklı engelliliğini uluslararası yöntemleri temel alarak belirleyen derecelendirmeler, sınıflandırmalar ve tanılamaları içeren değerlendirmeyi kapsamaktadır.

Malüliyet değerlendirmesi, Malüliyet ve Çalışma Gücü Kaybı Tespit İşlemleri Yönetmeliği' inde (R.G. 28.9.2021) belirtilen hususlar dikkate alınarak yapılır. Buna göre çalışma gücünü ağır düzeyde veya iş kazası veya meslekte kazanma gücünün en az % 60'ını kaybeden sigortalının malüliyet maaşını hak edip-etmediği Sosyal Güvenlik Kurumuna bağlı Kurum Sağlık Kurullarınca değerlendirilir. Engellilik değerlendirmesi ise, Erişkinler için Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik (R.G. 20.02.2019) uyarınca yapılır. Fiziksel, zihinsel, ruhsal ve duygusal yetilerinde çeşitli düzeylerde kayıplarından dolayı, topluma diğer bireyler ile birlikte eşit koşullarda tam ve etkin katılımını kısıtlayan, tutum ve çevre koşullarından etkilenen birey engelli birey olarak tanımlanır ve hesaplanan engellilik oranı düzenlenen SKR'de belirtilir.

Sağlık kuruluna başvuran hastalar değerlendirilirken subjektif olan yakınmalarının objektif testlerle birlikte desteklenmesi gerekir. Böylece kişinin tanısının teyidi ve fonksiyonel kapasitesinin belirlenmesi sağlanır. Kişide izlenecek klinik yaklaşım protokolü, kişinin SKR talebiyle sağlık merkezine başvurusu ile başlar. Değerlendirmede ilk basamak ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenedir. Kişinin mevcut şikayetlerine ek olarak özellikle geçmiş tıbbi öykü, çevresel ve mesleksi maruziyetleri kronolojik olarak öğrenilmelidir. Çalışma yaşamına başladığından bu yana yaptığı işlerin ve olası maruziyetlerin sistematik değerlendirmesi kişinin meslek hastalığı tanısı olasılığı açısından da değerlendirilmesini ve böylece tanılanmasını sağlar. Dispne solunumsal malüliyet değerlendirme isteminin en sık nedeni olduğundan şiddeti uluslararası dispne skalaları ile değerlendirilerek, objektif boyutu ile dispnenin ağırlığı ortaya konmalıdır.

Fizik muayene ve solunum dışı laboratuvar testleri (tam kan sayımı, rutin biyokimya, elektrokardiyogram vb.) mevcut hastalığın diğer sistemleri etkileyip etkilemediğini göstereceği gibi, mevcut objektif ve subjektif bulguların diğer sistemlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını da ortaya koyabilecektir.

Akciğer grafisi, ilk yapılacak tetkiklerden biridir ancak fonksiyonel durumu göstermekten çok, mevcut patolojinin etyolojisi hakkında fikir verir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında solunum fonksiyon testleri ile akciğer grafisi arasındaki korelasyon zayıfken, asbestozis gibi interstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) korelasyonun daha iyi olduğu bilinmektedir. Ancak histolojik olarak İAH tanısı alan hastaların %10'unda akciğer grafisinin normal olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle klinik ve fonksiyonel bulgularla İAH düşünülen hastalar, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile birlikte değerlendirilmelidir.

Kolay uygulanabilir olması, standart protokollerin belirlenmiş olması ve uygulama sırasında hayati bir risk taşımaması nedeniyle solunum fonksiyon testleri (SFT), kişinin fonksiyonel durumunu ortaya koyan temel testlerdir. Kullanılan temel parametreler; FVC, FEV1, FEV1/FVC ve DLCO' dur. Malüliyet değerlendirmelerinde difüzyon testinin yapılması önerilmektedir. Özellikle dispnenin nedeni astım değilse ya da SFT tek başına ağır bozulma göstermiyorsa değerlendirmeye diffüzyon testi eklenmeli. DLCO öncelikle İAH değerlendirmesinde göz önüne alınır. DLco < % 50 belirgin bozulmayı gösterir, SFT normale pulmoner egzersiz testi yapılmalıdır. DLco % 50-70 arasında ise, spirometrik değerler karar vermekte yeterli değilse bozulmayı belirlemek için egzersiz testi yapılmalıdır.

Klinik, spirometrik değerler, DLCO ve AKG bulguları ile fonksiyonel etkilenmenin derecesinde netlik sağlanamazsa veya bunlar normal, ancak kişi çalışmadığını iddia ediyorsa pulmoner egzersiz testleri yapılmalıdır. Bununla birlikte SFT ve difüzyon testinde belirgin fonksiyonel kayıp saptanan hastalarda veya tam tersine bu iki test tamamen normale pulmoner egzersiz testlerin uygulanmasına ihtiyaç yoktur. Bunlara ek olarak kişi SFT'ye uyum sağlayamıyor, kabul edilebilir bir spirometrik değerlendirme yapılamıyorsa değerlendirmeye pulmoner egzersiz testleri eklenmelidir. Çalışma kapasitesi ve egzersiz toleransının tayininde esas göz önüne alınan parametre VO2 max'dır. İşin gerektirdiği enerji kişinin belirlenen VO2 max değerinin % 40'ından azsa kişinin rahatlıkla o işi yapabileceği kabul edilir. VO2 max'ın 15 mL/kg/dk'dan az olması ağır fonksiyonel etkilenme olarak yorumlanır.

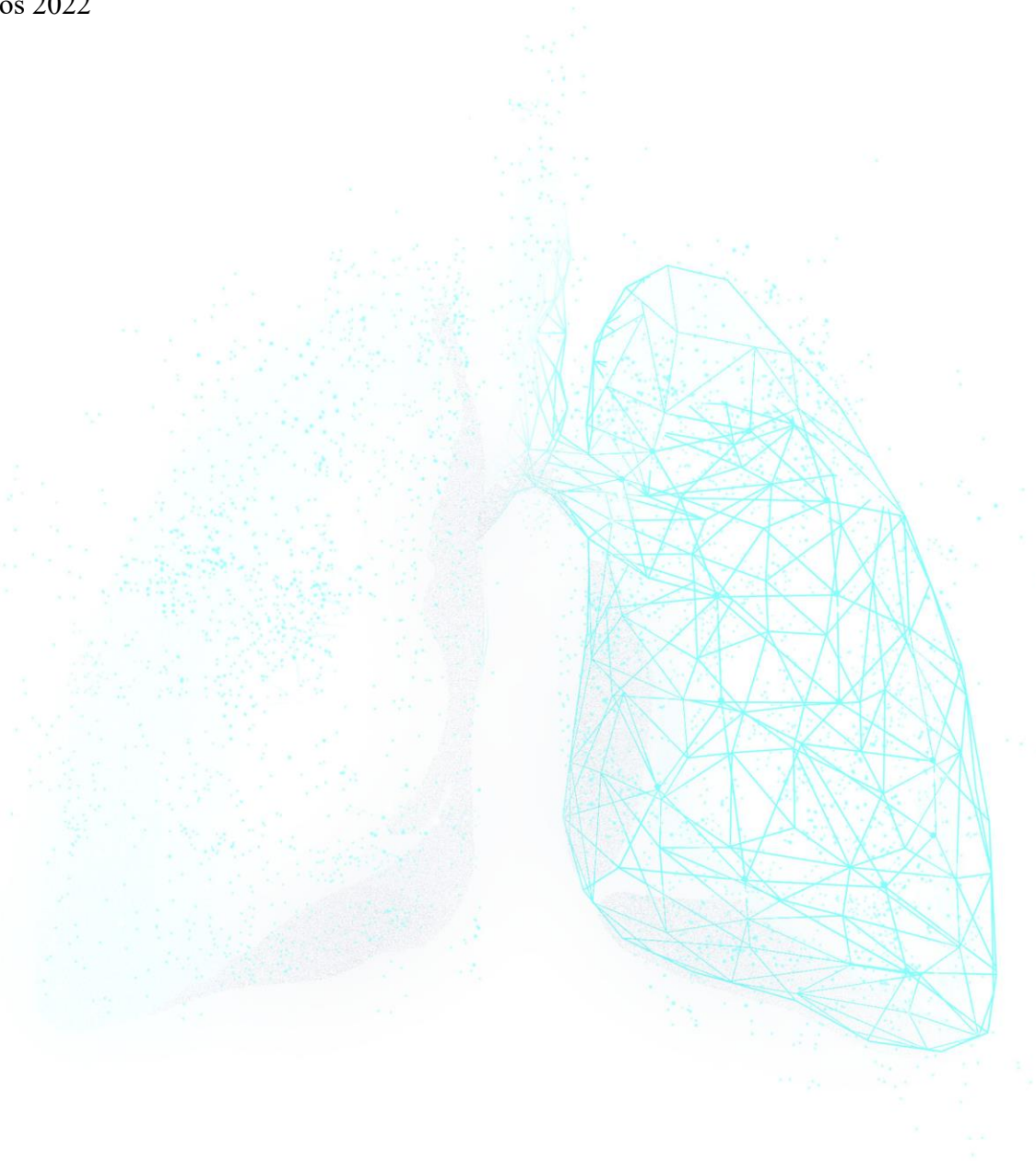
Standart bir fonksiyonel değerlendirmede arteriyel kan gazı (AKG) bakılmasına gerek yoktur. Çünkü yapılan çalışmalarda kişinin egzersiz kapasitesiyle uyumunun kuvvetli olmadığı gösterilmiştir. Ancak klinik ve spirometrik incelemelerde yeterli değerlendirme olanağı sağlanamazsa çelişkileri ortaya koymada yardımcıdır. Spirometri ve diffüzyon testi fonksiyonel bir bozukluk gösteriyor, ancak derecelendirme tam yapılamıyorsa veya sınır değerler varsa AKG bakılabilir. İstirahatteki PO2 55 mmHg'dan azsa veya 60 mmHg'nın altında ve beraberinde pulmoner hipertansiyon ya da kor pulmonale ya da polisitemi bulguları varsa; ağır fonksiyonel etkilenme lehine yorumlanır.

Sonuç olarak, genel değerlendirmede fonksiyonel inceleme sonuçları temel alınır. Temel fonksiyonel parametreler basit spirometrik veriler (FVC, FEV1, FEV1/FVC) ve akciğer difüzyon kapasitesidir. Klinik ve fonksiyonel bulgularla kişinin durumunda netlik sağlanamazsa veya değerlendirmeye temel teşkil eden solunum fonksiyon testlerine kişinin uyumu sağlanamazsa pulmoner egzersiz testi ve/veya arteriyel kan gazı değerlendirmeye eklenmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** sağlık kurul raporu, malüliyet değerlendirmesi, engellilik değerlendirmesi, spirometri, pulmoner egzersiz testi, arteriyel kan gazı

## Kaynaklar

1. Malüliyet ve Çalışma Gücü Kaybı Tespiti İşlemleri Yönetmeliği.  
<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/09/20210928-4.htm>. Erişim tarihi: 15 Eylül 2022
2. Erişkinler için Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik.  
<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-2.htm>. Erişim Tarihi: 20 Eylül 2022
3. Göğüs Hastalıklarında Malüliyet Değerlendirme Rehberi.  
<https://www.solunum.org.tr/Bookcase.aspx?book=63>. Erişim Tarihi: 10 Ağustos 2022
4. Akciğer Hastalıklarında Malüliyet Değerlendirme Rehberi.  
<https://turkthoracj.org/en/akciger-hastaliklarinda-maluliyet-degerlendirme-rehberi-162859>. Erişim Tarihi: 15 Ağustos 2022



**08 KASIM 2022****Yüksek irtifa: Zirveye giden yolda akciğerler****Mehmet Bahadır Berktaş****Konuşma Özeti:**

Hava basıncını üstümüzdeki atmosferin ağırlığı oluşturur. Bu nedenle deniz seviyesinde basınç yüksek ,yüksek irtifada ise üstümüzde daha ince bir atmosfer bulunacağından basınç daha düşüktür. Dalton kanununa göre bir gaz karışımın basıncı onu oluşturan her bir gazın kısmi basınçlarının toplamıdır. Hava da bir gaz karışımı olduğundan hava basıncının %21'ini oksijen basıncı oluşturur. Bu nedenle deniz seviyesinde  $760 \times 0.21 = 159$  mmHg, Everest'in zirvesinde (8848 mt) ise  $253 \times 0.21 = 43$  mmHg basınçta oksijen mevcuttur.

Yüksek irtifada oksijen düşüklüğü, soğuk (her 1000 metrede 6-10 C derece soğur), kuru hava ve UV radyasyon sorun yaratır. Dış ortamdaki düşük oksijen basıncı nedeniyle oluşan hipoksiye "hipobarik hipoksi" denir. Akut dağ hastalığına bu oksijen azlığı yol açar. Akut Dağ Hastalığı ilk defa Dr. Thomas Ravenhill tarafından And dağlarındaki madencilerde tariflenmiştir.

**YÜKSEK İRTİFA HASTALIĞI LAKE LOUISE KRİTERLERİ**

Akut Dağ Hastalığı	<ul style="list-style-type: none"><li>Baş ağrısı VE şu semptomların en az biri gastrointestinal semptomlar (iştahsızlık, bulantı, kusma), halsizlik, yorgunluk, sersemlik, uyuma zorluğu</li></ul>
Yüksek İrtifa Beyin Ödemi	<ul style="list-style-type: none"><li>AKUT DAĞ HASTALIĞI + şuur bulanıklığı veya ataksi</li><li>Şuur bulanıklığı VE ataksi</li></ul>
Yüksek İrtifa Akciğer Ödemi	<ul style="list-style-type: none"><li>En az iki semptom: istirahat dispnesi, öksürük, güçsüzlük, efor kapasitesi azalması, göğüste katılık VE</li><li>En az iki bulgu: raller veya ronküsler, santral siyanoz, takipne, taşikardi</li></ul>

Akut dağ hastalığından korunmak için; Günde 300 metreden fazla tırmanmamak ve her 1000 metrede bir, bir gün dinlenmek veya günde 300 metreden fazla tırmanılırsa o yükseklikte yatmamak tekrar daha alçağa inmek, Profilaktik Asetazolamid 2 x 125-250 mg kullanmak, bol hidrasyon ve yemeye devam etmek, yavaş yavaş yürümek, soğuktan korunmak ve alkol almamak gerekir. Ciddi akut dağ hastalığı saptananları hemen alçak irtifaya indirmek gerekir, bu arada oksijen vermek, asetazolamid 2 x 250 mg, beyin ödemi bulguları varsa deksametazon 4 x 6 mg hayatta kalma şansını artırır.

**08 KASIM 2022**

## **SİGARA VE ENDOKRİN SİSTEM**

### **Gülbahar Darılmaz Yüce**

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara**

Sigara, dünyadaki en yaygın madde bağımlılığıdır. Sigaranın hormon salgılanması üzerinde birçok etkisi vardır ve bunların bazıları önemli hastalıklarla ilişkilidir. Sigara içmenin hipofiz, tiroid, adrenal, testis, over fonksiyonu, kalsiyum metabolizması ve insülinin üzerine etkisi vardır (1).

Sigara içimi tip 2 diyabet mellitus (DM) için bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 1 ve tip 2 diyabette komplikasyon riskini artırır (2). Dünya Sağlık Örgütü, sigarayı tip 2 DM için önlenebilir bir risk faktörü olarak kabul ederek sigara bırakmayı önermektedir (3). Sigara içenlerde içmeyenlere göre metabolik sendrom riski daha yüksektir (4). Ağır sigara içenler (günde  $\geq 20$  sigara), hafif içiciler (günde  $< 20$  sigara) ile karşılaştırıldığında DM riski daha yüksektir (5). Sigara içme süresi de artmış riskle ilişkilendirilmiştir (6). Tüketilen sigara sayısı arttıkça makrovasküler komplikasyon riski oranlarının da arttığı bildirilmiştir. Meta-analizlerde, diyabetli sigara içenlerde sigara içmeyenlere kıyasla sırasıyla %54, %44 ve %52 oranlarında koroner kalp hastalığı, inme ve miyokard enfarktüsü riskinde artış görülmüştür (7,8). Sigara içenlerde nöropati, nefropati, retinopati gibi mikrovasküler komplikasyon oranları da yüksek bulunmuştur (9,10,11).

Sigara bırakmanın kilo alımına neden olduğu bilinmektedir. Bırakanlarda ortalama 2,61 kg mutlak ağırlık ve 0,63 kg·m<sup>2</sup> lik vücut kitle indeksi artışına neden olduğu gösterilmiştir (12). Bu kilo aldırıcı etkilerin pek çok nedeni vardır. Nikotinin iştah bastırıcı etkisi vardır (13). Ayrıca sigara içenlerin metabolizma hızları yaklaşık %10 daha yüksektir (14). Çünkü nikotin, yağ dokusu üzerinde termojenik etki gösterir, bir semptomimetiktir periferik dokular ve beyinde nöroendokrin etkiler yoluyla enerji harcamasını artırır (15). Bu etkiler yanında kişiler sigara bırakma döneminde daha çok gıda alımı ve karbonhidrat içerikli atıştırmalıklara eğilimlidir (16,17). Tip 2 diyabetli kişilerde sigarayı bırakmanın kilo alımı gibi nedenlerle glisemik kontrolde geçici bir bozulmaya ve semptomların kötüleşmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (18). Kadın Sağlığı Girişimi çalışmasından elde edilen verilere göre sigarayı bırakmak, diyabetli ve menopoz sonrası kadınlarda koroner kalp hastalığı riskini düşürürken, sigarayı bıraktıktan sonra kilo alımı, özellikle  $\geq 5$  kg alanlar için bu ilişkiyi zayıflatmıştır (19). Son bulgular ise sigarayı bırakmak ile beraberinde kilo alımı arasındaki risk dengesini açık bir şekilde ortaya koymuştur. Tip 2 diyabetli ~10.000 katılımcı üzerinden bir analiz yapılmıştır. Bu çalışmaya göre sigara bırakma,



kardiyovasküler ve kanser mortalitesinde azalma ile ilişkilendirilmiş olup önemli miktarda kilo alımında bile bu faydada bir azalma olmadığı gösterilmiştir. Kilo almayan sigarayı bırakanlar toplam mortalitede %31 daha düşük bir risk elde ederken, 0.1-5 kg arasında kilo alanlar %43'lük bir fayda sağlamışlar ve >5 kg kilo alımı olan sigara bırakanlarda %49'luk bir fayda sağlamıştır. Bu avantajlar diyabet süresi, vücut kitle indeksi, yaşam tarzı ve tıbbi faktörlerden bağımsız olarak hesaplanmıştır (20). Sonuç olarak; sigarayı bırakmanın, sonrasındaki kilo alımına rağmen diyabetle ilişkili vasküler riskleri azalttığı belirtilmiştir.

Sigara ya da diğer tütün ürünlerinin yanması sonucu ortaya çıkan duman ve sigara içen kişinin soluğuyla yayılan duman bileşimi tip 2 diyabet için bir risk faktörüdür ve glisemik kontrolü bozduğu, diyabet komplikasyonlarını kötüleştirdiği gösterilmiştir (21,22). Pankreas  $\beta$ -hücrelerinde bulunan nöronal nikotinik asetilkolin reseptörleri nikotin tarafından inhibe edildir ve bu durum daha düşük insülin seviyelerine neden olur (23). Ayrıca nikotin serbest radikal reaksiyonlarını, inflamasyonu ve oksidatif stresi tetikleyebilir. Bu olaylar vasküler endotel hücrelerde ve pankreas  $\beta$ -hücrelerinde hasara neden olmaktadır (24). Sigara içenlerde periferik hücreler tarafından glikoz alımında bir azalma ile insülinin periferik etkisinin de bozulduğu gösterilmiştir. Nikotin, sempatik nöronal stimülasyon yoluyla kortizol seviyelerini artırır, bu da viseral yağ birikimine yol açar (25). Sigara kronik pankreatite ve pankreas  $\beta$ -hücrelerinde geri dönüşü olmayan hasara neden olarak diyabete neden olabilir (26). Ayrıca, sigara içimi alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının başlangıcı ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. (27). Sigara içmenin epigenetik etkilerle diyabetle ilişkili birkaç gende metilasyon paternlerinde değişikliğe neden olduğu bulunmuştur (28). Hamilelik sırasında sigara içmek de artan gestasyonel DM riski ile ilişkilidir (29).

