

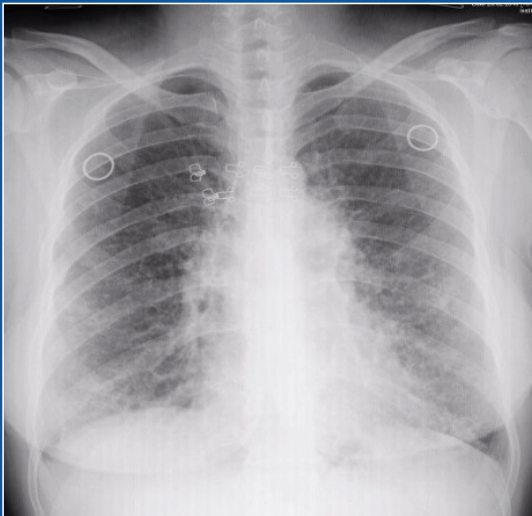
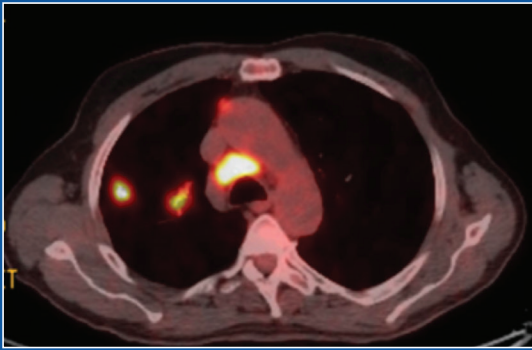
# Akciğer

SİZİN NEFESİNİZ, SİZİN KONGRENİZ...

**16-20 Mart 2016**  
Susesi Luxury Resort  
Belek/Antalya

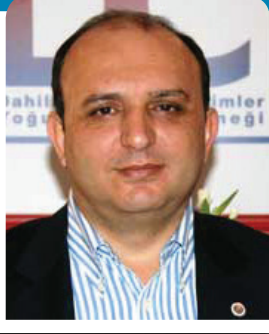
**Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2016**

[www.akcigersagligi.org](http://www.akcigersagligi.org) [www.uask2016.com](http://www.uask2016.com) [www.akad.org.tr](http://www.akad.org.tr)



## Bu Sayıda

- ▶ **Önsöz**  
*Prof. Dr. Akın KAYA, Prof. Dr. Nurhan KÖKSAL*
- ▶ **Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2016**  
*Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ, Prof. Dr. Akın KAYA*
- ▶ **Akciğer Kanseri Taraması; Ne İçin ve Nasıl?**  
*Prof. Dr. Meral GÜLHAN*
- ▶ **Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde (KHDAK) N2 Hastalığa Yaklaşım**  
*Prof. Dr. Muzaffer METİN, Uzm. Dr. Murat KIYIK*
- ▶ **Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyonda Yeni Tedavi Seçeneği; Riociguat**  
*Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA, Yrd. Doç. Dr. Zehra YAŞAR*
- ▶ **Göğüs Ağrısı ve Nefes Darlığı ile Başvuran Mülteci Gebe Olgu**  
*Doç. Dr. Nuri TUTAR, Dr. Burcu BARAN*
- ▶ **Güncel Literatür**  
*Doç. Dr. Hasan KAHRAMAN*
- ▶ **Kliniklerimizi Tanıyalım**  
*Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ*
- ▶ **Olgular ve İnciler**  
*Uzm. Dr. Adem DİRİCAN, Doç. Dr. Şevket ÖZKAYA*
- ▶ **Fotoğrafçının Gördükleri**  
*Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU*