Sigara içimi tiroid fizyolojisi üzerinde sempatik tiroid nöronal yollarının uyarılması yoluyla etkilidir (30). Çeşitli çalışmalar sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha düşük TSH (tiroid uyarıcı hormon) ve daha yüksek T4 (tiroksin) ve T3 (triiodotironin) seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir. Hashimoto tiroiditinde sigara içmenin rolü Graves hastalığında olduğu kadar iyi belirlenmemiştir. Bununla birlikte, sigara içenlerde tiroglobulin antikoları, tiroperoksidaz antikoları ve hipotiroidizm prevalansı daha düşük bulunmuştur. Bu etki doz bağımlıdır. Ayrıca, sigara içimi özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde multinodüler guatr insidansını artırır (31). Bu durum tiroidal iyodür alımının tiyosiyanat tarafından yarışmalı inhibisyonundan kaynaklanır. Bu etkiler ancak sigarayı bıraktıktan 3 yıl sonra kaybolur. Sigara içmek Graves hipertiroidizmi ve özellikle Graves oftalmopatisi için doza bağımlı bir risk faktörüdür (32). Sigara içmenin tiroid göz hastalığı üzerindeki etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak potansiyel açıklamalar, dumanın göz üzerindeki doğrudan tahriş edici etkisi, göreceli doku hipoksisinin perioküler yapılar üzerindeki etkisi ve sitokin aracılı bağışıklık tepkileridir (33).

Sigara bunun dışında birkaç hipofiz hormonunun daha salınımını uyarır. Luteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), adrenokortikotropin (ACTH), büyüme hormonu (GH) ve arginin-vazopresinin (AVP) plazma düzeylerini artırır. Bu hormonların terisne sigara içen kadınlarda prolaktin seviyeleri düşük bulunmuştur ve bu durum doğurganlık ve emzirmeyi doğrudan etkiler, sigara içen annelerin içmeyenlere göre bebeklerini önemli ölçüde daha erken süttten kestikleri gösterilmiştir. Sigara içmek vazopressin, plazma aldosteron, plazma adrenalin ve noradrenalin seviyelerini yükselir ve anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesini düzeylerini akut olarak artırır. Ancak renin aktivitesinde herhangi bir akut değişikliğe neden olmaz. Bu durum, sigara sonrası kalp atışı ve kan basıncı yüksekliklerini açıklamaktadır. Yaşlı sigara içenlerde plazma noradrenalin konsantrasyonlarının, genç sigara içenler ve sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur. Katekolaminlerin idrarla atılımı da sigara ile birlikte artar. Annenin sigara içmesi ayrıca amniyotik sıvıda katekolaminlerin ve metabolitlerin yükselmesine neden olur, bu da fetal hipoksiye neden olur.

Sigara içmenin insanların üreme potansiyeli üzerinde önemli etkileri vardır. Sigara kadınlarda antiöstrojenik etkiye sahiptir (34). Bunun nedeni sigara içenlerde seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonları daha yüksektir ve bu nedenle biyolojik olarak aktif serbest östrojenler daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Hayvan verileri sigara dumanının over folikülleri üzerinde doğrudan toksik etkisini göstermiştir. Sigara içen kadınlar, foliküler fazın kısalması nedeniyle sigara içmeyenlere göre daha kısa adet döngüsü riski taşırlar. Sigara içme derecesi ile birlikte anovülasyon riski de artar. Bu etkiler kadınlarda doğurganlığı azalttığı gibi menopoz yaşını da düşürür. Menopoz semptomları sigara içenlerde daha sık görülür. Sigara içmek aynı zamanda kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olarak osteoporozu kadın sigara içenler arasında daha yaygın hale getirir (31). Sigaranın erkek üreme sağlığı üzerine etkilerini araştıran çalışmalar sigara ve testosteron seviyeleri üzerinde farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu durum SKBG seviyelerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Testosteron ve Dehidroepiandrosteron seviyeleri açısından sigara içen ve içmeyenler arasında fark gözlenmemiştir. Sigara direkt toksik etkisi ile testiküler hasar yaratarak, testiküler endokrin ve spermatojenik fonksiyonu bozabilir (31,35).

**Anahtar Kelimeler:** Sigara, endokrin sistem, diyabet, troid

## Kaynaklar

1. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol.* 2005 Apr;152(4):491-9.
2. Qin R, Chen T, Lou Q, et al. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *Inter J Cardiol* 2013; 167: 342–350.
3. World Health Organization. [Accessed February 2017];Global Report on Diabetes. <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>
4. Sun K, Liu J, Ning G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2012; 7: e47791.
5. Will JC, Galuska DA, Ford ES, et al. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 540–546.
6. Foy CG, Bell RA, Farmer DF, et al. Smoking and incidence of diabetes among US adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2501–2507.
7. Fagard RH, Nilsson PM. Smoking and diabetes – the double health hazard! *Prim Care Diabetes* 2019; 3: 205–209.
8. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, et al. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? *World J Diab* 2014; 5: 444.
9. Liao D, Ma L, Liu J, et al. Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2019; 14: e0210213.
10. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, et al. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2015; 30: 1193–1203.
11. Pan A, Wang Y, Talaei M, et al. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Circulation* 2015; 132: 1795–1804.
12. Tian J, Venn A, Otahal P, et al. The association between quitting smoking and weight gain: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2015; 16: 883–901.
13. Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol* 2002;53: 618–632.
14. Hofstetter A, Schutz Y, Jéquier E, et al. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986; 314: 79–82.

15. Andersson K, Arner P. Systemic nicotine stimulates human adipose tissue lipolysis through local cholinergic and catecholaminergic receptors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1225–1232.
16. Spring B, Pagoto S, McChargue D, et al. Altered reward value of carbohydrate snacks for female smokers withdrawn from nicotine. *Pharmacol Biochem Behav*; 200: 351–360.
17. Rodin J. Weight change following smoking cessation: the role of food intake and exercise. *Addict Behav* 1987; 12:303–317.
18. Lycett D, Nichols L, Ryan R, et al. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 423–430.
19. Luo J, Rossouw K, Margolos KL. Smoking cessation, weight change, and coronary heart disease among postmenopausal women with and without diabetes. *JAMA* 2013; 310: 94–96.
20. Liu G, Hu Y, Zong G, et al. Smoking cessation and weight change in relation to cardiovascular disease incidence and mortality in people with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 125–133.
21. Kim D, Choy YS, Park EC. Association between secondhand smoke and glycaemic control in adult diabetes patients. *Prev Med* 2017; 94: 48–54.
22. Wei X, Meng E, Yu S. A meta-analysis of passive smoking and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2015; 107: 9–14.
23. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90: 248–253.
24. Sliwińska-Mossoń M, Sciskalska M, Karczewska-Gorska P, et al. The effect of endothelin-1 on pancreatic diseases in patients who smoke. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 745–752.
25. Yoshikawa H, Hellström-Lindahl E, Grill V. Evidence for functional nicotinic receptors on pancreatic  $\beta$  cells. *Metabolism* 2005; 54: 247–254.
25. Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, et al. The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 1997; 129: 79–88.
26. Holloway AC, Lim GE, Petrik JJ, et al. Fetal and neonatal exposure to nicotine in Wistar rats results in increased beta cell apoptosis at birth and postnatal endocrine and metabolic changes associated with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 2661–2666.
27. Hamabe A, Uto H, Imamura Y, Kusano K, Mawatari S, Kumagai K, et al. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *J Gastroenterol.* 2011;46:769–78.

28. Ligthart S, Steenaard RV, Peters MJ, van Meurs JB, Sijbrands EJ, Uitterlinden AG, et al. Tobacco smoking is associated with DNA methylation of diabetes susceptibility genes. *Diabetologia*. 2016;59:998–1006.
29. England LJ, Levine RJ, Qian C, Soule LM, Schisterman EF, Yu KF, et al. Glucose tolerance and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women who smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2004;160:1205–13.
30. Melander A, Ljunggren JG, Norberg KA, et al. Sympathetic innervation and noradrenalin content of normal human thyroid tissue from fetal, young and elderly subjects. *J Endocrinol Investig* 1978; 1: 175–177.
31. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol*. 2005 Apr;152(4):491-9.
32. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol* 2013; 79: 145–151.
33. Catwood T, Moriarty P, O’Shea D. Recent developments in thyroid eye disease. *BMJ* 2004; 329: 385–390.
34. Tankó LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause*. 2004 Jan-Feb;11(1):104-9.
35. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *BJU Int*. 2006 Feb;97(2):324-6.

## 08 KASIM 2022

### Uyku Tıbbında Tip-3 ve Tip-4 cihazların yeri; uygun mu, erken mi?

**Dr. Hüseyin LAKADAMYALI**

**Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**Alanya, ANTALYA.**

Covid-19 Pandemisi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle uyku tıbbını derinden etkiledi. Uyku laboratuvarları neredeyse çalışmaz hale geldi. Böylelikle portabl uyku kayıt sistemlerini (PS), uzaktan takip cihazlarını gündemimize getirdi. Öte yandan dünya nüfusunun neredeyse 8'de 1'i Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) ile karşı karşıyadır. Uzun randevu listeleri, ağır semptomatik olgular, kritik iş kollarında çalışanlar (şoförler, operatörler vb), klinik uyku apnesi şüphesinin çok düşük olduğu olgular ve artan maliyetler PS ihtiyacını belirgin hale getirmiştir.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) 1994 yılında portabl uyku sistemlerini ilk kez dört başlık altında sınıflandırdı:

**Tip I:** Uyku merkezinde, uyku teknisyeni gözetiminde, EEG, EMG, EKG, SpO2, solunum eforu, nazal akım, vücut pozisyonu vb «standart PSG»

**Tip II:** Evde, «gözetimsiz» Tip I sistem ile kayıt

**Tip III:** Uyku evrelerinin saptanabileceği EEG ve EMG yok, solunum kayıtları (hava akımı ve solunum gayreti), kardiyak izlem (EKG veya HR değişkenliği), SpO2.

**Tip IV:** Solunum kaydı (hava akımı), SpO2.

Bu ilk kılavuzda PS ile ilgili kriterler sıralanmıştır: a) OSAS dışı komorbid durumlar (KOAH, KKY, İnme, KBY vb) varsa kullanılmamalıdır, b) OSAS dışı uyku bozukluklarının tanısında kullanılmaz, c) En az hava akımı, solunum eforu ve oksijen satürasyonu kayıt edilmelidir, d) termistör ve nazal kanül bir arada kullanılmalıdır, e) solunum eforu indüktans pletismografi ile değerlendirilmelidir, f) sensörlerin yerleştirilmesi eğitilmiş bir teknisyen tarafından dikkatle anlatılmalıdır.

PS çok farklı çeşitlilikte olup sadece tip 1,2,3,4 olarak cihazları sınıflandırmak yetersiz oluşu alternatif bir sınıflandırma sistemini gündeme getirmiştir: SCOPER. SCOPER sayesinde ev uyku sistemleri taşıdıkları sensörlerine göre sınıflandırılarak, uyku, kardiyak, oksimetri, pozisyon, solunum eforu ve solunumsal ölçümler hakkında detaylandırma sağlanır. Böylelikle OSAS tanısında kullanılacak PS etkinlikleri sensörlerine göre daha kolay karşılaştırılabilir hale dönüşmüştür. Sadece uyku sertifikalı hekimler OSA ve primer horlama gibi tıbbi durumların tanısını koyabilir. PS ile kayıt alınacak uygun hastaların hekim tarafından ayrıntılı tıbbi öyküyle ve yüz yüze veya tele tıp uygulamaları ile değerlendirilmesi sonrası yapılmalıdır. PS tıbbi bir işlem olduğu unutulmamalı, hekim oluruyla OSAS tanısı veya tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılması esastır. Tüm bunlara ilaveten evde uygulanan uyku kayıt cihazları asemptomatik popülasyonun taranması amacıyla kullanılmamalı; tanı, değerlendirme ve tedavi etkinliği sadece otomatik skorlanmış PS verileriyle yapılmamalıdır. Otomatik skorlanmış verilerin hasta sağlığı ve güvenliği konusunda ciddi sorunlara neden olabileceği unutulmamalı PS ile elde edilen ham veriler uyku sertifikalı hekimler tarafından değerlendirilmelidir.

AASM'nin güncel kılavuzu ile PS standartları da belirlenmiştir. Bu standartlara göre:

1: Asemptomatik PAP tedavisi gören OSA'lı hastalarda rutin olarak PS kullanılmamalı, ancak iyi PAP uyumu olmasına rağmen tekrarlayan veya persistan semptomatik olgularda PS yeniden değerlendirmede kullanılabilir. OSA dışı uyku bozukluğu düşünülüyorsa tüm gece standart PSG yapılması uygun olacaktır.

2: PAP dışı tedavi uygulanan OSA'lılarda PS tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir.

3: Klinik olarak kilo almış veya vermiş önceden OSA tanılı olgularda PS yeniden değerlendirmede kullanılabilir.

- ❖ *Açıklama: Komplike olmayan PAP tedavisi gören anlamlı kilo almış veya vermiş OSAS'lılarda oto-CPAP titrasyonu fiks CPAP titrasyonuna eşdeğer sonuçlar vermektedir.*

4: Uyku ilişkili hipoksemi ve/veya uyku ilişkili hipoventilasyon varlığının düşünüldüğü olgularda tedavi planlanmadan önce tüm gece PSG ile değerlendirilmelidir.

5: Kardiyovasküler hastalık durumu değişen veya yeni gelişen OSA tedavisi gören hastalarda izlem PS ile yapılabilir.

6: PAP cihazlarından paylaşılan verilerin (ör. Santral apne) izleminde standart PSG kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, ülkemiz verilerini gözden geçirdiğimizde ise hasta yükünün arttığı ve OSAS'ın ciddi sonuçları olduğu açık bir gerçektir. Uzamış randevu listeleri ile birlikte, yeter miktarda uyku eğitimi almış hekim ve teknisyen ve uyku yatağının olmadığı bilinmektedir. PS uygulamalarının sertifikalı hekimlerin çalıştığı merkezler dışında PS kullanılmamalı, ham kayıtları sertifikalı hekimlerce değerlendirilmeli, tarama amaçlı PS cihazlar kullanılmamalı, hastaları görmeden, fizik muayene ve ayrıntılı tıbbi öykü alınmadan PS yönlendirilmemeli, OSAS dışı uyku bozukluklarında PS kaydının yapılması doğru değildir. OSAS tedavi yanıtının takibinde PS işlevsel özellikle tip 3 ve tip 4 cihazların sağladığı veriler çok kısıtlıdır ve PS cihaz uygulamaları da deneyimli teknisyenlerce yapılmalıdır.

#### Kaynakça:

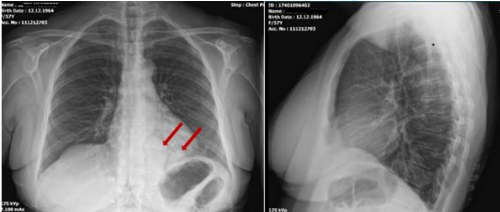
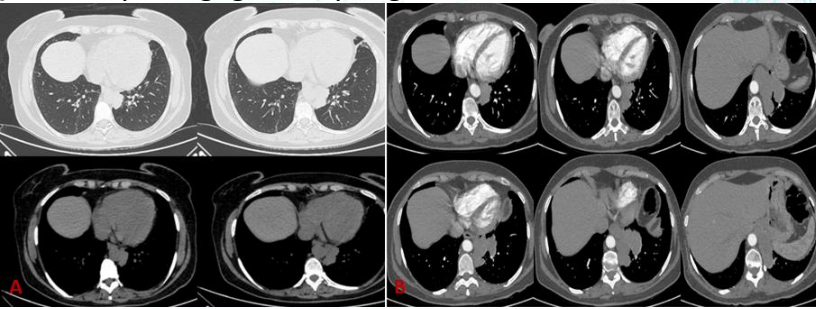
- 1- Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Sleep 1994;17:372-7.
- 2- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. J Clin Sleep Med 2007;3(7):737-747.
- 3- Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R; Kuhlmann D, Fleishman SA, Ojile JM. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. J Clin Sleep Med 2011;7(5):531-548.
- 4- Caples SM, Anderson WM, Calero K, Howell M, Hashmi SD. Use of polysomnography and home sleep apnea tests for the longitudinal management of obstructive sleep apnea in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical guidance statement. J Clin Sleep Med. 2021;17(6):1287-1293.

**08 KASIM 2022****Lokalize Malign Plevral Mezotelyoma: Bir Vaka Eşliğinde Literatür İncelemesi****Nazan Erbaş Kanat****T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA****GİRİŞ**

Lokalize malign plevral mezotelyoma (LMPM) 1978 yılında Okike ve arkadaşları tarafından ilk olarak tanımlanmasının ardından 1994 yılında Crotty ve ark. tarafından klinikopatolojik özellikleri raporlandı ve 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından plevra tümörleri sınıflandırmasında ayrı bir antite olarak yerini aldı(1-3). LMPM tipik diffüz malign mezotelyomanın (DMPM) histolojik özelliklerine sahiptir ancak diffüz plevral yayılımı yoktur ve DMPM'dan farkı tamamen rezektive edildiğinde daha iyi prognoza sahiptir(4,5). Bildirilen vakaların az sayıda olması nedeni ile LMPM'in ayrı bir antite mi olduğu yoksa erken tanı konulmuş diffüz mezotelyoma mı olduğunu belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Bu makalede; akciğer parankiminde kitle benzeri lezyon oluşturan lokalize malign plevral mezotelyoma vakasını sunuyoruz.

**OLGU**

57 yaşında asbest maruziyeti ve sigara içme öyküsü olmayan kadın hasta 3 aydır olan non-produktif öksürük şikayetiyle başvurdu. 2 yönlü göğüs x-ray değerlendirmesinde sol alt zonda kalp gölgesi arkasında medialde diafragma üstüne oturan homojen opasite izlendi(Şekil 1). Bilgisayarlı toraks tomografisinde sol akciğer alt lob mediobazalde sınırları özefagusdan ve inen aortadan ayırt edilemeyen plevral çekinti-parankim distorsiyonu oluşturan bant yapılarının eşlik ettiği lobüle konturlu kitle lezyonu izlendi(Şekil 2).

**Şekil 1: 2 yönlü göğüs x-ray değerlendirmesi****Şekil 2 Kontrast öncesi (A) ve Kontrastlı (B) aksiyel görüntülerde: Sol alt lob kitle lezyon**

18-florodeoksiglukoz PET-BT'de sol alt lob medioposterobazal segmentte paravertebral yerleşimli plevraya yaslanan inen aort- özefagus ile sınırları ayırt edilemeyen 7cm kitle lezyonun SUVmax'ı 15.52 olarak tespit edildi (Şekil 3). Vücudun başka yerinde anormal tutulum izlenmedi.

Bu bulgularla birlikte malignite ön tanısıyla kitleden endoskopik ultrasonografi ile biyopsi alındı. Biyopsi materyalinde çok az sayıda, bir kısmı dejenere, nükleer irileşme ve hiperkromazi gösteren atipik izlenimi veren küçük hücre grupları izlendi. İmmünohistokimyasal çalışmalarda birkaç hücrede PanCK ile pozitif boyanma izlendi, p40 ve vimentin belirteçleri negatifti.



Hasta operasyona alındı. Sol torakotomi yapılan hastada kitleden alınan biyopsinin Frozen patoloji sonucu bifazik malign mezotelyoma olarak raporlandı. Operasyon sol alt lobektomi, diyafragma rezeksiyonu, parsiyel dekortikasyon ve lenf nodu diseksiyonu şeklinde tamamlandı. Histopatolojik olarak tümörün %60'ı epiteloid, %40 'ı sarkomatoid olarak tanımlandı. Tümör uzun çapı 9 cm olarak ölçüldü. İmmünohistokimyasal olarak pankeratin, keratin 8/18, calretinin, vimentin, keratin 5/6, fokal D2-40 ve CD31 pozitif olup, WT-1, CEA, TLE-1 , düz kas aktini, desmin, S100 protein, P40, TTF1 ve CD34 negatif saptandı. Tümör hücrelerinde mûsin tespit edilmedi ve BAP-1 ile ekspresyon saptanmadı. Tümörün yüzeyindeki parietal pelvranın infiltre olduğu, tümör komşuluğundaki diafragma üstü parietal plevranın infiltre olduğu ancak diafragma kasında tümöral infitlasyon izlenmediği raporlandı. Bronş cerrahi sınırdaki ve vasküler cerrahi sınırdaki tümör saptanmadı. Hasta 8. Malign plevral mezotelyoma TNM evrelemesine göre pT2N0M0 olarak evrelendi (3). Adjuvan 4 kür pemetrekset sisplatin kemoterapisini takiben IMRT tekniği ile sol akciğer plevraya yönelik radyoterapi uygulandı. Postoperatif 11. ayda hasta takibe devam ediliyor.