**Prof. Dr. Akın KAYA**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
E-mail: kayaakin@gmail.com



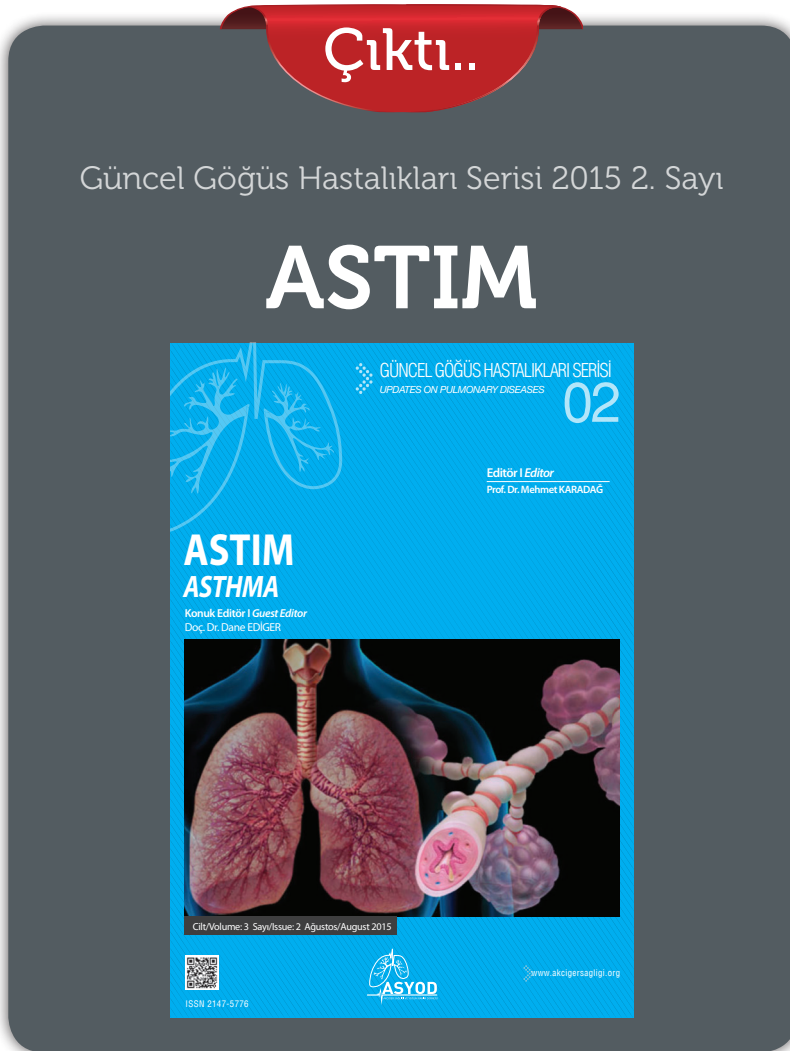
**Prof. Dr. Nurhan KÖKSAL**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun  
E-mail: knurhan@gmail.com

Akciğer Bülteni, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD) tarafından üç ayda bir yayınlanmaktadır. Dergimize yazılar davet yoluyla kabul edilmektedir. Sizlerin de ilginç olgularını, yaşanmış öykülerini ve sorularınızı bekleriz. Ayrıca, öneri ve katkılarınız da bizi memnun edecektir. Bu sayıda güncel konu olarak Akciğer Kanseri Taraması, Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanselerinde (KHDAK) N2 Hastalığa Yaklaşım, Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyonda Yeni Tedavi Seçeneği; Riociguat anlatıldı. Yine bu sayıda olgu sunumunu ilgi ile okuyabilirsiniz. Bültenimize katkıda bulunan tüm yazarlara teşekkür ederiz.

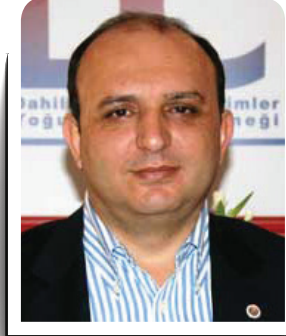
Şimdiden yeni yılın sağlık, mutluluk ve başarı getirmesi dilekleriyle...

Saygılar sunarız.





**Prof. Dr. Tefik ÖZLÜ**  
ASYOD Başkanı  
E-mail: ozlutevfik@yahoo.com



**Prof. Dr. Akın KAYA**  
UASK2016 Kognre Başkanı  
E-mail: kayaakin@gmail.com

## Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2016'ya Davet Ediyoruz...

Değerli, meslektaşlarımız;

İkinci Duyurumuzu sizlere iletiyor olmanın heyecanını, mutluluğunu yaşıyoruz. Aylardır mutfakta hep birlikte hazırlamakta olduğumuz menüyü servis etme zamanı geldi. Bildiğiniz gibi Kongre sürecini farklı bir anlayışla yürüttük. **Mutfakta pişeni servis etmek yerine; hep birlikte pişirip, hep birlikte yiyelim, UASK-2016 ortak aklın, ortak vicdanın sesi, soluğu olsun istedik.** Bütün üyelerimize ve tüm meslektaşlarımıza çağrı yaparak isteklerini, görüşlerini, önerilerini bize iletmelerini istedik. Bu çağrıyı yaparken sadece kongrede tartışılmasını istedikleri konu başlıkları açısından değil; kongre süreciyle alakalı her konuda görüş istedik. Daha önceki kongre deneyimlerinde yaşadıkları sorunları, kongre merkezi ve otel alt yapısı, organizasyon, sosyal programlar, zamanlama, ekipman, tasarım, program akışı gibi bir kongre süreciyle alakalı her konuda aklınıza gelen her düşüncüyü, öneriyi bize yazın dedik. Siz söyleyin biz -imkanlarımız ölçü-

sünde- yapalım dedik. **"SİZİN NEFESİNİZİ** arkamıza alarak, **SİZİN KONGRENİZİ** yapacağız" dedik. Gerçekten de çok güzel görüşler, katkılar ve orjinal öneriler geldi. Süreç içinde bize görüş ve önerilerini ile-