### TARTIŞMA

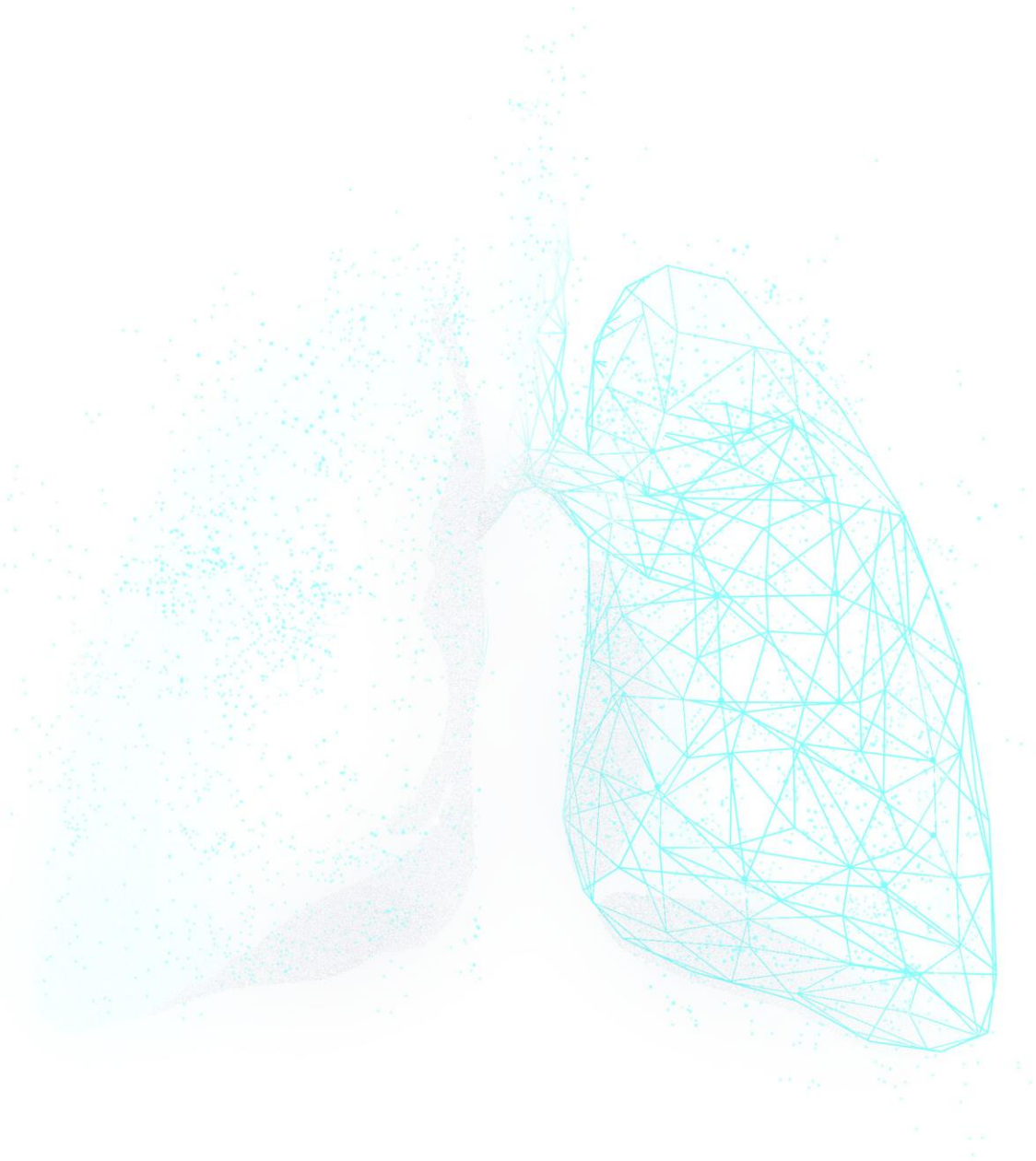
LMPM nadir görülen bir tümördür ve %80-90'ı intratosaik ve %90 plevradan kaynaklanmaktadır. Erkeklerde %70-75 oranla kadın cinsiyete göre daha fazla görülmektedir. MPM'nin çoğunun mesleki ve çevresel asbeste maruz kalma ile yakın bir ilişkisi olduğu iyi bilinmesine rağmen LMPM'da %20-40 olguda asbest maruziyeti tanımlanmıştır (4,5). LMPM hastalarında sık lokal nüks veya uzak metastaz görülmektedir. LMPM sağkalım 8 ay ile birkaç yıl arasında iken DMPM'da sağkalım 6-18 aydır (4-6). LMPM'da ortalama tümör çapı 5-6cm olarak rapor edilmişken bazı vakalarda tümör çapı>10cm olabilmektedir (5,7). Diffüz MPM'larda olduğu gibi epiteloid, sarkomatoid ve bifazik olmak üzere üç tipik hücre tipine sahip olmasına rağmen, epiteloid yaygındır ve diğer tiplere göre daha iyi prognoza sahip olma eğilimindedir(4,5).LMPM lokal agresif bir tümördür; göğüs duvarına, mediastene, difragmaya, invazyon gösterebilir. Torak BT taraması LMPM'lerin değerlendirilmesinde en yaygın modalitedir. BT taraması kesin tanı sağlamaz ancak tümör boyutu ve metastazlar değerlendirilebilir ve BT biyopsi alınacak alan için rehberlik oluşturabilir(8,9). LMPM çok çeşitli radyolojik görünümde olabilir. Literatürde daha önce interlober fissürden kaynaklanan, anterior mediastende kitle şeklinde bulgu veren olgular bildirilmiştir(10,11).Sharif ve ark. çalışmasında FDG-PET BT ile diğer yöntemlerden daha iyi lenf nodu ve uzak metastaz değerlendirilmesi yapılabildiği rapor edilmiştir(12). Literatürde sunulan vakalarda bu antitenin diffüz plevral mezotelyoma ile karşılaştırıldığında farklı bir biyolojik davranışa sahip olduğuna, diffüz formdan ayırt edilmesi gerektiğine ve tam rezeksiyonun iyi prognoz ile ilişkili olduğuna vurgu yapılmaktadır (13). Potansiyel olarak DMPM'ya göre daha iyi bir prognoza sahip gibi görünen LMPM hastalığına literatür verilerini destekleyen özelliklere sahip bir olguyla dikkat çekmeyi ve farkındalık oluşturmayı amaçladık.

Klinik pratikte LMPM'nin nadir bir hastalık olması akla gelmesini, DMPM ile aynı histopatolojik özelliklere sahip olması ayırım yapılmasını zorlaştırmaktadır. Asbestin bu hastalığındaki gerçek rolü, prognoz tayini, sağkalım süreleri, adjuvan tedavi gerekliliği, DMPM'ya evrilip evrilmediği gibi sorulara yanıt bulabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardırPotansiyel olarak DMPM'ya göre daha iyi bir prognoza sahip gibi görünen LMPM hastalığına literatür verilerini destekleyen özelliklere sahip bir olguyla dikkat çekmeyi ve farkındalık oluşturmayı amaçladık.

## REFERANSLAR

- 1- Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Localized mesothelioma of the pleura: benign and malignant variants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978 Mar;75(3):363-72. PMID: 633933.
- 2- Crotty T.B., Myers J.L., Katzenstein A.L., Tazelaar H.D., Swensen S.J., Chrug A.: Localized malignant mesothelioma. A clinicopathologic and flow cytometric study. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18: pp. 357-363
- 3- Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson A.G.: WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. 2015.
- 4- Marchevsky AM, Khor A, Walts AE, Nicholson AG, Zhang YZ, Roggli V, Carney J, Roden AC, Tazelaar HD, Larsen BT, LeStang N, Chirieac LR, Klebe S, Tsao MS, De Perrot M, Pierre A, Hwang DM, Hung YP, Mino-Kenudson M, Travis W, Sauter J, Beasley MB, Galateau-Sallé F. Localized malignant mesothelioma, an unusual and poorly characterized neoplasm of serosal origin: best current evidence from the literature and the International Mesothelioma Panel. *Mod Pathol.* 2020 Feb;33(2):281-296. doi: 10.1038/s41379-019-0352-3. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31485011.
- 5- Allen T.C., Cagle P.T., Churg A.M., Colby T.V., Gibbs A.R., Hammar S.P., Corson J.M., Grimes M.M., Ordonez N.G., Roggli V., Travis W.D., Wick M.R.: Localized malignant mesothelioma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: pp. 866-873.
- 6- Petrelli F, Ardito R, Conti B, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, et al. A systematic review and meta-analysis of second-line therapies for treatment of mesothelioma. *Respir Med.*
- 7- Yao W., Yang H., Huang G., Yan Y., Wang H., Sun D.: Massive localized malignant pleural mesothelioma (LMPM): manifestations on computed tomography in 6 cases. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8: pp. 18367-18374.
- 8- Samuel G.A., Ee Labby Z., Coolen J., Klabatsa A., Feigem M., Persigehl T., Gill R.R.: Imaging in pleural mesothelioma: a review of the 11th international conference of the international mesothelioma interest group. *Lung Cancer* 2013; 32: pp. 190-196.
- 9- Scherpereela A.: French speaking society for chest medicine (SPLF) experts group. Guidelines of the French speaking society for chest medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respir. Med.* 2007; 101: pp. 1265-1276.
- 10- Guo X, Watanabe J, Takahashi K, et al. Localized malignant pleural mesothelioma arising in the interlobar fissure: a unique surgical case masquerading clinicopathologically as primary lung adenocarcinoma. *SAGE Open Medical Case Reports.* 2019;7. doi: [10.1177/2050313X18824802](https://doi.org/10.1177/2050313X18824802)
- 11- Hino T, Kamitani T, Sagiyama K, Yamasaki Y, Okamoto I, Tagawa T, Ijichi K, Yamamoto H, Yabuuchi H, Honda H. Localized malignant pleural mesothelioma mimicking an anterior mediastinal tumor. *Eur J Radiol Open.* 2019 Jan 31;6:72-77.

- 12- Sharif S, Zahid I, Routledge T, Scarci M. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 May;12(5):806-11. doi: 10.1510/icvts.2010.255901. Epub 2011 Jan 25. PMID: 21266493.
- 13- Tanzi S, Tiseo M, Internullo E, Cacciani G, Capra R, Carbognani P, Rusca M, Rindi G, Ardizzoni A. Localized malignant pleural mesothelioma: report of two cases. *J Thorac Oncol.* 2009 Aug;4(8):1038-40. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a8c874. PMID: 19633479.



## **08 KASIM 2022**

### **TELETIP ve Etik**

**Prof. Dr. Nüket Örnek Büken**  
**HÜTF Tıp Etiği AD Başkanı**  
**HÜ Biyoetik Merkezi Müdürü**

Tıp Bilişimi, tıbbi uygulama ve bilgi ve iletişim teknolojilerini içerir. Ancak, bu teknolojilerin uygulanması sırasında genellikle istenmeyen çeşitli sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bunlar arasında özellikle etik ve yasal endişeler daha karmaşık ve çeşitlidir. İleri teknoloji, hastalıkların tedavisi ve rehabilitasyonunda bilgi ve iletişim teknolojilerinin kullanımını artırmıştır. Dolayısıyla bu girişimlerin etik yönü ve uygulamaya yönelik etik ikilemler önem kazanmıştır. Bir yandan hastaların tıbbi ve kişisel bilgilerinin gizliliğini korumak ve veri güvenliğini artırmak konusundaki profesyonel etik sorumluluk, diğer taraftan hekimlerin tıbbi vakalarını izlemeye ve sağlık hizmetlerinin kalitesini iyileştirmeye duyulan gereksinim nedeniyle ihtiyaç duydukları bilgi ve iletişim teknolojisindeki gelişmeler. Kişisel veriler ve kişisel bilgiler, bireyin özel hayatını korumak için farklı ülkelerin çeşitli yasalar, düzenlemeler ve politikalar oluşturduğu, insan haklarının ve mahremiyet hakkının entegre bir parçası olarak kabul edilmektedir.

Teknoloji hızla geliştikçe fırsatlar da artmış ve doğası gereği sınırları daraltmaya başlamıştır. Bazı araştırmacılar, dijital ortamın doğası gereği, gizliliğin olması gerektiği gibi korunamayacağını savunmaktadırlar. Bu teze karşın diğerleri de, gizliliğin ihlaline yönelik güçlü mekanizmalar kurmanın, mahremiyetin ihlaline yönelik tehditleri azaltabileceğini savunmaktadırlar. Bu kapsamda her ülke kişisel verilerin korunmasına yönelik politikalar ve yasal belgeler geliştirmeye çalışmaktadır. Gizliliğin korunmasında teknik önlemlerin alınması, iletişim kanallarının güvenliğinin sağlanması, verilerin anonimleştirilmesi, kodlama veya dijital imza kullanılması alınacak önlemlerden bazılarıdır. Özellikle tıbbi kayıtların elektronik ortama dönüşümü, bu verilere yetkisiz erişilmesine karşı yeni koruma kalkanlarının geliştirilmesi gereğini doğurmaktadır. Veri güvenliğinin sağlanmasında; verilerin kalitesini koruyacak sistemlerin geliştirilmesi, verilerin toplanma amaçları dışında kullanılamaması, verilere ilgilinin rızası olmadan ulaşılamaması, verilerin veri toplama amacına uygun sürede saklanması gibi ilkeler bulunmaktadır. Tıbbi verilerin korunmasında yasal düzenlemelerin yanında bireyi de etkinleştiren mekanizmalar yararlı olmaktadır. Bu sistemde verilerin kullanımı onaya tabidir, verilere erişimin çeşitli seviyelerde gerçekleşmesi kontrol altındadır, kullanıcıların kimlikleri denetim altındadır, şifreleme metotları kullanılmaktadır.

COVID-19 pandemisi de, hastaların uzaktan takip edilmesini sağlayan teknolojilere olan ihtiyacı pekiştirmiştir. Hızla gelişmekte olan sağlıkta dijital dönüşüm süreçlerinde, önce yeni teknolojiler geliştirilmekte, ilgili düzenleme ve kanunlar ise sonra uygulanmaktadır.

Dolayısıyla ilgili teknolojilerin sağlık hizmetinde kullanımının etik boyutu ihmal edildiğinde hastalar için bazı riskler doğabileceği gibi, hekim-hasta ilişkisinin temelinde yer alan güven duygusu zedelenebilmektedir. Uzaktan sağlık hizmetlerine dair etik sorunlar öngörülmeye çalışılarak haklar ve yükümlülükler dengesi içerisinde bir çerçeveye çizilmelidir. 2

**Telesağlık** mesafeli klinik sağlık hizmetlerinin, hasta ve uzmanların sağlıkla ilgili eğitimlerinin, halk sağlığı ve idaresinin elektronik ve telekomünikasyon teknolojileri yoluyla desteklenmesi olarak tanımlanmaktadır.

**Teletıp** ise daha dar bir çerçevede, **hasta ve hekim arasındaki, gerçek zamanlı uzaktan gerçekleşen karşılıklı iletişim** olarak tanımlanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ise teletıp, **"bireylerin ve toplumların sağlık düzeylerinin iyileştirilmesi, hastalıkların ve kazaların önlenmesi; sağlık personelinin sürekli eğitimi ile tüm sağlık profesyonelleri tarafından bilgi ve iletişim teknolojileri kullanılarak, uzaktan ve geçerli bilgi iletişim yöntemleri ile sağlık hizmetlerinin verilmesi"** şeklinde tanımlanmaktadır. Görüldüğü üzere, teletıp ve telesağlık kavramları birbirlerinin yerine kullanılabilir.

Sağlık Bakanlığı, **Uzaktan Sağlık Hizmetlerinin Sunumu Hakkında Yönetmeliği** 10 Şubat 2022 tarihinde yayımlamıştır. İlgili Yönetmelikte, uzaktan sağlık hizmeti **"Yönetmelik hükümlerine göre faaliyet izni almış olan sağlık tesislerinde, sağlık meslek mensubunun, sağlık hizmeti talep eden kişiye uzaktan sağlık bilgi sistemi üzerinden sunduğu sağlık hizmetini ifade eder"** (1).

Bu tanımlamanın teletıp uygulamalarını işaret ettiği ve yönetmeliğin ilgili maddeleri incelendiğinde bu hizmetin videokonferans yoluyla gerçek zamanlı sesli ve görüntülü olarak gerçekleşebileceği, ayrıca giyilebilir teknolojiler ve diğer tıbbî cihazlar ile sağlık hizmeti talep eden kişinin sağlık verilerinin ölçülebileceği ve takip edilebileceği de anlaşılmaktadır.

Türkiye'de hâlihazırda Sağlık Bakanlığının Teleradyoloji Sistemi uygulaması bulunmaktadır ve güncel veriye göre bu sisteme 2081 hastane entegredir. Teleradyoloji sistemi üzerinden radyoloji tetkiklerine ait görüntülere erişilmekte ve raporlanabilmektedir. Vatandaşlar, e-Nabız uygulaması üzerinden kendi radyoloji görüntülerine erişmekte ve doktorlarına erişim yetkisi verdikleri takdirde, doktorlar da hastalarının geçmiş görüntülerine ya da başka hastanedeki görüntülerine ulaşabilmektedirler. Radyoloji uygulaması üzerinden radyologlar rapor yazabilir, telekonsültasyon yapabilirler (Sağlık Bakanlığı). Bu sistemde, hekim-hasta iletişiminden çok, konsültasyon amaçlı radyolojik görüntü paylaşımı amaçlanmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü E-Sağlık Atlası Türkiye profiline göre, Türkiye'de Teleradyoloji sisteminin yanı sıra, Teledermatoloji, Telepatoloji, Telepsikiyatri ve hastaların uzaktan izlenmeleri pilot uygulama halindedir (2).

OECD ülkelerinde teletıp kullanımı çalışmasına göre ise, Türkiye'nin teletıp kullanımı ile ilgili ulusal yasama, strateji ve politikaları bulunmamaktadır (3). Ancak telesağlık dahil E-Sağlık uygulamalarının yükümlülükleri, geri ödenmesi veya yargı yükümlülükleri tanımlanmıştır. Uzaktan Sağlık Hizmetlerinin Sunumu Hakkında Yönetmelik, ülkemizde bu alandaki ilk geniş çaplı yasal düzenlemedir.

**Uzaktan Sağlık Hizmetlerinin Etik Boyutu**

Sağlık hizmetlerinin uzaktan, teknoloji aracılığıyla gerçekleştirilmesi klinikte gerçekleşen uygulamalardan farklı etik konuları ön plana çıkarmaktadır. Sağlık hizmetlerinin altın standardı olan yüz yüze iletişimden ve muayeneden uzaklaşılması, etik değerler ihmal edildiğinde hastalar için bazı riskler doğurabileceği gibi, hekim-hasta ilişkisinin temelinde yer alan güven duygusunu zedeleyebilir, teknoloji vasıtasıyla hastaları güçlendirmek isterken, tam tersi insan ilişkilerini zayıflatarak izolasyona da yol açabilir.

Uzaktan sağlık hizmetleri uygulanırken dikkat edilmesi gereken etik değerler ve ilgili hususlar, Dünya Tabipler Birliği'nin Teletıp Etiğiyle İlgili Açıklaması (2007, 2018), Amerikan Tabipler Birliği Teletıp Etiği Görüşü (2016), Teletıp Uygulamalarına Yönelik Türk Tabipleri Birliği Etik Kurulu Görüşü (TTB, 2021) ve Avrupa Birliği'nin Telesağlık Hizmetlerinin Uygulanması Kodu kapsamında değerlendirilebilir (4).

Telesağlık uygulamalarının etik boyutu ile ilgili bir sistematik derlemeye göre özerklik, sağlık çalışanı-hasta ilişkisi, zarar vermeme, yararlılık ve adalet öne çıkan etik ilkelerdendir. Hekim-hasta ilişkisi ve bakımın kalitesi; adalet, dijital eşitsizlik ve erişim sorunu; mahremiyet ve güvenlik; özerklik ve aydınlatılmış onam; rollerin ayrımı ve teletıp eğitimi konuları, değer çatışması yaratabilecek, göz önünde bulundurulması etik hususlardır.

### **Hekim-hasta ilişkisi ve bakımın kalitesi**

Hastanın ve hekimin teletıp uygulaması aracılığıyla birbiri ile iletişim kurmaları, birbirlerini doğru şekilde anlamaları ve doğru bilgiye / veriye ulaşımın sağlanması, hastaya iyi hizmetin verilmesi ve hekimin görevini layığıyla yerine getirebilmesi için önemlidir.

Uzaktan sağlık hizmeti verilmesi esnasında hastanın fiziksel olarak muayene edilememesi, gerekli bazı bilgilerin gözden kaçırılmasına sebep olabilir. Bu bilgi eksikliğinde sorumluluğun nasıl paylaşılacağına dair çatışmalar doğabilir. Dijital okuryazarlığı olmayan, hali hazırda dezavantajlı kesimlerin teletıp yoluyla iletişim sağlanmasının önünde ek bariyerler olabilir. Bazı kesimlerin, fiziksel muayene sırasında bile doktorlarıyla etkili iletişim kurmadığı, yerel dili kullandığı için şikayetlerini anlatırken fiziksel jest ve mimiklerden yararlandığı ya da yanlarında kendilerine bakım sağlayan/ destek veren bir kişiyle beraber muayene oldukları bilinmektedir. Bu sosyal durumun teknolojik bir uzaktan sağlık hizmeti platformuna nasıl taşınacağına düşünülerek ilgili platformların kurgulanması gerekmektedir.

Bir diğer sorun alanı ise, hastanın uzaktan muayene sırasında kendini rahat hissetmemesi, hakları ve olanaklarından yeterince haberdar olmaması, eksik bilgilendirilmesi ve platforma yabancı olduğu için kendini güçsüz hissetmesi sonucunda, hekimin paternalistik konumunun güçlenmesi sorunsalıdır. Bu durum hastanın muayene, tanı ve tedavisine itiraz edememesi, hastalığının yönetim sürecini doğru anlamaması ve bu sürecin de olası malpraktise yol açabileceği yönünde endişeler mevcuttur. Sağlık hizmetinin uzaktan sunuluyor olması, sağlık hizmetinin niteliğinden ödün verme sebebi olarak kabul edilemez. Yasal anlaşmazlıklara ve malpraktis suçlamalarına yol açmamak için uzaktan sağlık hizmetlerinde hangi asgari tıbbi gerekliliklerin uygulanması gerektiğine dair düzenlemelerin yasal mevzuatlarda da yer alması bu açıdan önemlidir. Her durumda Teletıp hizmetlerinin tek seçenek olmadığını ve yüz yüze sağlık hizmetlerinin tamamlayıcısı ve destekleyicisi olarak geliştirilmesi gerektiğini bu bağlamda yeniden vurgulamak faydalı olacaktır.

### **Adalet, dijital eşitsizlik ve erişim**

Teletıp hizmetlerinde adaletin sağlanması, toplumun farklı grupları arasında sağlık hizmetlerine hakkaniyetli ve ihtiyaca göre erişimin sağlanmasıyla gerçekleştirilebilir. Uzaktan sağlık hizmetlerinin gerekçesi aslında "sağlık hizmetinin mekândan ve coğrafyadan bağımsız olarak ve çağdaş tıbbî teknolojiye dayanılarak sunulması" hedefinin hayata geçirilebilmesidir. Ancak diğer taraftan teletıp hizmetlerine erişimi kısıtlayan faktörlerin en büyüğü tıbbi teknoloji alt yapısı değil, internet altyapısıdır.

Bunun yanı sıra dijital ve sağlık okuryazarlığı, anlama ve karar verme kapasitesi, sosyoekonomik durum ve kuşkusuz yaş faktörleri, teletıp hizmetlerinden yararlanmayı etkileyen faktörlerdendir.

Farklı hasta grupları, örselenebilir gruplar ve farklı hastalıklar için farklı teletıp hizmetlerine gereksinim duyulmaktadır. İlgili teknolojiler geliştirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalı ve dezavantajlı gruplar için yeni engeller oluşturulmamalı, ihtiyaca yönelik çözümler sunulmalıdır.

Uzaktan sağlık hizmetleri kurgulanırken kırsal ve gelişmemiş kesimlerin dahil edilmesi, dijital altyapılara erişimin iyileştirilmesi, dijital bölünmenin önüne geçilmesi ve sosyal adaletin sağlanması için önemlidir. Sağlık hizmetlerine ayrılan kaynakların teletıp hizmetlerine aktarılmasının adil olup olmadığı konusu da kuşkusuz bir diğer tartışma konusudur.

Literatürde, sağlık çalışanlarının özellikle zor hastalara uzaktan sağlık hizmeti vermeyi tercih ederek, hastaları riske atmasından çekinildiği belirtilmektedir. Bu hem zarar vermeme hem de adalet ilkeleriyle çelişmektedir. Bu nedenle sağlık tesisi ve/veya sağlık meslek mensubunun, randevu alacak kişiyi uzaktan sağlık hizmeti almaya zorlayacak şekilde davranamayacağına da güvence altına alınması önemlidir.

İlgili teknolojilerin geliştirme ve hizmet bedellerinin olması, çıkar çatışmalarını ve sertifikasyon yoluyla belirli hizmet sağlayıcılara adil olmayan avantajlar sağlanabileceği endişelerini de beraberinde getirmiştir. Haksız kazançları önlemek için sertifikasyon ve geri ödeme kriterlerinin açık ilanı, yanlış bilgi ve korkutma yoluyla ilgili hizmetlere yönlendirme yapılmaması ve olası çıkar çatışmalarının da açıkça belirtilmesi önerilmektedir.

### Mahremiyet ve güvenlik

Dijital sağlık hizmetlerinde, hizmetten yararlanan vatandaşlara, verilerin düzgün işlendiği, güncel ve doğru olduğu ve güvenlik risklerinin dikkate alındığı güvencesi verilmelidir. Verilerin güvenliği ve mahremiyeti ile ilgili kaygıları giderildiğinde, vatandaşlar sağlık verilerini paylaşmaya daha açıktırlar. Kişisel sağlık verilerinin korunmasına yönelik standartlar ve kurallar geliştirilerek, uzaktan sağlık hizmeti için kullanılan verilerin güvenliği sağlanmalıdır.

Türkiye’de, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK)- 24 Mart 2016, Kişisel Sağlık Verileri Hakkında Yönetmelik- 21 Haziran 2019 bu güvenceleri sağlamaktadır.. Kişisel Sağlık Verileri Hakkında Yönetmelikte, **kişisel veri** “*Kimliği belirli veya belirlenebilir gerçek kişiye ilişkin her türlü bilgi*”, **kişisel sağlık verisi** ise, “*kimliği belirli ya da belirlenebilir gerçek kişinin fiziksel ve ruhsal sağlığına ilişkin her türlü bilgi ile kişiye sunulan sağlık hizmetiyle ilgili bilgiler*” şeklinde tanımlanmıştır (5). 5

Kişisel sağlık verileri, gerçek kişilerin kimliğinin belirlenmesine yol açabilecek türden bilgileri içerdiği için, anonimleştirilmeleri gerekmektedir. Bunun için, verinin kişi ile ilişkisi ortadan kaldırılmalıdır. Kişisel hassas verilerin toplandığı teletıp gibi hizmetlerde, verilerin ne amaçla toplandığı, kullanım kapsamı gibi çerçeveler çizilerek veri sorumluları gibi yükümlülük sahibi yetkililer belirlenmeli ve kişilerden aydınlatılmış onam alınmalıdır.

Sağlık verilerinin korunmasında, yalnızca kanunlar değil, teknolojik altyapının ve cihazların güvenliği de önemlidir. Bu altyapılar siber saldırılara karşı güvenli hale getirilmeli, kişiler kendi cihazlarını kullanarak sağlık hizmetine ulaştıklarında doğacak güvenlik sorunlarının nasıl çözüleceği netleştirilmelidir. Uzaktan sağlık hizmeti veren kişinin, uzaktan sağlık hizmeti sunumunda kullandığı bilişim sistemlerinin, kullanıcı adı ve parolalarının güvenliğinin sağlanması, uzaktan sağlık hizmeti sunumunda hasta mahremiyetinin ve kişisel verilerinin korunmasından hizmeti veren sağlık tesisi ve sağlık meslek mensubunun sorumluluklarının tanımlanması, sağlık bilgi sistemindeki güvenlik açıkları sebebiyle doğabilecek sorunların saptanması önemlidir.

Muayene esnasında üçüncü kişilerin varlığı, yaşlı, bakıma muhtaç ve dijital okuryazarlığı olmayan kişilerin mahremiyetleri için bir risk unsurudur. Uzaktan sağlık hizmeti sunumu esnasında sağlık meslek mensubunun veya sağlık hizmeti alan kişinin bulunduğu ortamda hasta veya sağlık meslek mensubu ile yapılan görüşmeyi görebilecek ve/veya duyabilecek üçüncü bir kişinin olması hâlinde sağlık meslek

mensubu ve/veya sağlık hizmeti alan kişinin, konu hakkında karşı tarafı bilgilendirmekle yükümlü olduğu da unutulmamalıdır.

### **Özerklik ve aydınlatılmış onam**

Teletıp uygulamalarının hastaların kendi evlerinde özyönetimlerini gerçekleştirerek özgürleşmelerine katkıda bulunabileceği, ama aynı zamanda özellikle yaşlı hastaların ya da engellilerin evlerinden çıkmamasına ve izolasyonuna yol açabileceği endişesi de ilgili araştırmalarda ortaya çıkmıştır. Yaşlıların, engellilerin evlerinden hastaneye gitme amacıyla çıkmalarının, mobiliteelerini ve özerkliklerini destekleyeceği ifade edilmektedir.

Buraya kadar, dijital teknolojiler vasıtasıyla toplanan ve erişim sağlanan sağlık verilerinin doğruluğunun önemi ve uzaktan verilen sağlık hizmetlerinin kısıtlılıklarını konuştuk. Hastaların, sağlık bilgisini edinebilecekleri tek kaynağın teletıp olduğu durumlarda, kısıtlı ve/veya eksik bilgi sebebiyle hasta özerkliğinin sarsılabileceği de yayınlarda ifade edilmekte, verilerin toplanması ve kullanılmasında teknik ve etik standartların getirilmesi gerekliliği bu bağlamda da tartışılmaktadır.

Yüz yüze sağlık hizmetlerinde olduğu gibi, uzaktan gerçekleşen sağlık hizmetlerinde de, yapılacak tıbbi müdahaleler ve kişilerin sağlık verilerinin toplanması ve kullanımı için, hastanın anlayacağı şekilde, net, kapsamlı ve doğru bilgilendirme yapılarak, yeterliği bulunan hastanın onamı alınmalıdır. Bu bilgilendirmeye uzaktan sağlık hizmetinin kapsamı, bedeli ve ne zaman sonlandırılacağı gibi hususlar dahil edilmelidir. Aydınlatılmış onamın gerekleri yerine getirilmediği takdirde kişinin özerkliğinin korunması mümkün olamaz. Özellikle dijital teknolojilerin ve cihazların kullanıldığı durumlarda, örtülü ya da geniş onam alındığı varsayılsa bile, bu açık onam verildiği anlamına gelmemektedir. Toplanan verilerin başka araştırmalar ya da gelecekteki çalışmalarda kullanılması amacıyla geniş onam alınmasının geçerliliği etik ve hukuki olarak tartışmalıdır. Bu tür bir onamın hassas sağlık verilerini yeterli derecede korumayacağı düşünülmektedir. Dolayısıyla açık onam verilmesi gereken sağlık verilerinin toplanması ve kullanımı gerekli güvenceleri içerecek şekilde yapılandırılmalı, uzaktan sağlık bilgi sistemi gerekirse her aşamada onam alınacak şekilde standardize edilmelidir. Teletıp uygulamalarıyla ilgili olarak, dijital okuryazarlığı olmayan hastaların, bilgi verilmiş olsa bile teknolojinin kapsamını tam olarak anlamayacağı, dolayısıyla onamlarının gerçek olmayacağı eleştirileri de yapılmaktadır.

Uzaktan sağlık hizmeti alacak kişinin, uzaktan sağlık hizmeti sunulmaya başlanmadan önce bilgilendirilmesi, tarafların açık rızası olmadan ses ve görüntü kaydı alınmasının yasak olduğu ve tarafların açık rızası olması halinde sunulan uzaktan sağlık hizmetine ilişkin görüntülü veya sesli kayıt alınabileceği, bilgilendirmenin sağlık hizmeti talep eden kişi tarafından anlaşılabilir sade bir dil ile yapılması gerektiği ve sağlık hizmeti sunumu kapsamında yerine getirilmesi gereken aydınlatma yükümlülüğüne ilişkin etik ve hukuki gerekliliklerin sağlanması konusu güvence altına alınmalıdır.

### **Rollerin ayrımı ve teletıp eğitimi**

Uzaktan sağlık hizmetlerinin, hem sağlık çalışanları hem de hastalar ve bakım verenlere yeni roller tanımlayarak süreçleri komplike hale getirdiği, hastaya özyönetim sorumluluğu yüklediği açıktır. Teletıp hizmetlerinin verimli olabilmesi için, hekimler, sağlık çalışanları ve yöneticiler arasında görev dağılımı net olarak yapılmalıdır. Bu hizmetleri sağlama ve yararlanma, dijital okuryazarlık gerektirdiği için, hekimin ve hastanın sorumluluklarını destekleyecek eğitimlerin sürdürülebilir olarak verilmesi faydalı olacaktır. Teletıp uygulamaları sağlık sistemine entegre edilecekse, tıp fakülteleri ve uzmanlık eğitimlerinde dijital okuryazarlık, uzaktan hasta muayene etme gibi bilgi ve becerilerin kazandırılmasına yönelik etkinlikler olmalıdır. Yalnızca kurumların değil, hizmeti sunacak hekim ve sağlık çalışanlarının da teletıp uygulamaları için sertifikasyonu önemlidir. Bu süreçlerde destek olabilecek, teletıp sistemi, sağlık verileri gibi sorulara cevap verebilecek dijital sağlık danışmanlarının yetiştirilerek hekim ve hasta arasında köprü görevi görmesi gibi öneriler de yapılmaktadır..



## Sonuç

Gelecek on yıllarda hukuk disiplininin biyoetik disiplini ile kesişim kümesi oluşturması sonucu, olası uluslararası biyohukuk çalışma alanının ilkelerinin de aşağıdaki şekilde olacağı öne sürülmektedir;

- İnsan onuruna saygının en üstün ilke olarak kabul edilmesi,
- İnsanın, bilim ve toplumun menfaatinin önünde öncelikli olması,
- Biyomedikal faaliyetlerin öncelikle hastalara ve araştırmaya katılanlara zarar vermemesi ve eğer mümkün ise klinik uygulamada, hastanın durumunu tedavi etme ya da hastalığı önleme ve tanı koymaya katkıda bulunması gerekliliği,
- Hastaların ve araştırmaya katılanların özerkliğine saygı gösterilmesi ve bunun doğrudan sonucu olarak, herhangi bir biyomedikal girişim için aydınlatılmış onam alınması gerekliliği,
- Özellikle, uygun sağlık bakımı ve temel ilaçlara, sağlık hizmetine adil erişimin sağlanması,
- İnsan onuru ve insan haklarına saygıyı merkeze koyarak yürütmek şartıyla bilimsel araştırma yapma özgürlüğü,
- Tanımlanabilir kişilere ilişkin sağlık verisinin gizliliğinin korunması,
- Bir kimsenin özellikle genetiği ile ilgili sağlık bilgisini bilme ve bilmeme hakkı,
- Örselenebilir/savunmasız kişilerin özel olarak korunması,
- Genetik bilgi dahil, sağlık bilgisine dayanarak ayrımcılık yapmamak ve damgalamamak,
- İnsan bedeni ve parçalarının ticarileştirilmemesi,
- İnsanlığın kimliği ve bütünlüğünün korunması, özellikle, üreme amaçlı insan klonlama ve insan germ-line müdahalelerinin yasaklanması,
- Biyomedikal faaliyetlerden ortaya çıkan etik, hukuki ve sosyal konuları değerlendirmek üzere uygun aşamada, bağımsız, multidisipliner ve çoğulcu etik komitelerin oluşturulması,
- Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki uluslararası araştırmalarda, adaletin sağlanması.

Biyoloji ve tıp alanındaki gelişmeler, toplumu, insanlığı ilgilendiren yeni ve karmaşık etik sorunlara yol açmaktadır. Bu bağlamda, kullanılan teknolojilerin, ortaya çıkan yeni buluşların, araştırmaların insan hakları ve insan onuruna saygılı bir şekilde yapılması, yasalarla güvence altına alınması gerektiği konusu açıktır. Ancak, insan haklarının belirsizliği sağlık konusuna özgü olmayabilir ve aslında, söz konusu olan sınırlı kaynakların dağıtılması olduğunda ortaya çıkan bir sorunun çözümünde insan haklarının temel bir zorluk ile karşılaştığı söylenebilir. Bununla birlikte, biyomedikal uygulamalar ve araştırmaların ortaya çıkardığı sorunların büyük kısmının sadece insan onuru yaklaşımı ile kesin çözüme ulaştırılamayacağı görüşü de bulunmaktadır. Tüm bu nedenlerle, insanın temel hak ve özgürlüklerini etkin şekilde korumanın, insan onurunu koruma yaklaşımının yanı sıra, aydınlatılmış onam, bedensel bütünlüğü koruma, ayrımcılık yapmama, mahremiyet gibi insan haklarını da içerdiği ölçüde mümkün olabileceği dile getirilmektedir. Bilgi ve iletişim teknolojileri alanındaki gelişmeler kaçınılmaz olarak tıp alanını da etkileyecek ve tanı/tedavi/rehabilitasyon alanlarındaki tıbbi uygulamaları değiştirecek, dönüştüreceklerdir. Bu değişim ve dönüşümden hem sağlık hizmetini sunanlar hem de bu hizmeti talep edenler kaçınılmaz olarak etkileneceklerdir. Tıbbi bilişimin ortaya koyduğu/koyacağı bu “yeni” durumların, en az etik değer harcayan ve en çok etik değeri koruyan bir yapıda olması, insana yararı gözetmesi, insanı amaca araç olarak gören yaklaşımdan uzak olması önemli olmalıdır.

Tıbbi bilişimdeki gelişmeler karşısında da aşağıdaki sorulara yanıt verebilecek disiplinler arası etik kurulların danışmanlık niteliğindeki kararları önemli olacaktır; Ne yapılmalıdır? Neye nereye kadar izin verilebilir? Yapılması mümkün olan her şey yapılmalı mıdır, yoksa bir sınırlama getirilecek midir? Bu sınırlama nasıl getirilecektir? Gerekli olan ile olmayan, izin verilebilir olan ile olmayan arasındaki sınır nasıl temellendirilebilir? Neyin yasaklanması nasıl temellendirilecektir?

Günümüzde sağlık verileri, sosyal medya, akıllı telefon uygulamaları, akıllı bilgisayarlar, hastane kayıt sistemleri vb. gibi pek çok araç aracılığı ile işlenebilmekte, saklanabilmekte ve aktarılabilmektedir. Ancak, henüz gerekli ve yeterli teknolojik önlemler alınmadan kişisel sağlık verilerine erişim sağlanması, olumsuz ve geri dönülemez sorunlara neden olabilecektir.

Kişinin özel alanlarının ve özel yaşamının ve bu alanlarla ilgili olarak elde edilen bilgi ve verilerin devlet müdahalesine karşı korunma hakkının, Birleşmiş Milletler İnsan Hakları Evrensel Beyannameyi düzenlemeleriyle güvence altına alındığı unutulmamalıdır. Devlet tarafından izlenen sağlık politikalarının, oluşturulan yasal düzenlemelerin de bu çerçevede değerlendirilmesi demokratik toplum gerekleri açısından önemlidir.

Diğer taraftan daha iyi sağlık hizmeti sunmak, en pahalı ve en son teknolojiyi uygulamak demek değildir, olmamalıdır. Çünkü daha yüksek teknolojinin sınırı yoktur. Ne yazık ki tıbbın bugün geldiği noktada geçerli olan tıbbi sistemler, kendisini sadece teknoloji uygulayıcısı teknik bir adam olarak gören ve yüksek teknolojiyi uygulamadığı zaman sürekli bir şey atladığı, hastası için “en iyiyi” yapmadığını düşünen bir hekim ya da araştırmacı tipolojisi yaratabilmektedir.

Bu alanda çalışan profesyoneller etik sorumluluklarının farkına varmadıkça, hiçbir düzenleyici sistem uygun şekilde çalışmaz. Fazladan yapılacak düzenlemelerin bir tehlikesi de profesyonellerin kendi sorumlulukları yerine, düzenlemelerle uyumlu olmaya dikkat sarf etmeleri yüzünden, ahlaki sorumluluk duygusunun göz ardı edilebilecek olmasıdır. Yani dış denetim elbette önemli ve gereklidir (Araştırma Etik Kurulları, Hastane Etik Kurulları, Oviedo Biyotıp Sözleşmesi, Ulusal yasalar, Dünya Hekimleri Birliği Bildirgeleri, Türk Tabipleri Birliği Bildirgeleri...) ancak daha önemlisi iç denetim mekanizmalarının varlığıdır. Herhangi bir dış yapı/kurum tarafından denetlenmeden de içten gelen doğruyu yapma konusundaki motivasyonun varlığıdır.