ten tüm meslektaşlarımıza çok teşekkür ediyoruz. Onlar UASK-2016'nın Kongre Organizasyon Komitesi üyeleri oldular ve bu güzel organizasyonu onlara borçlu muyuz. UASK 2016'ya gelen katılımcılarımızın içinize sinen, **"işte benim istediğim kongre buydu!"** diyeceği bir kongreyi yapmanın heyecanını duyuyoruz. Kongremizde hepinizin **"bunu ben önermişim, bu benim fikrimdi"** diyeceği bir şeyler olsun istedik. Tüm katılımcılarımızın en üst düzeyde memnuniyetini amaçladık. Tüm paydaşlarımızın kongreye ayırdığı zamanın, emeğin ve harcadığı kaynakların karşılığını tam olarak alabilmesini hedefliyoruz.

Akciğer hastalıkları, hem Dünya'da hem de ülkemizde en sık görülen, en çok öldüren, en fazla kısıtlayan, en yüksek tedavi maliyetlerine yol açan, önemli ve öncelikli halk sağlığı sorunlarının başında yer almaktadır. Bu hastalıkların tanısı, tedavisi ve izleminde erişkin ve pediatrik göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi uzmanları; tıbbi ve radyasyon onkolojisi uzmanları; yoğun

SİZİN NEFESİNİZ, SİZİN KONGRENİZ...

16-20 Mart 2016  
Susesi Luxury Resort  
Belek/Antalya

www.akcigersagligi.org www.uask2016.com www.akad.org.tr

**Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2016**

**2. DUYURU**



bakım, alerji, çevre ve meslek hastalıkları uzmanları; moleküler biyoloji, enfeksiyon, mikrobiyoloji, patoloji, radyoloji ve nükleer tıp uzmanları; psikiyatristler; hemşire, diyetisyen, fizyoterapist ve psikolog gibi farklı uzmanlık alanlarından profesyonellerin bir ekip anlayışıyla birlikte çalışmalarını gerekmektedir. Tüm bu profesyonellerin katılımıyla gerçekleştireceğimiz UASK-2016'da akciğer sağlığı alanında küresel bilgi ve gelişmeler yanında, ulusal deneyim ve birikimi birinci ağızdan dinleme fırsatını bulacağız.

Kongre programımızı akciğer hastalıklarının tanı, tedavi ve izleminde bize rehberlik edecek, günlük pratiğimizi yönlendirecek en güncel gelişmelerin interaktif olarak paylaşılacağı kurs, panel, sempozyum, karşıt görüş, workshop, uygulama odaları, olgu tartışmaları ve uzman seminerleri gibi çeşitli interaktif oturumlarla, katılımcıların ihtiyacına cevap verecek,

beklentilerini karşılayacak şekilde yapılandırdık. Kongreden eve dönerken yanımızda götüreceğimiz çıktılarını öngörerek bilimsel programı hazırladık. Özellikle sahadaki uzmanlarımızın, uzmanlık eğitimine devam eden asistanlarımızın ihtiyaçlarını, günlük pratiklerinde karşılaştıkları sorunları esas aldık.

Bu bağlamda kongremizde akciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan bronkoskopi, EBUS, invazif ve noninvazif mekanik ventilasyon, endobronşiyal tedaviler gibi önemli girişimsel işlemler için birer uygulama odaları oluşturduk. Kongre süresince açık kalacak olan bu odalarda önceden randevu alarak katılan meslektaşlarımız deneyimli eğitimcilerimizden (Koçlar) uygulamalı eğitim alabilecekler. Asistanlarımız kendilerine tahsis edilmiş Asistan Salonumuzda akciğer hastalıklarının tanı, tedavi ve takibinde temel yaklaşımları deneyimli eğitimcilerimizden interaktif olarak dinleyebilecekler.

UASK-2016 Programı içinde, hastalarımızın tanı ve tedavisinde her zaman yanımızda olup, bize destek veren, güç veren hemşirelerimiz için eş zamanlı bir kongre yapıyor olmanın mutluluğunu ve gururunu da yaşıyoruz.

Bilimsel programların yorgunluğunu dengeleyecek, farklı beklentileri, tercihleri karşılayacak, abartıya kaçmayan,

zengin kültürel ve sosyal programlarla, UASK-2016'nın, zihinlerinizde unutulmaz bir anı olarak kalmasını planlıyoruz.

Bu güzel bilimsel organizasyon için bize çok uygun bir alt yapı ve üst düzeyde servis sağlayabilecek ve katılımcıları rahat, konforlu, keyifli bir şekilde ağırlayabileceğimiz mekanlar olarak Antalya Belek'teki Susesi Luxury Resort ve Ela Quality Resort'u kongre otelleri olarak seçtik. Otellerimizi ve misafirlerimize sundukları imkanları, fırsatları gördüklerinde, 2016 ulusal kongre kontenjanınız için UASK-2016'yı tercih ettiğinden dolayı katılımcılarımızın çok daha mutlu olacaklarından eminiz.