Teletıp hizmetleri insan haklarını göz önünde bulundurarak ihtiyaçlara göre kişiselleştirildiğinde, bireylerin özerkliklerini ve saygınlıklarını koruduğunda, kontrol kullanıcıya verildiğinde ve örselenebilir bireyleri izole edici uygulamalar yapılmadığında daha etik ve kullanışlı teknolojiler sağlık sistemlerine entegre olacaktır. Teletıp uygulamalarının etkinliği kanıtlanana kadar, yüz yüze sağlık hizmetlerinin yerine değil, tamamlayıcı ve destekleyici olarak kullanılmalıdır. Hizmetler, hekim-hasta ilişkisini ve güveni gözeterek verilmelidir. Toplum ve sağlık çalışanlarını geliştirmekte olan teletıp teknolojilerine hazırlamak ve dijital okuryazarlık becerileri kazandırmak için eğitimler verilmesi faydalı olacaktır.

#### Kaynaklar:

1. Uzaktan Sağlık Hizmetlerinin Sunumu Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete (10 Şubat 2022)
2. Atlas of EHealth Country Profiles: The Use of EHealth in Support of Universal Health Coverage: Based on the Findings of the Third Global Survey on EHealth 2015. Geneva, World Health Organisation, 2016.
3. Oliveira Hashiguchi, T. C. (2020). Bringing Health Care to the Patient: An Overview of the Use of Telemedicine in OECD Countries. OECD Health Working Paper No. 116. Paris: OECD Publishing.
4. TTB. (2021). Teletıp Uygulamalarına Yönelik Türk Tabipleri Birliği Etik Kurulu Görüşü. >>[https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/teletip\\_hakinda\\_gorus.pdf](https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/teletip_hakinda_gorus.pdf)<<
5. Ünsal, Ç. Z., & Büken, N. Ö. (2018). Biyotıp araştırmaları ile ilgili olarak, “kişisel verilerin korunması kanunu” ve “kişisel sağlık verilerinin işlenmesi ve mahremiyetinin sağlanması hakkında yönetmelik” ne diyor? Türkiye Klinikleri J Med Ethics L, 4(1), 82-90.

## **08 KASIM 2022**

### **ERİŞKİNDE BRONŞEKTAZİ TANI VE TEDAVİSİ**

**Sezgi Şahin Duyar**

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

#### **Tanım ve Tarihçe**

Bronşektazi, havayollarının kalınlaşması ve genişlemesi ile karakterize genelde öksürük ve balgam şikayetlerine yol açan heterojen bir klinik durumdur. Bronşektazinin klinik tanımı ilk kez 1819 yılında stetestobun da mucidi olan René Laënnec tarafından oskültasyon ve otopsi bulguları ile yapılmıştır. 1922'de kontrastlı bronkografiler ile radyolojik olarak tanımlanan bronşektazide histopatoloji ile korelasyonun 1950'lerde ortaya konabilmiştir (1). Günümüzde 2008'de Fleischner Society'nin önerisi doğrultusunda yanındaki artere göre bronş çapının artması, bronşial ağaçta periferde doğru incelmeyen görülmemesi ya da plevral yüzeye 1 cm mesafede bronşial yapıların görülmesi olarak tanımlanmaktadır (2).

1950'lerde nadir görülen bir hastalık olarak bilinmekte iken prevalansı son 10 yılda %40 artarak sık karşılaşılan bir klinik problem dönüşmüştür. İngiltere 2004-2013 yılları arasında 100.000 popülasyonda 566 olgu; Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılında 100.000 popülasyonda 701 olgu olduğu bildirilmiştir. Çin'de kadınlarda %1.5, erkeklerde %1.1 oranında görülmektedir. Yaşla prevalans artar. Kadınlarda erkekelere göre daha sık görülür (1).

#### **Patofizyoloji**

Bronşektazinin enfeksiyon, yapısal bozulma, havayolu disfonksiyonu ve inflamasyon arasındaki kısır döngü sonucu oluşan heterojen bir klinik tablo olduğu düşünülmektedir. Ancak 2018'de Flume ve ark. bu dört bileşen (enfeksiyon, yapısal bozulma, havayolu disfonksiyonu ve inflamasyon) arasında bir döngüden ziyade bir girdap oluştuğunu, her bileşenin birbiriyle etkileştiğini ve başlatıcı faktörün hangisi olduğunun bilinmesinin mümkün olamayacağını ortaya koymuşlardır.

Ağır hastalıkta nötrofilik infiltrasyon ile nötrofil elastaz aktivitesi ve nötrofilik extraselüler trap proteinleri artmaktadır. Eozinofilik infiltrasyon da görülebilmektedir(3, 4, 5).

Bronşektazide akciğer mikrobiyomudaki çeşitliliğin azaldığı ve bu durumun FEV1 kaybı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (6). Ataklar sırasında ise mikrobiyom çeşitliliği aynı bulunmuş ancak interaktomun (türler arasındaki protein etkileşimi) değiştiği gösterilmiştir (7). Mikrobiyom çalışmaları bronşektazide yüksek riskli hastaları belirlememizi de sağlamaktadır. BLESS (Bronchiectasis and Low-

dose Erythromycin Study) çalışması ile Pseudomonas /Veillonella-baskın mikrobiyomda daha sık atak görüldüğü ve Pseudomonas/Haemophilus- baskın mikrobiyomun düşük FEV1 ve artmış inflamasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8, 9).

### Radyolojik ve Klinik Bulgular:

Bronşektazinin Reid sınıflamasına göre 3 radyolojik formu mevcuttur: silindirik/tubuler, variköz ve kistik/sakküler. Radyolojik yayılımı fokal bir alanda ya da diffüz bilateral olabilmektedir (10).

Hastaların %6.2-%10'unda asemptomatik seyrebilmektedir. Ancak bronşektazi sık ataklarla seyreden ağır klinik tablolara da yol açabilir. En sık semptomları kronik öksürük, balgam ve nefes darlığıdır. Gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, intermittent ateş gibi sistemik semptomlara yol açabilir. Ülkemize ait verilere göre hastaların yaklaşık üçte birinde tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, %24.4-78.2'sinde ise tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülmektedir. Fizik muayenede raller, ronküs/wheezing ve clubbing tespit edilebilir. Solunum fonksiyonlarında obstrüktif, restriktif ya da mixed tipte kayıp izlenebilmektedir. Hastaların %8.4'ünde solunum fonksiyonlarının normal olduğu bildirilmiştir (11).

Bronşektazide klinik bulgularla ile mortalite arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için bronşektazi ağırlık indeksi(BAI) ve FACED skalası kullanılabilir. BAI'de yaş, vücut kitle indeksi, FEV1, son 2 yılda hastane yatışı, son 1 yılda alevlenme sayısı, kolonizasyon durumu, Mmrc'ye göre dispne seviyesi ve tutulan lob sayısına göre yapılan puanlamada  $\geq 9$  puan alan olgular ağır kabul edilmektedir. FEV1, yaş, kolonizasyon, yayılım(tutulan lob sayısı) ve dispne seviyesinin İngilizce akrostişi ile adlandırılan FACED skalasına göre  $\geq 5$  puan alanlarda 5 yıllık mortalite %48.5 olarak bildirilmiştir (1).

### Etyoloji ve Klinik Yaklaşım

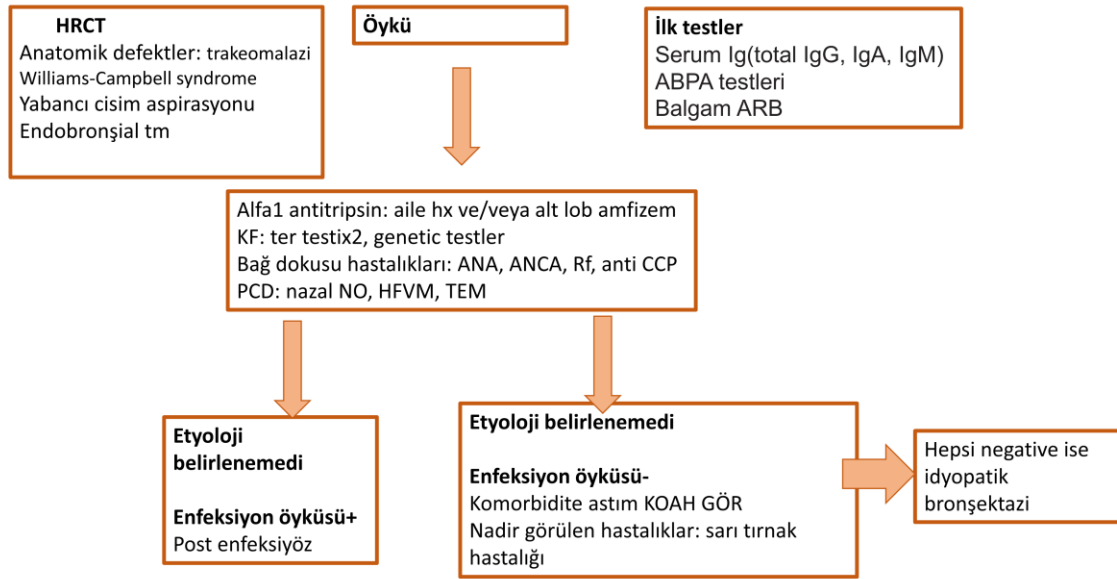
Bronşektazi heterojen bir grup hastalığın klinik sonucu olarak karşımıza çıkar. Birçok endotip ve fenotip tanımlanmıştır. Klinik yaklaşımı değiştirebilen endotipler aşağıda özetlenmiştir (3):

1. Kistik Fibrozis/CFTR-ilişkili hastalık
2. Primer Silier Diskinezi
3. İmmün yetmezlik: Humoral immünite bozukluğu (yaygın değişken immün yetmezlik, X- linked agammaglobulinemia Hyperimmunoglobulin E Sendromu)
4. Otoimmün hastalıklar: Romatoid artirit, inflamatuvar barsak hastalıkları, Sjörger sendromu
5. Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
6. KOAH ve Astım ile ilişkili bronşektazi
7. Non-TB mikobakteriler ile ilişkili bronşektazi

Bronşektazi için 4 farklı fenotipten bahsedilebilir(3,12):

1. Sık atak geçiren:>3 atak/yıl
2. Pseudomonas aeruginosa ile kronik enfekte
8. Kuru bronşektazi: Bu grupta semptomlar ancak mortalite yüksektir. Bu fenotipte non-TB mikobakteriler ile ilişkili bronşektazi akla gelmelidir.
3. Steril bronkore: Balgam miktarında artış olduğu halde balgam kültüründe patojen saptanamamaktadır. Bu fenotip inflamatuvar barsak hastalıklarında sık görülür (13).

Etyolojiye göre klinik yaklaşım Şekil-1 de özetlenmiştir (14).



Şekil 1: Etyolojiye göre klinik yaklaşım

## Genel Tedavi Prensipleri

Bronşektazi tedavisinde semptomları, atak sıklığını ve şiddetini, hastane başvurularını azaltmak, hayat kalitesini ve egzersiz toleransını artırmak, solunum fonksiyonlarını korumak ve iyileştirmek, yaşam süresini uzatmak amaçlanır. Bu amaçlara ulaşmak için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Göğüs hastalıkları branşının rehberliğinde fizyoterapist, göğüs hastalıkları hemşiresi, diyetisyen, göğüs cerrahisi, girişimsel radyolog, kulak-burun boğaz uzmanı, mikrobiyolog, immunolog, tıbbi genetik uzmanı bu ekibin içinde yer almalıdır. Yeni geliştirilen ilaçlara erişim için klinik çalışma sorumlularından ve hasta- hekim iletişiminin gelişmesi için hasta derneklerinden de destek alınmalıdır. Tedavi edilebilir bir etyoloji tespit edilirse buna yönelik güncel tedaviler hastaya sunulmalıdır. Astım, KOAH gibi komorbiditeler için güncel rehberler doğrultusunda tedavi düzenlenmelidir. Sigara bırakma tedavileri konusunda tüm aktif sigara içen hastalara destek verilmelidir. Hava yolu temizleme teknikleri,

solunum kas güçsüzlüğü ve egzesiz intoleransına yönelik programlar içeren kişiselleştirilmiş pulmoner rehabilitasyon uygulamaları tedavinin önemli bir bileşenidir. İnfluenza, pnömokok ve COVID-19 aşılması tüm bronşektazi hastalarına yapılmalıdır. Solunum yetmezliği geliştiğinde uygun hastada uzun süreli oksijen tedavisi ve/veya noninvaziv/invaziv mekanik ventilasyon desteği gerekebilir (15,16).

Cerrahi tedavi medikal tedaviye yanıtız sık atak geçiren lokalize hastalıkta önerilmektedir. Ayrıca hemoptizi, gelişme geriliği, akciğer apsesi, ampiyem, açıklanamayan kitle görüntüsü varlığında da cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. En sık uygulanan cerrahi lobektomidir. Ağır olgular transplantasyon açısından değerlendirilmelidir. Ülkemizde değişik serilerde bronşektazi cerrahisine bağlı morbidite (atelektazi, uzamış hava kaçağı, ampiyem, pnömoni, hemoraji) %8.8-37.7, mortalite ise %0-3.4 oranında görülmektedir (11,16).

Avrupa Solunum Derneğinin bronşektazi rehberindeki öneriler doğrultusunda, sık atak geçiren ( $\geq 3$  atak/yıl) hastalara hava yolu temizliği ve altta yatan nedene yönelik tedaviler optimize edildikten sonra *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ile infekte olanlar için inhale antibiyotikler, *pseudomonas*-dışı bakteriler ile infekte olanlar için makrolidler ile uzun süreli eradikasyon tedavisi verilebilir. Tedaviye cevap alınamadığında inhale antibiyotikler ve makrolidler arasında geçiş yapılabildiği gibi kombine tedaviler de önerilmektedir. *P. aeruginosa*'nın ilk tespitinde de duyarlı antibiyotikler ile 2 haftalık tedavi sonrasında inhale antibiyotikler ile 3 aylık eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (16).

### **Bronşektazide Atak ve Tedavisi**

Bronşektazide atak en az 48 saat süre ile öksürük balgam pürülansı/miktarı, nefes darlığı, egzersiz intoleransı, halsizlik şikayetlerinde artış ya da hemoptizi ile birlikte klinik kötüleşme durumu olarak tanımlanır. Akut faz reaktanları ve balgamda nötrofil elastaz aktivitesinde artış atağı tespit etmeye yardımcı olabilir. Atak kronik bakteriyel infeksiyonlar, hava kirliliği veya viral etmenlere bağlı olarak gelişebilir. Klinik durumda bozulmaya yol açabilecek pnömoni, pnömotoraks, pulmoner emboli ve kardiyak hastalıklar gibi diğer nedenler ekarte edilmelidir. Balgam kültürü gönderilmelidir (17).

Atakta antibiyotik tedavisi ampirik tedaviden ziyade önceki kültürlerdeki duyarlılığa göre tedavi düzenlenmelidir. Afebril, klinik durumu iyi olan hastalara oral antibiyotik önerilebilir. Solunum yetmezliği, kardiyopulmoner instablite, Oral ilaçlara direnç,  $SS \geq 25$ /dk, hipotansiyon, ateş  $\geq 38^\circ\text{C}$ ,  $SpO_2 < 92$  ve ya oral antibiyotiğe yanıtız hastalarda intravenöz antibiyotik verilmelidir. Antibiyotik seçimine ait öneriler Tablo 1 de özetlenmiştir. İnfluenza testlerinde pozitiflik saptanırsa ilk 72 saatte oseltamavir verilebilir (18).

**Tablo 1:** Bronşektazi atağında antibiyotik seçimi

	ORAL(afebril)	IV
Önceki Kültür yok	FQ	Önceki AB tedaviye cevap
Kx:beta laktamaz+bakteri yok	Amoksisilin 3x500mgr	
Kx:beta laktamaz+bakteri var	amoksisillin-klavulanat, 2./3. kuşak sefalosporin, azitromicin, klaritromicin, doksisilin, FQ	
Kx: Pseudomonas	Antibiyograma göre FQ direnci yok ise siprofloksasin 2x 500/750mgr	Antibiyograma göre antipseudomonal penisilin ceftazidime, or aztreonam± FQ/aminoglikozid
Kx: MRSA		Linezolid/vankomisin

AB: antibiyotik, FQ: florokinolon, Kx: kültür, MRSA: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus

Tedavi süresinin 14 gün olması önerilmektedir. Ancak hafif ataklarda, antibiyotik duyarlı patojenler varlığında veya bazal durumuna hızlı dönen hastalarda daha kısa süreli tedavi verilebilir. Atakta inhale antibiyotik tedavisine ara verilmelidir(16,18).

#### **Tedavide yeni ufuklar:**

Bronşektazi tedavisinde etyolojiye yönelik ajanlar, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immümodülatör tedavilerle ilgili devam eden bir çok çalışma mevcuttur. Anti- inflamatuvar tedavi olarak dipeptidil peptidaz inhibitörü olan oral brensocatip ile yapılan çalışmada ilk atağa kadar geçen sürenin tedavi grubunda daha uzun olduğu gösterilmiştir (19). Eozinofilik inflamasyonun hakim olduğu bronşektazilerde yapılan bir çalışmada subkütan yolla uygulanan benralizumab ve mepolizumab ile yaşam kalitesi ve FEV1'de artış tespit edilirken atak sıklığının azaldığı görülmüştür(5). Amikasin-lipozom inhalasyon süspansiyonu ile non-TB mikobakteri infeksiyonlarında kültür konversiyonunun arttığı bildirilmiştir (20). Ayrıca Bronşektazi hastalarında %1 oranında alfa-1 antitripsin eksikliği görülmektedir. Bu hastalara intravenöz alfa1 antitripsin tedavisi önerilmektedir (21).

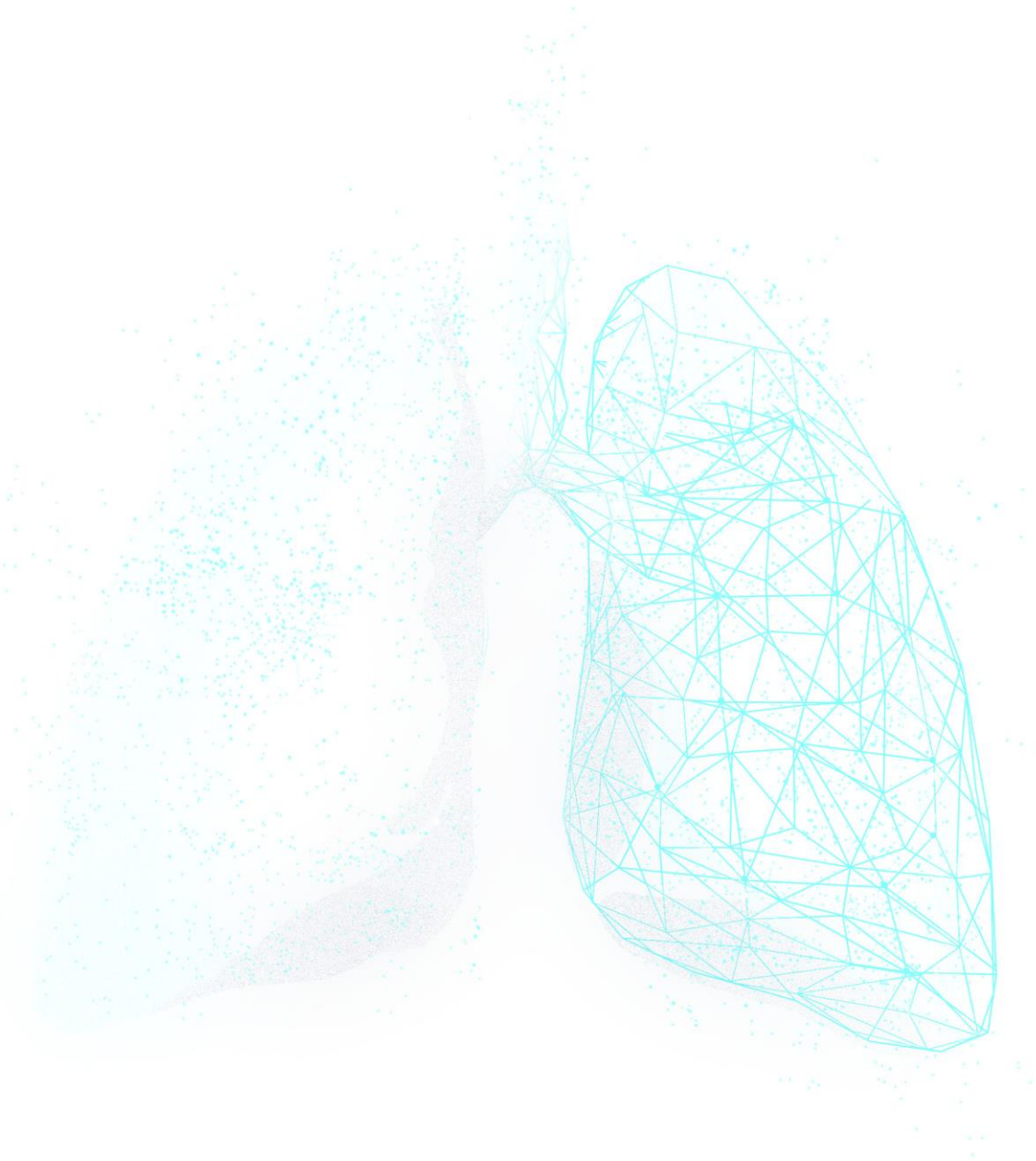
**KAYNAKÇA:**

- 1) O'Donnell AE. Bronchiectasis — A Clinical Review. *N Engl J Med* 2022;387:533-45. DOI: 10.1056/NEJMra2202819
- 2) Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*.2008;246(3):697-722. doi:10.1148/ radiol.2462070712
- 3) Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018;392(10150):880-890. doi:10.1016/S0140-6736(18)31767-7.
- 4) Keir HR, Shoemark A, Dicker AJ, et al. Neutrophil extracellular traps, disease severity, and antibiotic response in bronchiectasis: an international, observational, multicohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):873-884. doi:10.1016/S2213-2600(20)30504-X
- 5) Rademacher J, Konwert S, Fuge J, et al. Anti-IL5 and anti-IL5R $\alpha$  therapy for clinically significant bronchiectasis with eosinophilic endotype: a case series. *Eur Respir J* 2020; 55.
- 6) Richardson H, Dicker AJ, Barclay H, Chalmers JD. The microbiome in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190048. Published 2019 Sep 4. doi:10.1183/16000617.0048-2019.
- 7) Mac Aogáin M, Narayana JK, Tiew PY, et al. Integrative microbiomics in bronchiectasis exacerbations. *Nat Med*. 2021;27(4):688-699. doi:10.1038/s41591-021-01289-7.
- 8) Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1260–1267.
- 9) Rogers GB, Zain NMM, Bruce KD, et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 496–503
- 10) REID LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950;5(3):233-247. doi:10.1136/thx.5.3.233
- 11) Bülbül Y, Erçen Diken Ö, Uğur Chousein EG; ASYOD Akciğer İnfeksiyonları ve Tüberküloz Bilim Kurulu. Ulusal yayınlar ışığında Türkiye'de bronşektazi. *Tuberk Toraks* 2020;68(1):48-65.
- 12) Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *The European respiratory journal*. 2016; 47(4): 1113–22. [PubMed: 26846833]
- 13) Camus P, Colby TV. Bronchiectasis associated with inflammatory bowel disease. *Eur Respir Mon*. 2011; 52: 163–77.
- 14) Suarez-Cuartin, G., Chalmers, J. D., & Sibila, O. (2016). Diagnostic challenges of bronchiectasis. *Respiratory medicine*, 116, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.014>
- 15) Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1446-1462. doi:10.1183/09031936.00119114
- 16) Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629 [https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017].
- 17) Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1700051. Published 2017 Jun 8. doi:10.1183/13993003.00051-2017
- 18) Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:i1-i58. doi:10.1136/thx.2010.136119
- 19) Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2020; 383:2127.



20) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(12):1559-1569. doi:10.1164/rccm.201807-1318OC

21) Oriano M, Amati F, Gramegna A, et al. Protease-Antiprotease Imbalance in Bronchiectasis. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5996. Published 2021 Jun 1. doi:10.3390/ijms22115996



## **08 KASIM 2022**

### **Astımda az konuşulanlar olgularla tartışıyoruz** **Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis**

#### **Gözde KÖYÇÜ BUHARİ**

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Kliniği**

Aspergillus hem iç ortam hem de dış ortamda bulunan saprofitik bir fungustur. Bağışıklık sistemi baskılanmış veya altta yatan akciğer hastalığı olan kişilerde bireyin immün yanıtına bağlı olarak invaziv, saprofitik veya alerjik solunumsal hastalıklara neden olabilir. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) genellikle astım veya kistik fibrozis hastalarında görülen, solunum yollarında kolonize olan Aspergillus'a karşı gelişen aşırı duyarlılık sonucu ortaya çıkan immünolojik bir hastalıktır ve en sık neden olan etken aspergillus fumigatustur (1, 2).

#### **Epidemiyoloji**

Amerika'da genel toplumdaki fungus duyarlılığı %10.4, aspergillus duyarlılığı %6.4 tahmin edilmektedir. Genel toplumda astım hastalarında aspergillus duyarlılığı ve ABPA prevalansı bilinmemekle birlikte, özelleşmiş merkezlerde astım hastalarında aspergillus duyarlılığı %28, ABPA sıklığı %13'leri bulabilmektedir. Aspergillus duyarlı astımlılarda ise ABPA sıklığı %40'ları bulabilmektedir. ABPA nadir bir hastalık olmamakla beraber tanı alma oranları düşüktür ve tanıda gecikme söz konusudur (2, 3).

#### **Klinik bulgular:**

Kontrolsüz astım ve vizing en sık görülen klinik bulgulardır. Hastaların %19'unda astım kontrol altındadır. Atak dönemlerinde hafif ateş, halsizlik, kilo kayıcı, hemoptizi, prodüktif öksürük görülebilir. Kahverengi mukus tıkaçı ekspektorasyonu karakteristik olmakla birlikte %31-69 hastada görülmektedir. Nadiren semptomsuz hastalar olabilir. Uzun süreli mukus tıkaçları sonrasında atelektazi gelişebilir ve buna bağlı bulgular izlenebilir. Uzun süreli bronşektazide çomaklaşma görülebilir (2, 3). Gecikmiş tanı yaygın bronşektazi ve parankimal fibrozise ve sonuçta solunum yetmezliği ve kor pulmonaleye neden olabilir (3, 4).

#### **Tanı:**

ABPA tanısı klinik, radyolojik ve immünolojik bulguların kombinasyonu ile konulmaktadır. En bilinen tanı kriterleri Rosenberg-Patterson kriterleri ve ISHAM (International Society of Human and Animal Mycology) kriterleridir. Daha yakın zamanda tanımlanan Asano kriterleri ve Saxena ve arkadaşları tarafından önerilen latent sınıf analizine dayalı modifiye ISHAM kriterleri de bulunmaktadır (3, 5-7).

#### **Radyoloji:**

Akciğer grafisi hastaların yarısında normaldir. En sık bulgu konsolidasyon olmakla birlikte atelektazi, tramvay hattı görünümü ve mukus impaksiyonunun göstergesi olarak dış macunu görünümü, eldiven parmağı görünümü izlenebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT)'de bronşektazi ve mukus impaksiyon klasik bulgudur. Bronşektazi her zaman olmayabilir. Santral bronşektazi önemli bir bulgu olmakla birlikte %26-39 vakada bronşektazi periferde uzanır. ABPA'da mukus tıkaçları genellikle hipodens olmakla birlikte yüksek attenüe mukus varlığı ABPA için patognomiktir. Ayrıca tramvay hattı görünümü, dış macunu görünümü, eldiven parmağı görünümü, mozaik attenüasyon, sentrilobüler nodüller, tomurcuklu dal görünümü de izlenebilir (2, 3)

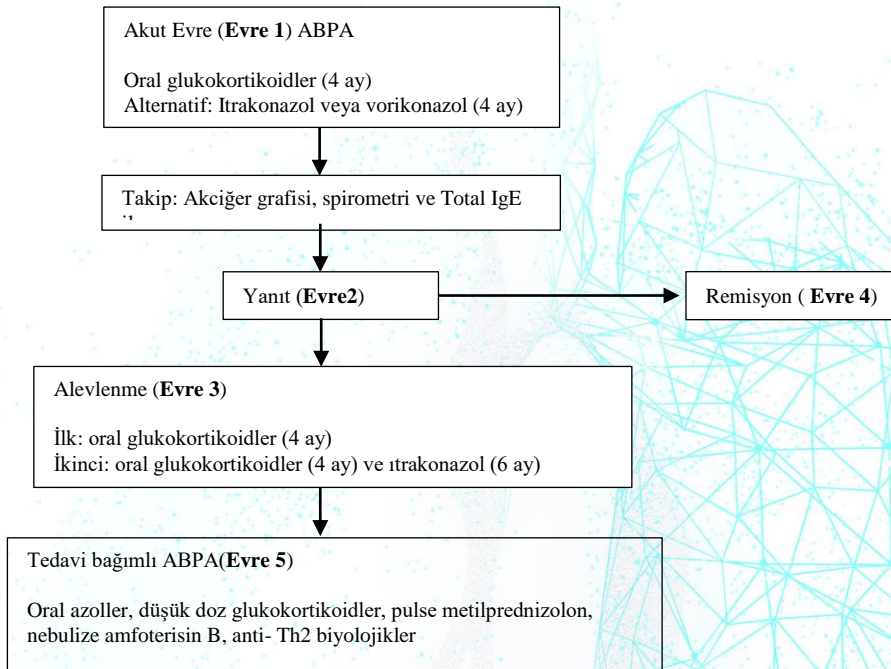
### ABPA Klinik Evrelemesi:

İlk olarak 1982 yılında Patterson ve arkadaşları tarafından beş evrede (akut, remisyon, alevlenme, steroid bağımlı astım ve fibrotik akciğer halsalığı) sınıflandırılmıştır (8). ISHAM grubu Evre-0'dan Evre-6'ya kadar 7 evreli yeni bir klinik evreleme sistemi önermiştir (3). Evreler birbirini ardışık sıralama ile takip etmezler.

### ABPA Tedavisi:

ABPA tedavisinin amaçları fungusun uyardığı proinflatuar yanıtı ve hava yollarındaki fungal yükü azaltıp akciğer inflamasyonunu kontrol etmek, astım kontrolünü sağlamak, alevlenmeleri önlemek, solunum fonksiyonlarını korumak, bronşektazi ve kronik pulmoner aspergilloz gibi komplikasyonları önlemek ve tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirmektir (1, 9). ABPA'da evrelere göre önerilen tedavi yaklaşımları Şekil-1'de gösterilmiştir (2).

### Şekil-1: ABPA'da evrelere göre önerilen tedavisi algoritması



Tedavinin ana bileşeni olan glukokortikoidler inflammatuar yanıtı azaltırlar. Akut evre ve alevlenmelerin tedavisinde etkilidir (4). Triazol antifungaller hava yollarındaki fungal yükü ve buna bağlı antijenik uyarıyı azaltırlar, bunun sonucunda inflamasyonu azaltırlar. Birinci kuşak triazolun içerisinde en sık kullanılan itrakonazoldür. İkinci kuşak triazolun (vorikonazol, posikonazol, isavukonazol) doku penetrasyonu ve tolerabiliteleri daha iyi olmakla birlikte maliyetli olmaları dezavantajlarıdır. Itrakonazol tedavisi başarılı olmazsa veya itrakonazol direnci saptanırsa kullanımları düşünülebilir (10).

### Akut Evre (Evre 1) ABPA tedavisi:

Akut ABPA da ilk seçenek oral glukokortikoid kullanımıdır. Hastada astım kontrol altındaysa veya glukokortikoidler kontrendike ise antifungal ajanların kullanımı gündeme gelebilir. Düşük doz, yüksek doz ve ara doz glukokortikoid rejimleri tanımlanmıştır (4). Akut evre ABPA da düşük doz ve yüksek doz glukokortikoid rejimleri karşılaştırıldığında uzun dönem etkinlik benzer olmakla birlikte yüksek doz

rejimde erken dönemde (6. Hafta sonunda) tedavi yanıtı olan hasta oranı daha fazla fakat yan etkiler de daha fazla bulunmuştur (11). Ara doz glukokortikoid rejiminde ise başlangıç dönemde uygulanan doz daha düşük olmakla birlikte erken dönemde tedavi yanıtı %100 saptanmıştır (4). Akut evre ABPA'da prednizolon ve itrakonazol tedavileri karşılaştırıldığında uzun dönem etkinlik benzer olmakla birlikte 6. Haftadaki yanıt oranları prednizolon alan hasta grubunda daha fazla saptanmıştır (12).

### **ABPA Alevlenme (Evre 3) tedavisi:**

Oral glukokortikoidler tek başına veya oral itrakonazol ile kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir.

### **Tedavi Bağımlı ABPA (Evre 5) tedavisi**

Bu evrede tedavi seçenekleri oral azoller, düşük doz glukokortikoidler, pulse metilprednizolon tedavileri, nebulize amfoterisin B ve biyolojik tedaviler olarak sıralanabilir.

Nebulize amfoterisin B hava yollarında yüksek konsantrasyonlara ulaşarak klinik etkinlik gösterir. Dolaşıma geçen düzeyleri düşük olduğundan yan etkileri minimaldir. Konvansiyonel preparatın içeriğindeki deoxycholate sürfaktan yıkımına neden olarak bronkospazma neden olabilir. Lipid formülasyonların ise sürfaktan yıkımı üzerine etkisi yoktur (4). Alevlenme tedavisinde kullanımı kısıtlı bulunmuş olmakla birlikte tekrarlayan alevlenmeleri olanlarda remisyonunda kullanımının alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir(13, 14) .

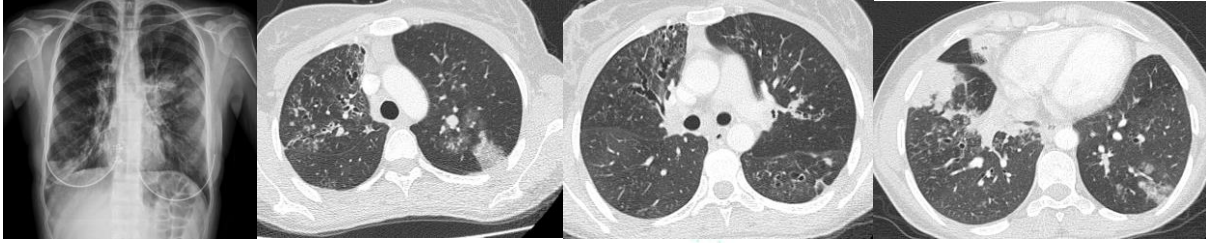
Pulse metilprednizolon tedavisinin etkisi sitoplazmik glukokortikoid reseptöründen bağımsızdır. Etkisini hücre içi kalsiyum homeostazı düzenlenmesi, düz kas fonksiyonu üzerindeki doğrudan etkiler ve serbest oksijen radikallerinin azaltılması ve antiinflamatuvar ve apoptotik yollar aracılığı ile gerçekleşir. Günlük glukokortikoid kullanımının yan etkileri ile karşılaştırıldığında pulse metilprednizolonun steroid koruyucu etkisi doz uygulama frekansının azalmasına bağlıdır (4).

Biyolojik tedaviler ABPA'da endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır, randomize kontrollü çalışmaları yoktur ama etki mekanizmaları nedeniyle tedavide önemli rol oynamaları beklenmektedir. Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab ve Dupilumab tedavide etkinlikleri bildirilen biyolojik ajanlardır. Omalizumabın FeNO ve Total IgE düzeylerini azalttığı, semptomları, alevlenmeleri ve hastane yatışlarını azalttığı, steroid kullanımını azalttığı gösterilmiştir, solunum fonksiyonlarına etkisi farklı çalışmalarda farklı bildirilmiştir (15, 16). Serum Total IgE si <1000 olan hastalar omalizumab tedavisine daha duyarlı bulunmuştur (15). Mepolizumab ile semptomlarda, alevlenmelerde azalma, idame steroid dozunda azalma, kan eozinofil sayısında azalma saptanmıştır. FEV1'de artış gösterilen vakalar bildirilmiştir. Ayrıca radyolojik olarak mukus tıkaçlarında azalma, infiltrasyonda düzelme gösterilen vakalar da bildirilmiştir (17).

### **OLGU SUNUMU**

27 yaş kadın hasta, son 5 yılda 3 kere pnömoni geçirme öyküsü mevcuttu. 1 ay önce öksürük, koyu renkli balgam, hışıltılı solunum ve göğüs ağrısı ile dış merkeze başvurusunda yine pnömoni tanı ve tedavisi almış fakat radyolojik görünümde gerileme olmaması, sol akciğerde yeni konsolide alan gelişmesi nedeniyle sevk edilmişti. Fizik muayenesinde bilateral yaygın ronküs ve skapula altında raller mevcuttu. Solunum fonsiyon testi (SFT)'nde FVC: %45, FEV<sub>1</sub>:%40 (1310 ml) FEV<sub>1</sub>/FVC:77 idi. Daha önce bilinen astım tanısı olmamakla birlikte astımla uyumlu değişkenlik gösteren semptomları, bilateral yaygın ronküs olması ve SFT'nde erken reversibilite testi pozitif saptanması ile astım tanısı koyularak tedavisine başlandı.

Toraks BT'de bilateral santral ve periferik bronşektazi, sağ hiler santral peribronkovasküler yumuşak doku kalınlaşmaları, sağ alt lobda belirgin olmak üzere bilateral yaygın konsolide ağırlıklı infiltrasyonlar, yer yer buzlu cam ve nodüler infiltrasyonlar raporlandı. Olguya ait PA akciğer grafisi ve Toraks BT görüntüleri Şekil-2 'de sunulmuştur.



Şekil-2 : Olguya ait radyolojik görüntüler

Fiberoptik bronkoskopide sol lingula girişinde ve sol alt lob posterobazal segment girişinde mukozaya yapışık sekresyon ile uyumlu lezyon saptandı. Bronş mukoza biyopsisinde eozinofilden zengin kronik iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı.

Yapılan diğer tetkiklerinde Balgam ARB negatif, kültüründe üreme saptanmadı. Tam kan sayımında eozinofil %39,6 (4200 hücre/ $\mu$ L) saptandı. Biyokimyasal parametreler, immünglobulin G, A ve M düzeyleri , periferik kan lenfosit subgrupları normal sınırlarda bulundu. Kollajen doku markırları ve gayta parazit negatifti. Abdomen USG ve ekokardiyografi normal olarak raporlandı. Deri prick testinde A. Fumigatus 4x4 mm izlendi. Total IgE 9060 IU/ml aspergillus spesifik IgE >100 kUA/L saptandı.

Hasta ISHAM kriterlerine göre akut ABPA (Evre-1) tanısı konuldu ve metil-prednizolon 40mg/gün başlandı. 2. Ay kontrolünde hastanın tedavi yanıtı saptandı; semptomları kontrol altında, FEV<sub>1</sub>:%61 (2000) , Total IgE: 6400 IU/ml, PA grafide konsolidasyonda düzelme, Toraks BT de parankimal infiltrasyonlarda düzelme izledi. Hastanın A.fumigatus duyarlılığı ve fungal yükünün fazla olması nedeniyle 1 yıl düşük doz steroid ile takip edilip tedavisi sonlandırıldı. Tedavi kesildiği dönemde total IgE 255 IU/ml'ye kadar geriledi, FEV<sub>1</sub> %83 (2690 ml)'ye kadar yükseldi.

Tedavi kesildikten 10 ay sonra astım semptomlarında artma, FEV<sub>1</sub>' de düşme, eozinofil sayısında artma (%12,9, 1200 hücre/ $\mu$ L), Total IgE düzeyinde yeni bazal değere göre %50'den fazla artma (3140 IU/ml) saptanması ve toraks BT de yeni gelişen konsolidasyon, buzlu cam alanları ve impakte bronşektazi görülmesi üzerine ABPA alevlenme (evre-3) tanısı konuldu ve deflazokort 60mg/gün + itrakonazol 2x200 mg/gün tedavisi başlandı. 2. ay kontrolünde yine klinik, radyolojik ve laboratuvar parametrelerinde tedavi yanıtı saptandı, tedavinin 4. Ayında itrakonazol kesildi flantadin 3mg/gün doza düşüldü. Bu dönemde Total IgE 570 IU/ml izlendi.