Türkiye'nin her yerinden akciğer sağlığı alanında çalışan meslektaşlarımızın bu kongre için duyduğu heyecanın farkındayız. **"Bu sefer UASK-2015"** diyerek, Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresine (UASK) gün sayan meslektaşlarımıza **"BU SİZİN KONGRENİZ, EV SAHİBİ SİZSİNİZ"** diyoruz.

Gecikmeden UASK 2016 için yerinizi ayırtınız. **"Ben gelecek yıl UASK 2016'ya katılmak istiyorum"** diyerek, şimdiden rezervasyonunuzu yaptırınız.

Sevgi ve Saygılarımızla...

Akın KAYA, Kongre Başkanı  
Adnan AYDINER, Bilimsel Komite Başkanı  
Nuri TUTAR, Kongre Sekreteri  
Murat KIYIK, Bilimsel Program Sorumlusu  
Tevfik ÖZLÜ, ASYOD Başkanı  
Muzaffer METİN, AKAD Başkanı



**Prof. Dr. Meral GÜLHAN**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
E-mail: gulhanmeral@yahoo.com

## Akciğer Kanseri Taraması; Ne İçin ve Nasıl?

### Akciğer Kanseri Taraması Ne İçin Gerekli?

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri içinde birinci sırada yer almaktadır. Dünyada her yıl 1.5 milyona yakın insan akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Ülkemizde de en çok ölüme yol açan kanser akciğer kanseri olup, her yıl yaklaşık 30.000 yeni akciğer kanseri olgusuna tanı konulması öngörülmektedir. Bu olguların çoğu tanı anında ileri evrededir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü raporunda, 2005-2011 yılları arasında tanı alan akciğer kanserli olguların sadece %16'sının lokalize hastalık evresinde yakalandığı bildirilmektedir. Ülkemizde Türk Toraks Derneği bünyesinde yapılan çok merkezli "Türkiye Akciğer Kanseri Haritası" çalışmasında da olguların %85'inin tanı anında lokal ileri ya da metastatik evrede olduğu görülmüştür.

Akciğer kanserinin tedavi sonuçları yuz güldürücü değildir ve bunda tanı gecikmesinin rolü çok önemlidir. Tedavi üzerine yapılan çok sayıda çalışmaya ve yeni

geliştirilen tedavi yöntemlerine rağmen beş yıl sağ kalım oranları, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi gelişmiş ülkelerde bile %18'i geçmemektedir. Ülkemizde %9 civarındadır.

Akciğer kanseri etiyolojisinde sigaranın rolü çok önemli ve tartışmasız bir konudur. Olguların %85-90'ında sigara kullanımı söz konusudur. Bu nedenle akciğer kanserine bağlı ölümlerin azaltılmasında en önemli strateji sigara ile mücadele olmalıdır. Sigara ile etkili mücadele içinde olan gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri mortalitesinde sağlanan azalma bunun en güzel kanıtıdır. Ne yazık ki sigara tüketim oranları dünya genelinde hala çok yüksektir. Sigarayı bırakmış kişilerde de akciğer kanseri riski uzun yıllar çok yüksek seyrederek ve hiçbir zaman içmemiş kişinin düzeyine inmez.

Korunmada istenen başarının sağlanamaması ve mortalite rakamlarındaki yükseklik, akciğer kanserinde tarama ve erken tanıyı önemli kılmaktadır. Aynı zamanda akciğer kanserinin birçok özelliği

taramanın etkili olabileceğini işaret etmektedir. Bu özellikler; yüksek morbidite ve mortalite oranları, yüksek prevalans, iyi tanımlanmış risk faktörlerinin varlığı, bazı tiplerinde hastalığın gelişiminde uzun preklinik faz olması ve erken evrede tedavinin daha etkili olmasıdır. Hastalığın klinik gidişi evre ile direkt ilişkilidir. Beş yıl sağ kalım oranları; evre I de %60'ın üzerinde iken evre IV de %5'den düşüktür. Evre bir olgularda da sağkalım süresi ve tümör çapı arasında doğrudan ilişki vardır. Tüm bu nedenlerle akciğer kanserinde etkin bir tarama programı ile mortalitenin azaltılabileceği düşünülmekte ve bu amaçla çalışmalar sürmektedir.

### Akciğer Kanseri Taraması Nasıl Yapılmalı?

**Akciğer grafisi ve balgam sitolojisi ile tarama:** İlk tarama çalışmaları akciğer grafisi ile yapılmıştır. Bugüne kadar akciğer grafisi ile yapılan tarama çalışmalarının hiçbirinde mortalitede azalma sağlanamamıştır.

mıştır. Toplam altı adet randomize kontrollü çalışma vardır. Son olarak "prostat, akciğer, kolorektal ve over kanser tarama çalışması" (Prostat Lung Colorectal Ovarian-PLCO), akciğer kanserinde yıllık akciğer grafisi ile taramanın da araştırıldığı, 154.942 kişiyi kapsayan büyük bir kanser tarama çalışmasıdır. Bu çalışmanın akciğer kanseri kolunun uzun dönem takip sonuçlarında da mortalitede azalma gösterilememiştir. Mayo Akciğer Projesi tarama çalışmasında ise daha sık takip yapılmış (altı yıl süre ile dört ayda bir akciğer grafisi ve balgam sitolojisi ile) ve yine mortalitede azalma elde edilememiştir.

**Düşük doz bilgisayarlı tomografi ile tarama:** Bilgisayarlı tomografi (BT) pulmoner nodül saptamada akciğer grafisine göre çok daha duyarlıdır. Milimetrik nodüller bile kolaylıkla saptanabilmektedir. BT tekniğinde gelişmeler, bu yöntemle daha düşük radyasyon maruziyeti ile daha yüksek çözünürlüklü görüntü elde edilmesine imkan sağlamıştır. Normal BT ile 7 mSv olan radyasyon dozu, düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile 1.5 mSv'dir. Akciğer kanserinde erken tanı için DDBT ile yapılan gözlemsel çalışmalar ümit vaat edici sonuçlar vermiş ve randomize kontrollü çalışmalar başlatılmıştır. Biri ABD'de, yedi tanesi Avrupa'da yürütülen sekiz adet randomize kontrollü DDBT çalışması vardır. Bunlardan ABD çalışması ile 2011 yılında, ilk kez bir akciğer kanseri tarama çalışmasında mortalitede azalma elde edilmiştir.

**Amerika Ulusal Akciğer Kanseri Tarama Çalışması (National Lung Screening Trial-NLST):** NLST çalışması ABD'de, 33 farklı merkezin katıldığı, yüksek akciğer kanseri riski taşıyan 53.454 kişiyi kapsayan, yıllık DDBT ile akciğer grafisinin karşılaştırıldığı, büyük, randomize- kontrollü bir tarama çalışmasıdır. Tarama risk grubu 55-74 yaş arasında, 30 paket-yıl sigara öyküsü olan (aktif içici ya da bıraktıktan sonra 15 yıldan az süre geçmiş) kişilerden oluşmuştur. Olgulara bazalde ve sonrasında iki yıl yılda bir olmak üzere

re toplam 3 BT çekilmiş ve ortalama 6.5 yıl süre ile takip uygulanmıştır. Tomografi kolunda direk akciğer grafisi koluna göre daha yüksek sayıda olgu tanı almış ve akciğer kanseri mortalitesinde %20 azalma sağlanmıştır. Bu olumlu sonuç tüm dünyada büyük heyecan yaratmış olmakla beraber DDBT ile tarama konusunda birçok soru işareti mevcuttur.

NLST çalışmasında  $\geq 4$  mm nodül varlığı pozitif kabul edilmiştir. Fakat bu nodüllerin %96.4'ü benign çıkmıştır. Yüksek yanlış pozitiflik oranı DDBT taramanın önemli sorunlarından birisidir. Yüksek yanlış pozitiflik oranları yapılacak ek işlemleri ve maliyeti artırmaktadır. "Daha büyük nodül çapının pozitif kabul edilmesi maliyeti azaltırken etkinliği de azaltır mı?" sorusuna yanıt vermek mevcut verilerle mümkün değildir.

Bu çalışmaya alınan kişilerin demografik özelliklerinin ABD'de tarama yapılacak genel popülasyona benzemediği ortaya çıkmıştır. Daha genç ve eğitilmiş olgular ve çalışmaya katılan merkezler dünya çapında önemli akademik merkezlerdir. Milimetrik nodüle yaklaşımda ve yapılan cerrahi girişimlerde, konusunda çok uzman kişilerin multidisipliner yaklaşımı söz konusudur. Dolayısı ile morbidite ve mortalite oranları çok düşüktür. Bu standartlar her merkezde sağlanamayacağı için, bu çalışma sonucu ile DDBT taramanın dünya çapında genellenmesinin mümkün olamayacağı görüşü hakimdir.

Tarama sırasında saptanmış ve çok yüksek oranda malignite açısından yanlış pozitif olan bu nodüllerin takipte hasta üzerinde yarattığı anksiyete, bunun yaşam kalitesine etkisi de önemli bir sorundur. Takibin kaç yıl sürmesi gerektiği, BT ile maruz kalınan radyasyonun uzun dönem etkileri de bilinmemektedir. Uzun dönemde sigara bırakma üzerine negatif etkisi endişe edilen bir diğer konudur.