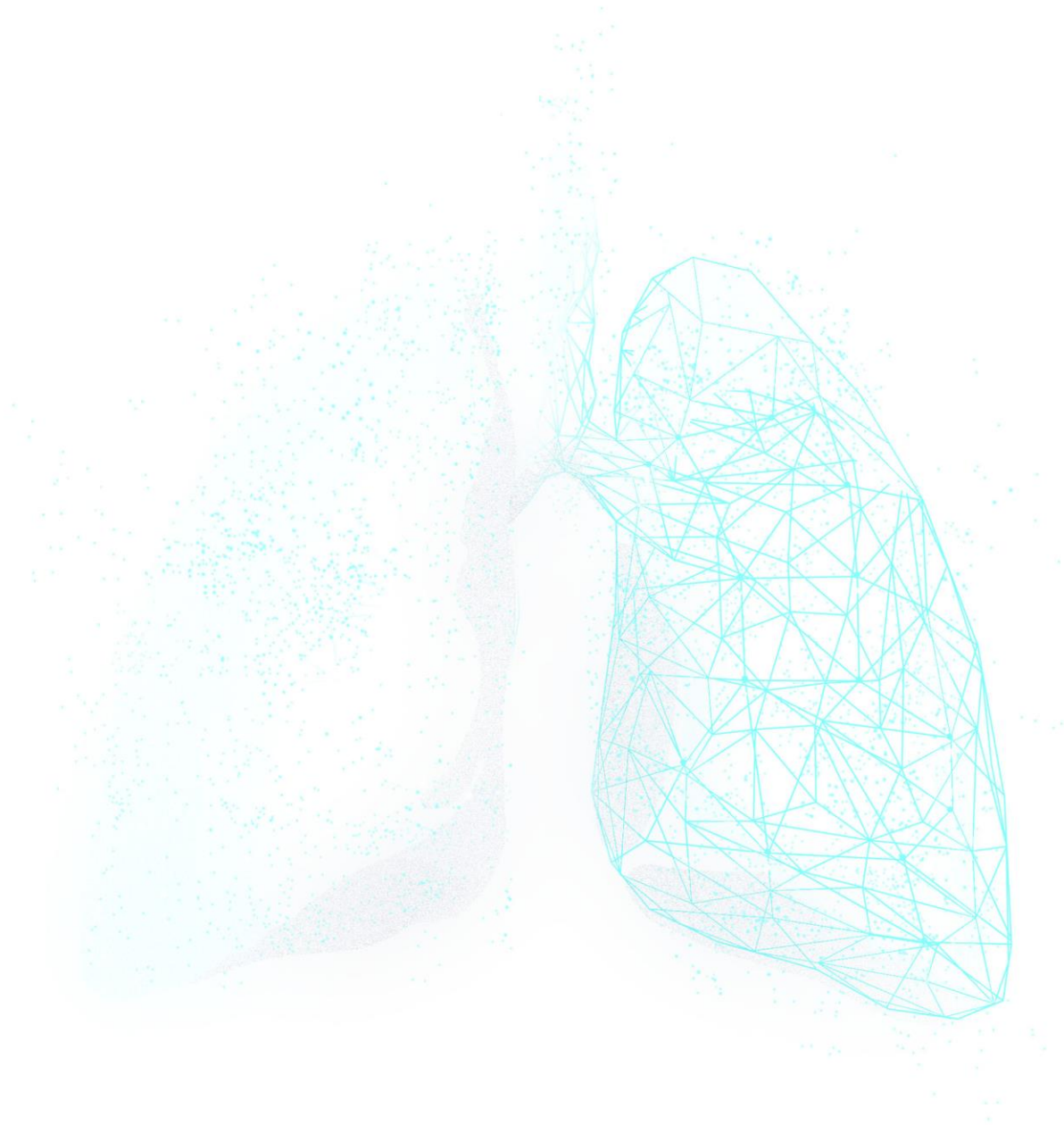
Bir ay sonra yani alevlenme tedavisinin 5. Ayında hastada astım kontrol kaybı, rinit semptomlarında artma, FEV<sub>1</sub>'de düşme, Total IgE'de artma (858 IU/ml), toraks Bt de mukoid impaksiyonda ve eşlik eden infiltrasyonlarda artma saptandı, flantadin dozu arttırıldı. Mevcut takibi ile hastaya tedavi bağımlı ABPA (Evre-5) tanısı ile biyolojik tedavi başlanmasına karar verildi. Total IgE düzeyi ve vücut ağırlığına göre 525 mg/2hf dozda omalizumab tedavisi başlandı. Bu tedavi sonrasında glukokortikoid tedavisi azaltılarak kesilebildi. Hasta omalizumab tedavisi başlanması sonrasında iki yıldan uzun süredir stabil seyretmektedir ve remisyonunda ABPA (Evre-4) tanısı ile kliniğimiz takibindedir.

**Anahtar kelimeler:** Aspergillus, ABPA, glukokortikoid, azoller, biyolojik tedaviler

## KAYNAKLAR

1. Lewington-Gower E, Chan L, Shah A. Review of current and future therapeutics in ABPA. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211047003.
2. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, Aggarwal AN. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clin Chest Med.* 2022;43(1):99-125.
3. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(8):850-73.
4. Dhooria S, Sehgal IS, Muthu V, Agarwal R. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: from evidence to practice. *Future Microbiol.* 2020;15:365-76.
5. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977;86(4):405-14.
6. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1261-8 e5.
7. Saxena P, Choudhary H, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, et al. Which Are the Optimal Criteria for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis? A Latent Class Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):328-35 e1.
8. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med.* 1982;96(3):286-91.
9. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, Prasad KT, Bal A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Med Res.* 2020;151(6):529-49.
10. Wardlaw AJ, Rick EM, Pur Ozyigit L, Scadding A, Gaillard EA, Pashley CH. New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease. *J Asthma Allergy.* 2021;14:557-73.
11. Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, Singh Sehgal I, Garg M, Saikia B, et al. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J.* 2016;47(2):490-8.
12. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, Garg M, et al. A randomised trial of prednisolone versus prednisolone and itraconazole in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J.* 2022;59(4).
13. Chishimba L, Langridge P, Powell G, Niven RM, Denning DW. Efficacy and safety of nebulised amphotericin B (NAB) in severe asthma with fungal sensitisation (SAFS) and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *J Asthma.* 2015;52(3):289-95.
14. Ram B, Aggarwal AN, Dhooria S, Sehgal IS, Garg M, Behera D, et al. A pilot randomized trial of nebulized amphotericin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Asthma.* 2016;53(5):517-24.
15. Aydin O, Sozener ZC, Soyuyigit S, Kendirinan R, Gencturk Z, Misirligil Z, et al. Omalizumab in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: One center's experience with 14 cases. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(6):493-500.

16. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. *Respir Med.* 2017;122:33-42.
17. Schleich F, Vaia ES, Pilette C, Vandenplas O, Halloy JL, Michils A, et al. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: Report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(7):2412-3 e2.



## 10 KASIM 2022

### Oksijen destek tedavide hangisini seçmeli; Hiperoksijenizasyon mu? Permisif hipoksemi mi?

Doç. Dr. Serpil Öcal

Hayvan deneylerinde yüksek  $FiO_2$  solutularak yapılan oksijen çalışmalarının olumsuz sonuçları raporlanmış olmasına rağmen, II.Dünya Savaşı'nın (1939-1945) yarattığı kaosta insanlar üzerinde etik olmayan birçok oksijen solutulma çalışması yapılmıştır. Bu tarihi dramatik süreçte oksijen desteği verilmeden uçuğa bindirilen denekler veya tam tersi %100 oksijen solutularak dalan dalgıçlar gibi bilim etiğine aykırı çok sayıda çalışma raporlanmıştır. Bu çalışmalarda sağlıklı bireylerde yüksek  $FiO_2$  solutulmasının olumsuz etkileri "oksijen toksin sendromu", "oksijen intoksikasyonu" ve "oksijen zehirlenmesi" olarak tanımlanmaktadır.

Normalde deniz seviyesinde Dalton yasasına göre atmosfer basıncı 760 mm Hg iken solunan havada  $PO_2=159$  mm Hg ve yaklaşık akciğere giren havanın oksijen oranı %21'dir. ( $FiO_2=\%21$ ) Arter kan gazında  $PaO_2$  değeri yaşa göre değişmekle birlikte;

- $PaO_2$  normal değeri 80-100 mm Hg'dir.
- $PaO_2$  değeri 60-80 mm Hg olduğunda hasta hipoksemik olarak tanımlanmaktadır.
- $PaO_2$  değeri <60 mm Hg olduğunda hipoksemik solunum yetmezliği olarak tanımlanmakta ve oksijen destek tedavi başlanmaktadır.

Solunum yetmezliğinde oksijen destek tedaviler düşük-yüksek akımlı sistemler, non-invaziv ve invaziv mekanik ventilasyonla uygulanmaktadır. Oksijen destek tedavi invaziv mekanik ventilasyonla uygulandığında kapalı devre sistemi olduğundan ayarlanan  $FiO_2$  direkt akciğere sunulmaktadır. Non-invaziv mekanik ventilasyon desteğinde maskenin yüze tam oturmaması yani kaçakların olması ve aralıklı uygulanması gibi faktörlerle ayarlanandan daha az oksijenin akciğere ulaşabilmektedir. Basit oksijen destek sistemleri olan oksijen kanül ve maskelerinde  $FiO_2$  sunumunu etkileyen faktörler şu başlıklar altında sunulabilir:

- Hastanın solunum paterni
- Maskenin özellikleri
- Maskenin yüze tam oturup oturmaması
- HFNO kullanımında hastanın ağzının açık olması
- Hastanın pik inspiratuvar akım hızı
- Hastanın solunum sayısı arttıkça  $FiO_2$  sunumu azalmaktadır.

Burada hastanın inspiratuvar akım hızına ne kadar yakın akımda oksijen destek tedavi verilirse ayarladığımız  $FiO_2$  sunumu etkin olarak sağlanabilmektedir. Ülkemizde merkezi oksijen sistemine bağlanarak kullanılan flowmetreler maksimum 15L/dak akımla oksijen sunmaktadır. Pandemiye popüler olan nazal yüksek akımlı sistemlerle ise 50-60 L/dak akımla oksijen sunumu sağlanabilmektedir. Hastanın inspiratuvar akım hızına yakın akımda oksijen desteği verilmesi  $FiO_2$  sunumunu etkin hale getirmektedir.

Hastaya spesifik planlanan oksijen destek tedavide oksijen sunumunun akciğere ulaşması bahsedildiği üzere pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Örneğin; %60  $FiO_2$  ile İMV desteğinde akciğere %60  $FiO_2$  net olarak ulaşmaktadır. Basit yüz maskesiyle flowmetre 7-8 L/dak ayarlandığında hastaya %60 oksijen sunulduğu tahmin edilmekle birlikte yukarıda bahsedilen faktörlere bağlı olarak akciğere ulaşan havanın  $FiO_2$  miktarı belki de %40 olacaktır. Solunum yetmezliğinde olan bir hastanın inspiratuvar akım hızı 60



L/dak iken nazal yüksek akımla 60 L/dak ve %60 FiO<sub>2</sub> ile oksijen desteği verildiği tahmin edilirken hastanın ağzının açık olması akciğere ulaşan FiO<sub>2</sub> değerinin %40'lara düşmesine neden olmaktadır.

İlk olarak 1939 yılında yapılan çalışmada 2 sağlıklı erkek bireye %90 oksijen 65 saat boyunca solutulmuştur. Oksijen solutulmasından sonra her iki bireyde vital kapasitenin azaldığı ve bir bireyde bulantı, tekrarlayan kusmalar, taşikardi, febril trakeobronşitis ve dizlerde-dirseklerde ağrı geliştiği raporlanmıştır. Daha sonra Behnke ve ark. 20-40 yaş aralığında sağlıklı erkeklere %99 oksijen solutmuşlardır, 1941 yılında sundukları ilk raporda %99 oksijen soluyan bireylerde 7 saat sonra substernal darlık hissi, dispne ve bulantı olduğu yazılmaktadır. Aynı çalışmanın bir sonraki 1942 yılı raporunda bazı sağlıklı bireylerin %99 oksijen solumayı 17 saate kadar tolere ettiği belirtilmektedir. Takibinde 1945 yılında yapılan büyük bir çalışmada sağlıklı erkek bireylere %100 oksijenin 24 saat verilmesiyle bireylerin %82'inde substernal distress geliştiği, her 3 saatte bir 15 dakika verilen oksijen desteksiz molaların şikayetlerin insidansını azaltmadığı, %75 oksijen verilen bireylerde ise %55'inde semptom gelişmiştir. Bu çalışmada %100 oksijenin kısa süreli sağlıklı bireylerde tolere edilebileceğini, ancak uzun süreli kullanımda %60 altında oksijen sunumunun hastaya zarar vermeden uygulanabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmalarda sağlıklı bireylerde yüksek FiO<sub>2</sub> soluması ile gelişen oksijen radikallerinin olumsuz etkilerini göstermektedir. Özellikle havayolu inflamasyonu ve/veya akciğer parankim inflamasyonu olanlarda oluşan oksijen radikallerinin etkisi daha zarar verici olmaktadır.

Kritik hastalarda İMV uygulanan hastalarda yapılan çalışmada FiO<sub>2</sub> sunumu arttıkça intrapulmoner şant fraksiyonunun ve V/Q eşitsizliğinin arttığı raporlanmıştır. Hastada intrapulmoner şant farksiyonunun artması dışarıdan verilen oksijen desteğine dirençli hala gelmesine neden olmaktadır. Buda mevcut ARDS'nin klinik olarak daha da kötüleşmesine neden olmaktadır. Hayvan çalışmasında 24 saat boyunca kapalı sistem %95 oksijen solutulduğunda hayvanların %50'sinin 7 gün içinde öldüğü raporlanmıştır. Sonrasında ilk 7 günde ölen ve ölmeyen tüm hayvanlara yapılan otopside alveolar hemoraji, intertisyel, perivasküler ve pulmoner ödem geliştiği gözlenmiştir. Benzer olarak başka bir demonstratif çalışmada 6 saat %100 oksijen verilen sağlıklı bireylerde bronkoskopik biyopside eritematöz havayolu, trakeal inflamasyon, mukosilyer klirensin baskılanması ve trakeal epitelyal disfonksiyon izlenmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada da BAL örneklerinde; albümin konsantrasyonunda artma, profibrotik mediyatörlerde artış, erken alveolar hasar ve artmış vasküler epitelyal permeabilite raporlanmıştır. Burada oksijen toksitesine maruz kalan bireylerde gelişen reaktif oksijen radikallerinin verdiği hasar bireyin sahip olduğu enzimatik ve non-enzimatik anti-oksidan aktivitesine bağlı olarak sınırlandırılabilir ya da diffüz akciğer hasarı ARDS ve ölümle sonuçlanabilir.

Kritik İMV uygulanan hastalara hiperoksi uygulamaları yani PaO<sub>2</sub> >100 mm Hg tutulmasının ya da yüksek FiO<sub>2</sub> sunumunun mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Çok merkezli bir çalışmada 36307 İMV hastasında SAPS II, başvuru tipi, azalmış GKS skoru gibi mortaliteye katkısı olan cofounding faktörler düzelterek mortalite değerlendirilmesi yapılmıştır. İlk 24 saatte sunulan yüksek FiO<sub>2</sub> değerleri ile hastane mortalitesi arttığı raporlanmıştır. Hem çok düşük PaO<sub>2</sub> hem de çok yüksek PaO<sub>2</sub> değerlerinin standartize mortalite oranıyla ilişkisi «U şeklinde» izlenmektedir. Bu U şeklinde standartize mortalite oranının en düşük olduğu grup PaO<sub>2</sub> 8.9 kPa (66.75 mmHg) -10.6 kPa (79.5 mmHg) aralığı olarak raporlanmıştır. Başka bir tek merkezli randomize çalışmada 480 hasta konservatif (SpO<sub>2</sub>=%94-98) ve konvansiyonel (SpO<sub>2</sub>=%97-100) oksijen desteği alan 2 grup oluşturulmuştur. Konservatif grupta daha düşük FiO<sub>2</sub> değerleri ve daha düşük PaO<sub>2</sub> değerleri izlenirken, konservatif grupta konvansiyonel gruba göre daha düşük ICU mortalitesi izlendiği raporlanmıştır. PROXİ çalışmasında 1382 hastanın %80 oksijen destek tedavi alan hastalarda uzun süreli takiplerde (median takip süresi 2.3 yıl) mortalite

artmaktadır. Burada görüldüğü üzere yüksek oksijen destek tedavinin mortalite farkı uzun dönemde daha belirgin ortaya çıkmaktadır. Ayrıca yapılan hayvan çalışmasında 48 saat boyunca %95 oksijene maruz kalan fare ve RAW 264.7 hücreleri değerlendirilmiştir. Hiperoksiye maruz kalan makrofajlarda patojen öldürmede önemli bir serbest radikal olan NO üretiminin artmasına rağmen, normoksik kontrollere kıyasla Klebsiella pneumoniae'yi fagosite etme ve öldürme yeteneğini azalmaktadır. İn vitro ve in vivo oksidatif stresin, aktin üzerindeki etkiler yoluyla makrofaj anti-bakteriyel fonksiyonu bozmaktadır, özellikle entübe kritik hastalarda nazokomiyal bakteriyel infeksiyon gelişimi kolaylaşmaktadır.

Hipoksik solunum yetmezliğinde hastaya oksijen desteği sunarak uzun süreli nöropsikiyatrik sağlık hedeflenmektedir. Permisif hipoksiden en olumsuz etkilenen organımız beyindir. Beyin, toplam vücut kütlelerinin %2'sini oluşturmaktadır. Ancak bilişsel işlevi korumak için toplam vücut oksijen tüketiminin %20'sini kullanmaktadır. Beyine oksijen sunumu aşağıdaki faktörlere bağlı olarak değişmektedir:

- Cerebral kan akımına
- Oksijen kontentine
- Oksijen tüketen cerebral metabolik hızı

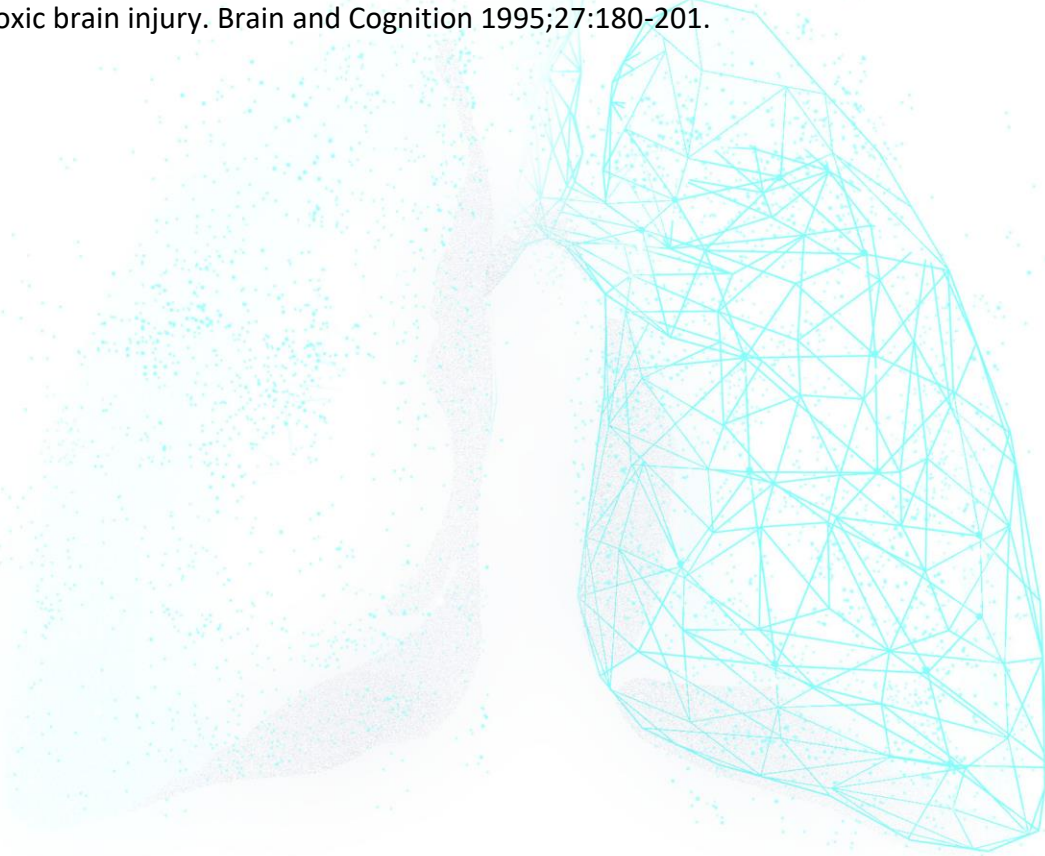
Normal sağlıklı bireylerde juguler venöz oksimetre ile yapılan ölçümlerde hemoglobine bağlı oksijenin yaklaşık %30-40'ı beyin tarafından ekstrakte edilmektedir. Beyine oksijen desteği sağlanamadığında uyarıcı mediyatörlerin eşlik ettiği uyarıcı kompleks kaskadı ve kalsiyum girişi ile nöron hasarı ve sinaptik disfonksiyon gelişmektedir. Akut hipokseminin etkisini kompanze etmek için cerebral kan akımı, glikolizis, oksijen ekstraksiyon fraksiyonu ve eritropoetin üretimi artmaktadır. Haftalar içinde, hipoksiyle artan "İndüklenebilir Faktör-1a" molekülü neovaskülarizasyonu indüklemektedir.