En uygun risk grubu da tartışılan konular arasındadır. Sadece yaş ve sigara kullanımının riski belirlemede yeterli olup olmadığının riski belirlemede yeterli olup olmadığı, diğer risk faktörleri (aile öyküsü,

kronik obstruktif akciğer hastalığı varlığı...vs), en uygun yaş aralığı, taramaya kaç yaşına kadar devam edilmesi gerektiği yanıt bekleyen sorular arasındadır.

Bir diğer tartışılan konu tarama ile gereğinden fazla tanı (over diagnosis) konusudur. Taramada saptanan kanserlerin hastanın ölümüne neden olmayacak kanser olma olasılığı, normal yollarla tanı konulan akciğer kanserlerine göre çok daha yüksektir.

NLST çalışması üzerinde yapılan ileri analizlerde bir ölümün önlenmesi için 320 kişinin taranması gerektiği görülmüştür. Amerika'da risk grubunun %75'i tarandığında yılda 8100 ölümün önlenilebileceği ve bir ölümün önlenmesi için 240.000 dolar gerektiği tespit edilmiştir. Maliyet etkinlik konusu hala tartışmalıdır.

**Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi ile Yapılan Avrupa Akciğer Kanseri Tarama Çalışmaları:** Avrupa'da yürütülen toplam yedi randomize DDBT tarama çalışması mevcuttur. Bunlar Hollanda-Belçika çalışması NELSON, Danimarka çalışması DLCST, Fransa çalışması DANTE, İtalya çalışmaları MILD ve ITALUNG, Almanya çalışması LUSI ve İngiltere çalışması UKLS'dir. Bu çalışmaların yöntemleri (olguların toplanması, tarama aralıkları ve süreleri, riskli popülasyon tanımları, tomografi değerlendirme teknikleri) birbirinden farklıdır.

Fransa çalışması DANTE (2472 olgu) ile erken tanı oranı BT kolunda daha yüksek olmakla birlikte mortalite oranlarında fark bulunmamıştır. Danimarka çalışması DLCST (4104 olgu) ve İtalya çalışması MILD (4099 olgu) sonucunda da mortalitede azalma tespit edilememiştir. Bu çalışmalar NLST çalışması yanında çok küçük çalışmalardır ve NLST çalışmasının başarısını gölgede bırakmaları mümkün değildir. Hollanda-Belçika ve İngiltere çalışmaları sonuçlanmamıştır. Bunlar diğer Avrupa çalışmalarına göre daha güçlü ve dizaynı daha iyi çalışmalar olup sonuçlarının NLST çalışmasına katkı sağlaması beklenmektedir. Maliyet-etkinlik,

sigara bırakma ve yaşam kalitesi üzerine etkilerine de cevap aranmaktadır.

### **Radyolojik olmayan tarama yöntemleri:**

Moleküler ve protein bazlı tümör biyobelirteçlerin tanıya katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu konuda çalışmalar sürmektedir. Taramada kullanılacak örnekler; hava yolu epiteli, balgam, kan, idrar ya da ekshale edilen solunum havasından elde edilebilir. Üzerinde çalışılan konular; balgamda tümör belirteçlerinin immün histokimyasal ya da moleküler yöntemlerle analizi, balgam sitometrisi, ekshale solunum havasında volatil organik bileşiklerin analizi, bronkoskopik örneklerde genomik ve proteomik analiz,

serum protein mikroarray ile moleküler belirteçlerin araştırılmasıdır. Otoflorasan bronkoscopi ile de erken tanı çalışmaları sürmektedir. Bu yöntemlerle henüz klinik uygulamaya geçilecek düzeyde kanıt yoktur. İleride bu yöntemlerin DDBT tarama ile entegre edilmesi DDBT'nin duyarlılığını artırarak yanlış pozitif sonuçları azaltabileceği düşünülmektedir.

### **Sonuç**

DDBT, akciğer kanseri mortalitesinde azalma sağladığı gösterilen tek tarama yöntemidir. Fakat bu yöntemin kime ve nasıl kullanılacağı konusunda soru işaretleri devam etmektedir. Optimal tara-

ma sıklığı, süresi, en uygun hedef popülasyon (en uygun risk modeli; risk grubu belirlemek için yaş ve sigara dışındaki diğer faktörler), en uygun pozitif nodül tanımı, sonrasında yürütülecek tanı ve takip protokolü yanıt bekleyen önemli sorulardır. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Fransa'da kanserle ilgili kuruluşlarca, ufak farklılıklar olmakla beraber NLST çalışmasındaki uygulamaya benzer şekilde tarama önerilmektedir. Avrupa ülkelerinin çoğunluğunda ise diğer çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Türk Akciğer Kanseri Derneği de DDBT taramasının ülkemizde kitle taraması haline gelmesi için erken olduğu görüşündedir.

### **KAYNAKLAR**

1. Göksel T, Yıldız P, Altın S, et al. Akciğer kanseri. İç: Türkiye'de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri. Ed: Metintaş M. Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, Ankara; 2010: 55-70.
2. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA 2011; 306:1865.
3. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365:395.
4. Field JK, vanKlaveren R, Pedersen JH, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. J Surg Oncol 2013; 108:280.
5. vanlersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). Int J Cancer 2007; 120:868.
6. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191:1166.
7. Becker N, Motsch E, Gross ML, et al. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. J Thorac Oncol 2015; 10:890.
8. Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, Humphrey LL. Patient-centered outcomes among lung cancer screening recipients with computed tomography: a systematic review. J Thorac Oncol 2014; 9:927.
9. Gareen IF, Duan F, Greco EM, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. Cancer 2014; 120:3401.
10. Hensing TA, Salgia R. Molecular biomarkers for future screening of lung cancer. J Surg Oncol 2013; 108:327.
11. deKoning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2014; 160:311.
12. Deffebach ME, Humphrey L. Screening for lung cancer. <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-lung-cancer>, Sep 2015
13. Akciğer Kanseri Tarama (Screening); TAKD Durum Raporu. [http://www.takd.org.tr/haber\\_ic.php?id=6](http://www.takd.org.tr/haber_ic.php?id=6), 2015.



**Prof. Dr. Muzaffer METİN**

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul  
E-mail: muzaffermetin@gmail.com



**Uzm. Dr. Murat KIYIK**

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul  
E-mail: muratkiyik1959@yahoo.com

## Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde (KHDAK) N2 Hastalığa Yaklaşım

**D**ünyada kanserden ölümlerin içinde birinci sırada Akciğer kanserleri yer almaktadır. Dolayısıyla akciğer kanserlerinde tanı ve tedavi şekilleri çok önem taşımaktadır. Tanıda akciğer kanserinin hücre tipi; Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri olarak 2 ana sınıfa ayrılırlar. Tedavi şeklini belirlemede ve uzun dönem sağkalım tahmini yapmada en önemli kriter, hastanın evresinin belirlenmesidir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) günümüzde en etkin tedavi yöntemi erken tanı ve onkolojik prensiplere uygun cerrahi tedavidir (anatomik rezeksiyon + mediastinal lenf nodu diseksiyonu). Ancak tanı konulduğu anda bu hastaların sadece %15-25 kadarı cerrahi tedavi için uygun evrede bulunmaktadır.

Özellikle hastaların mediastinal lenf nodu tutulumu açısından değerlendiril-

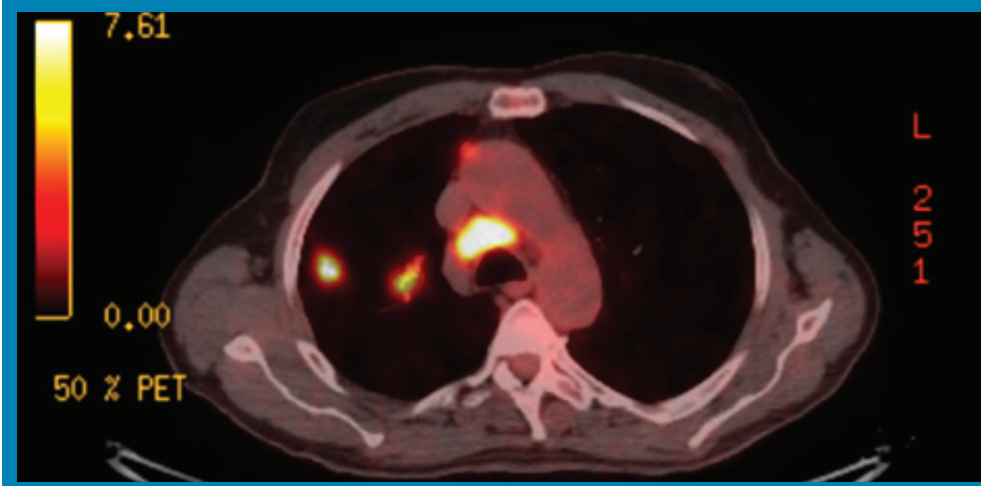
rilmesi uzun dönem sağkalımda çok önemlidir. Mediastinal değerlendirme radyolojik olarak (klinik N-cN) veya doku tanısına göre (patolojik N-pN) yapılmaktadır. İpsilateral mediastinal ya da subkarinal lenf nod tutulumu N2 olarak adlandırılır (Resim 1).