ARDS hastalarında yapılan bir çalışmadan uzun süreli hipoksemik kaldıkları izlenmektedir. Bu çalışmaya göre ARDS'li hasta takibinde SpO<sub>2</sub><%90 ortalama 122 saat, <%85 ortalama 13 saat ve <%80 ortalama 1 saat izlendiği raporlanmıştır. Uzun süreli hipoksemi ile ilişkili gelişen kognitif bozulmalar nöropatolojik değişikliklerle ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak düşük ya da yüksek arteriyel oksijen hedeflerinin potansiyel avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Hem mortalite hem de kognitif fonksiyonlar için hedeflerimiz PaO<sub>2</sub>=60 mm Hg ve SpO<sub>2</sub>=%90 civarında olmalıdır. Oksijen destek tedavide FiO<sub>2</sub> ≤ %60 sunulduğunda oksijen toksite riski minimize edilebilmektedir. Entübe olmayan bir hastada >%60 oksijen desteği alıyorsa 6-8 saat içinde elektif enübasyon planlanmalıdır. İMV uygulanan bir hastada FiO<sub>2</sub>>%60 ise ileri mekanik ventilasyon stratejilerine (PEEP titrasyonu, pron pozisyonu, ECMO vs...) geçilmelidir. Normal sağlıklı bireylerde FiO<sub>2</sub> %75 oksijen 24 saat solununca oksijen toksite bulguları geliştiği bilinmektedir. Özellikle ARDS'de oksidatif stress sonrası gelişen reaktif oksijen partiküllerine akciğer daha duyarlıdır. Bireyin enzimatik ve non-enzimatik anti-oksidan aktivitesi iyiye bu hasarı sınırlayabilir. Bu hasarı sınırlayamazsa absorpsiyon atelektazisi ve şant fraksiyonunda artışla klinik olarak hipoksemiye şiddetlendirecek ve mortaliteyi artıracaktır. Ayrıca hastanın nörokognitif fonksiyonları korumak için permisif hipoksemi sınırını çok düşürmemeye dikkat etmeliyiz.

## Referans

1. Comroe JH, Drips RD, Dumke P, et al. The Effect Of Inhalation Of High Concentrations of Oxygen for Twenty-Four Hours Onnormal Men at Sea Level and at a Simulated Altitude of 18,000 Feet. JAMA 1945; 128(10):710-716.
2. Dackner MA, Landa J, Hirsch J, et al. Pulmonary effects of oxygen breathing. A 6-hour study in normal men. Annals of Internal Medicine 1975;82:40-43.
3. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic Lung Injury. Respiratory Care 2013;58(1):123-141.
4. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Et Al. Neuropsychological Sequelae And Impaired Health Status İn Survivors Of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:50–56.
5. Girardis M, Busani S, Damiani E. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit. The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316(15):1583-1589.
6. Frank L, Bucher JR, Roberts RJ, et al. Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species. Am. Phsiol. Soc. 1978; 699-704.
7. Hopkins RO, Kesner RP, Goldsetin M. Item and order recognition memory in subjects with hypoxic brain injury. Brain and Cognition 1995;27:180-201.



10 Kasım 2022

## Akciğer Kanserinde Oyun Bozanlar

### KOAH

#### *Melahat Uzel Şener*

Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

KOAH dünyada 4. Ölüm nedenidir. Akciğer kanseri ve KOAH birlikteliği %40-70'dir. Akciğer kanseri gelişimi düşük FEV1 ile ilişkilidir ve kötü prognoz göstergesidir. Sigara içen KOAH'lılarda akciğer kanseri gelişme riski 5 kat daha fazladır.

KOAH'ta fonksiyonel bozukluklar; hiperinflasyon, havakımı kısıtlılığı, hava hapsi ve bronş duvarında yapısal bozukluk karsinogenlerin uzaklaştırılmasını azaltır, serbest oksijen radikallerinin oluşum, kronik inflamasyon, DNA tamir hasarı sonucu kansere yatkın bir hale gelir. T lenfosit aktivasyon-süpresyon dengesi bozulması sonucu CD8 tükenmesi, yüksek PD1 düzeyin akciğer kanseri tedavisinde immün check point inhibitörlerine yanıt değiştirebileceği hipotezi üzerinde durulan çalışmalar mevcuttur.

Bir çalışmada akciğer kanseri tanısı konan hastalar geriye dönük değerlendirildiğinde sadece 37 hastaya KOAH tedavisi verildiği, diğerlerinde gözden kaçırıldığı vurgulanmıştır. KOAH, özellikle amfizem varlığı skuamöz cell ca için bağımsız risk faktörüdür. Yapılan bir başka çalışmada amfizematöz grupta nonamfizematöz gruba göre sağkalım daha kötü, yüksek vücut kitle indeksi olanda daha ,y, prognoz saptanmıştır.

Akciğer kanserinde genel ölüm hızı 140.6/100000 iken KOAH varlığında ölüm hızı 1299.2/100000'dir.

Erken evre akciğer kanserinde operabilite değerlendirilirken

- Rezidüel akciğer fonksiyonun tahmininde ilk olarak segment sayımı kullanılmalıdır
- Sınırdaki değerlerde görüntüleme eşliğinde değerlendirilmelidir. (sintigrafi, kantitatif BT)
- Ventilasyon ve perfüzyon sintigrafisinin birlikte kullanılmasına gerek yoktur.
- FEV1, DLCO<%80 ise egzersiz testleri yapılmalıdır.

KOAH hastalarında düşük VO2max düzeyinde kapsamlı pulmoner rehabilitasyon geç komplikasyonları azaltır, VO2max düzeyini artırır. Cerrahi öncesi;

- Sigara bırakılması

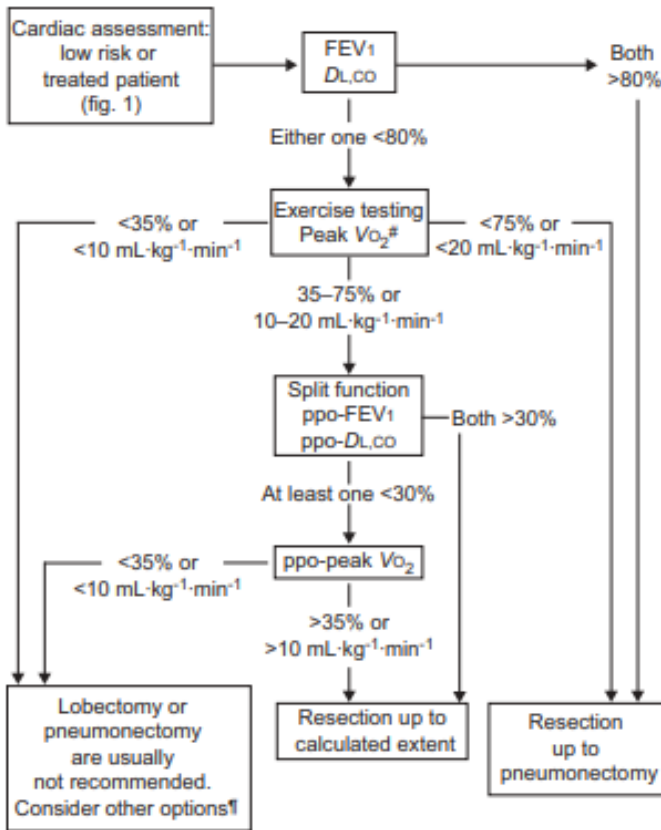
- Fizik aktivite
- Pulmoner rehabilitasyon; perioperatif mortalite, morbidite riskini azaltır.
- Preoperatif rehabilitasyon nutrisyonel desteği de içermelidir.

Evre 1 periferik inoperable akciğer kanserinde stereotaktik radyoterapi önerilir. KOAH ve yaşlı hastalarda güvenlidir. Hacmi 80 cm<sup>3</sup> üzerindeki tümörlerde radyasyon pnömonisi ihtimali artıyor (5cm çap yaklaşık 113 cm<sup>3</sup>) KOAH'lı hastalarda farklı doz veya fraksiyon önerecek kanıt yok. İnoperable T1 ve T2 tümörde SBRT ile 5 yıllık sağkalım %40(<5 cm) bulunmuştur.

Düşük FEV1 ve DLCO'daki erken düşüş RP'nin en erken göstergesi olabilir.

Sonuç olarak;

- Akciğer Kanseri yönetiminde multidisipliner yaklaşım
- Hasta ilk görüldüğünde tütün ürünleri bırakması teşvik edilmeli
- KOAH için optimal medikal tedavi başlanmalı
- Pulmoner rehabilitasyon önerilmeli (nütrisyon desteği dahil)
- Cerrahiye uygun olmayan hastalar mutlaka SBRT açısından değerlendirilmeli
- Seçilmiş vakalarda volüm küçültücü cerrahi ile multimodal tedavi değerlendirilmeli



Eur Respir J 2009; 34: 17-41

**Kaynaklar:**

1. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy) [published correction appears in *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):782]. *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41. doi:10.1183/09031936.00184308
2. Media AS, Persson M, Tajhizi N, Weinreich UM. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities' influence on mortality in non-small cell lung cancer patients. *Acta Oncol*. 2019;58(8):1102-1106. doi:10.1080/0284186X.2019.1612942
3. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Thorax*. 2005 Nov;60(11):975]. *Thorax*. 2005;60(7):570-575. doi:10.1136/thx.2004.037135
4. Henschke CI, Yip R, Boffetta P, et al. CT screening for lung cancer: Importance of emphysema for never smokers and smokers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):42-47. doi:10.1016/j.lungcan.2015.01.014
5. Gao YH, Guan WJ, Liu Q, et al. Impact of COPD and emphysema on survival of patients with lung cancer: A meta-analysis of observational studies. *Respirology*. 2016;21(2):269-279. doi:10.1111/resp.12661
6. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(1):95-98. doi:10.1016/j.ejcts.2007.10.003
7. Benzo R, Wigle D, Novotny P, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation before lung cancer resection: results from two randomized studies. *Lung Cancer*. 2011;74(3):441-445. doi:10.1016/j.lungcan.2011.05.011
8. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222

10 Kasım 2022

## AKCİĞER KANSERİNDE OYUN BOZANLAR: İNTERSTİSYEL FİBROZİS

Dr. Derya Kızılgöz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H

Akciğer kanseri ineterstisyel akciğer hastalığında (İAH), özellikle idiyomatik pulmoner fibroziste (IPF) önemli bir komorbiditedir. IPF akciğer kanseri gelişimi için yüksek risk taşır. IPF' li hastalarda akciğer kanseri prevalansı %2.7-48 olarak bildirilmektedir (1). IPF' de akciğer kanseri insidansı genel populusyona göre artmıştır (112/100000 vs 22.9/100000) (2). Kümülatif insidans da artmaktadır (3). IPF' de akciğer kanseri gelişimi için risk faktörleri sigara kullanımı , ileri yaş, erkek cinsiyet, amfizem varlığı, FVC 'de hızlı düşüş, düşük DLCO olarak sayılabilir. IPF de lezyonlar daha sık skuamoz hücre patolojisindedir, sıklıkla alt loblara ve perifer yerleşir ve sıklıkla fibroitik zeminde gelişir (4). Yapılan çalışmalarda akciğer kanserinde IPF ve İAH varlığında sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu belirtilmektedir (5). Erken evre akciğer kanserinde öncelikli tedavi yöntemi cerrahi tedavidir ve akciğer kanseri bulunan IPF' li hastalarda perioperatif mortalite artmıştır. Yapılan çalışmalarda postoperatif akut alevlenme en önemli komplikasyondur, mortalite oranı yüksektir. Akciğer kanseriyle birliktelik gösteren IPF' li hastalarda 5 yıllık sağkalım IPF olmayanlara göre anlamlı kısadır (6). Yapılan çalışmalarda, en az akut alevlenme wedge rezektomi ve segmentektomide iken en fazla sağkalım lobektomide gözlenir, akut alevlenme için risk faktörleri cerrahi tipi, yüksek KL-6 düzeyi, erkek cinsiyet, azalmış vital kapasite, preoperatif steroid kullanımı ve tomografide UIP paterni olarak belirtilmiştir (7). Yine akciğer kanseri tedavisinde kullanılan konvansinel radyoterapide alevlenme ve radyasyon pnömonisi sıktır. UIP' li olgularda tedavi toksisitesi daha fazladır, V20, MLD ve tedavi dozu arttıkça toksisite artmaktadır (8). Akciğer kanseri ile birlikte interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda radyasyon pnömonisi için risk faktörleri, FVC <%70 olması, RT alanı normal akciğerin >%10'u olması, performans durumu 2-4, SCC varlığı, T2 evre, SBRT'den önce düzenli steroid kullanımı olarak belirtilmektedir (9). Yine lokal ileri akciğer kanseri ve İAH olan hastalarda yapılan bir çalışmada KL-6 düzeyinin yüksek olması ve V20 düzeyinin yüksekliği radyasyon pnömonisi ile ilgili bulunmuştur (10). Yine lokal ileri akciğer kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada UIP varlığında akut alevlenme risk faktörü olarak tanımlanmış, nonUIP olgularda UIP li olgulara göre alevlenme sıklığının daha az olduğu saptanmıştır (11). İleri evre akciğer kanserinde uygulanan kemoterapi tedavisinin destek tedavisine göre sağkalımı arttırmaktadır. Ancak kemoterapi sırasında akut ataklar mortaliteyi arttırmaktadır (12). Yapılan bir çalışmada KT ilişkili akut alevlenmede 70 yaş altı olmak ve UIP paterni risk faktörü olarak tanımlanmıştır (13). Akciğer kanserinde kullanılan immünoterapi (IT) ajanları ile yapılan çalışmalar

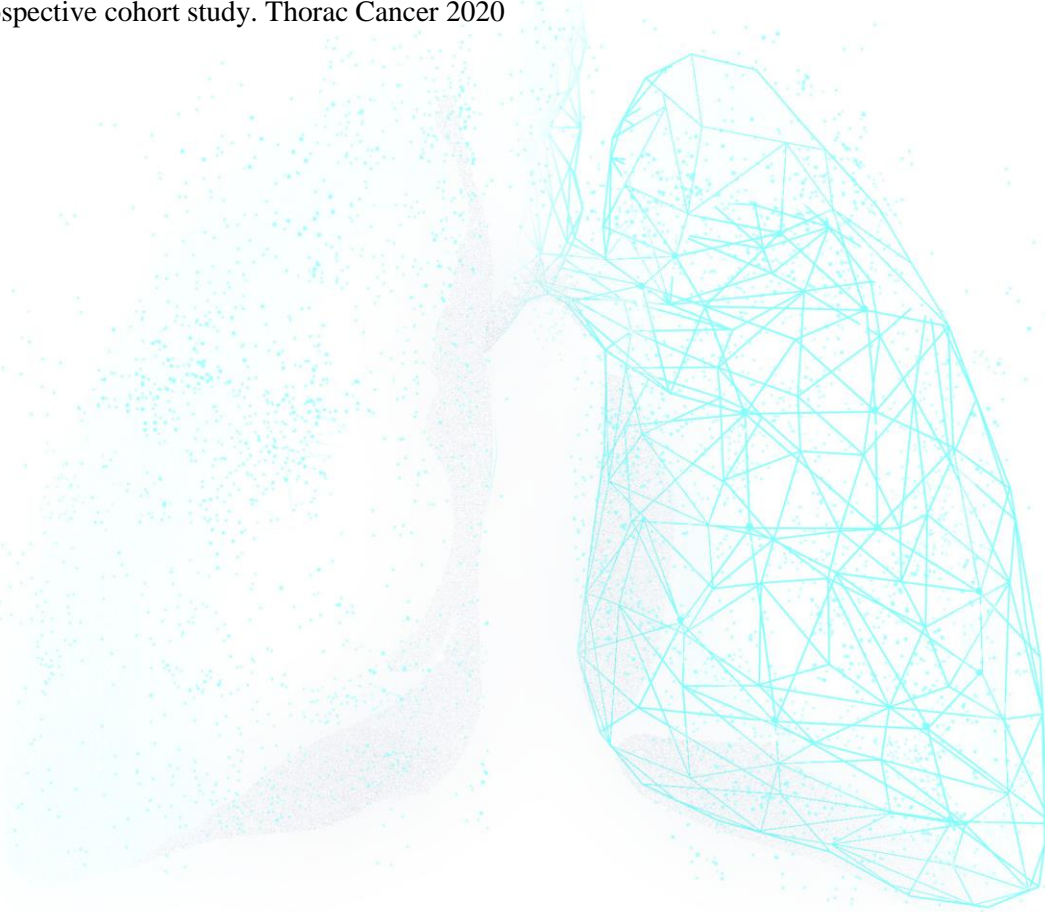
genellikle IT ajanlarının tetiklediği pnömonitler üzerinedir, bu hasta grubu randomize kontrollü çalışmaların dışında tutulduğundan veriler sınırlıdır. İAH, hem IT ile ilgili akciğer hasarını hem de akut alevlenme riskini artırır (14). VC > %70 olan idiyopatik kronik fibrotik akciğeri olan KHDAK hastalarında atezolizumabın prospektif çalışması yüksek pnömoni insidansı (%29.4) nedeniyle erken sonlandırılmıştır (15). Yine, İAH bulunan hastalarla yapılan bir çalışmada nivolumab ilişkili pnömonitin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (16). Yine IPF'li hastalarda yapılan bir çalışmada nintedanip alan KT (pakli-karbo) hastalarında akut alevlenme sıklığında azalma gözlenmiştir (17). Başka bir çalışmada ise KT (paklitaksel-karboplatin) alan hastalarda pirfenidon ile akut atak gözlenmemiştir (18). Sonuç olarak, interstisyel fibrozisi bulunan akciğer kanseri olguları yönetilmesi zor, yan etki potansiyeli fazla olan bir hasta grubudur. Tedavi seçiminde hastanın komorbiditeleri, performans statusu dikkate alınmalı, tedavi planı kişiye özel olarak planlanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: mechanisms and molecular targets. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 593
2. Le Jeune I, Gribbin J, West J, et al.. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med* 2007; 101: 2534–2540
3. Yoo H, Jeong B-H, Chung MJ, et al.. Risk factors and clinical characteristics of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2019; 19
4. Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, et al.. Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol* 2001; 76: 53–57.
5. Gibiot Q, Monnet I, Levy P, et al. Interstitial Lung Disease Associated with Lung Cancer: A Case–Control Study. *J Clin Med.* 2020 Mar; 9(3): 700.
6. Kawasaki H, Nagai K, Yoshida J, et al. Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol* 2002
7. Miyajima M, Watanabe A, Sato T, et al. What factors determine the survival of patients with an acute exacerbation of interstitial lung disease after lung cancer resection?. 2018 Apr; 48(4):404-415. doi: 10.1007/s00595-017-1605-8.
8. Chen H, Senan S, Nossent JE, et al. Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jul 1; 98(3):622-631.
9. Onishi H, Yamashita H, Shioyama Y, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Pulmonary Interstitial Change: High Incidence of Fatal Radiation Pneumonitis in a Retrospective Multi-Institutional Study. *Cancers (Basel)* 2018 Aug 2; 10(8):257.
10. Higo H, Kubo T, Makimoto S, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer patients with interstitial lung abnormalities. *Jpn J Clin Oncol.* 2019 May 1; 49(5):458-464.
11. Kobayashi H, Naito T, Omae K, et al. Impact of Interstitial Lung Disease Classification on the Development of Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease and Prognosis in Patients with Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease Treated With Chemoradiotherapy. *J Cancer.* 2018 May 22; 9(11):2054-2060.



12. Kashiwabara K, Semba H, Fujii S, et al. Difference in benefit of chemotherapy between small cell lung cancer patients with interstitial pneumonia and patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 1065–1071
13. Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Jul;6(7):1242-6.
14. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2018 Nov;125:212-217.
15. Ikeda S, Kato T, Kenmotsu H, et al. A Phase 2 Study of Atezolizumab for Pretreated NSCLC With Idiopathic Interstitial Pneumonitis. *J Thorac Oncol*. 2020 Dec;15(12):1935-1942.
16. Kanai O, Kim HY, Demura Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Thorac Cancer*. 2018 Jul;9(7):847-855.
17. Otsubo K, Kishimoto J, Kenmotsu H, et al. Treatment rationale and design for J-SONIC: a randomized study of carboplatin plus nab-paclitaxel with or without nintedanib for advanced non-small-cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Lung Cancer* 2018
18. Yamamoto Y, Yano Y, Kuge T, et al. Safety and effectiveness of pirfenidone combined with carboplatin-based chemotherapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Thorac Cancer* 2020





**Türkiye  
Solunum  
Araştırmaları  
Derneği**