American College of Chest Physicians (ACCP, 2013) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2014) akciğer kanseri tanı ve tedavisinde kullanılan iki büyük rehberdir. Bu rehberlere göre bilgisayarlı tomografide (BT) mediastende lenf nodu (LN) var ve uzak metastaz yoksa, pozitron emisyon tomografi (PET-BT) pozitif veya negatif olmasına bakılmaksızın invaziv evreleme gerekir (öneri 1C). Yine radyografik olarak normal mediasten (BT ve PET-BT) santral tümör veya N1 olan orta derecede kuşkulu N2 ve N3 olan ve uzak metastaz olmayan hastalarda invaziv mediastinal evreleme önerilir (öneri 1C). Ancak periferik evre IA tümör-

lerde BT ve PET BT'de LN tutulumu yok ise invaziv mediastinal evreleme gerekmez (öneri 2B).

Ancak görüntüleme yöntemlerine (BT ve PET- BT) göre yapılan evreleme tek başına çok güvenilir oranlara sahip değildir. Bu sebepten dolayı patolojik evreleme için sitolojik veya histolojik örneklemeye gerekmektedir. EBUS (endobronşial ultrason) veya EUS (endoözefagial ultrason) ile iğne aspirasyon biyopsisi, Mediastinoskopi, Extended mediastinoskopi, VATS (video asiste torakoskopik surgery) ve Anterior mediastinotomi gibi teknikler ile evreleme yapılmaktadır. Rehberler N2 veya N3 pozitifliği kuşkusu olan ve uzak metastazı olmayan hastalarda EBUS ve EUS iğne aspirasyon biyopsinin, cerrahi biyopsi öncesi yapılmasını önerirler (öneri 1B). Ancak iğne biyopsilerinin negatif gelmesi durumunda mediastinoskopi veya VATS kesinlikle yapılmalıdır.





Resim 1. PET-BT'de N2 görünümü.

Goldstraw, N2'nin preoperatif dönemde saptanması durumunda sağkalımın kötü olması sebebiyle, klinik, radyolojik, bronkoskopik olarak N2 düşünülmeyen hastalarda bile mediastinoskopi yapılmasını savunmuştur. N2 hastalarda iyi sağkalım kriterleri; kapsül invazyonunun olmayışı, tek lenf nodu tutulumu ve fiksasyon bulunmayışıdır. N2'ler içinde en iyi sağkalım, torakotomi esnasında ortaya çıkarılan N2'lerde elde edilir. Torakotomi sırasında N2 saptanması durumunda, nodun yayılımı yada fiksasyonu yoksa planlanan rezeksiyon yapılmalıdır. Bu hastalarda beş yıllık sağkalım, %19-45 civarındadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) Evre III N2 hastalık, yeni tanı konulmuş olguların %10-15 kadarını oluşturur. Evre IIIA olguların ise 1/3'ü N2 hastalık olarak görülür. N2 olarak sınıflanan olgular aslında geniş bir spektrum oluşturur. N2 hastalık saptanan olgularda iyi prognostik faktörler; komplet rezeksiyon, tek N2 varlığı, preoperatif N2

olmaması, metastazın intranodal olması, T1 veya T2 olması, subkarinal istasyon haricindeki istasyon pozitifliği olarak belirlenmiştir. Bu olgularda cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık sağ kalım çeşitli faktörlere bağlı olarak %19 ile %30 arasında değişmektedir. Genel anlamda Evre IIIA hastalar rezektabl olarak kabul edilmelerine karşılık, N2 pozitif olan hastalarda en iyi tedavinin seçimi konusunda henüz bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Pratikte N2 hastalıklar kendi içinde 4 gruba ayrılabilir (Tablo 1).

Grup IIIA-1'de preoperatif yöntemlere rağmen (Mediastinoskopi, EBUS-TBİA) saptanamayıp, postoperatif patolojik örneklerde N2 tespiti söz konusudur. Bu tür olgularda ACCP ve NCCN rehberleri iyi performansı olan hastalarda platinum bazlı adjuvan kemoterapiyi önermektedir (öneri 1A). Yine lokal rekürren riski yüksek olan hastalara radyoterapi önerilir (öneri 2C). Pearson, mediastinoskopi ile saptanamayan N2'li hastalarda komplet rezeksiyon sonrası beş yıllık

sağkalımı %41, inkomplet rezeksiyon sonrası ise %24 olarak bildirmiştir. Mediastinoskopi negatifliği yalancı negatiflik bile olsa beş yıllık sağkalım, %30-45 oranında rapor edilmektedir.

Grup IIIA-2'de ise preoperatif tetkiklerde (Mediastinoskopi, EBUS-TBİA) bulunamamış, intraoperatif tek istasyon N2 bulunmuş olgulardan bahsedilir. Rehberler bu tür olgularda planlanan rezeksiyona ve mediastinal lenf nodu diseksiyonuna devam edilmesini önerir (öneri 2C). Bu hastalarda beş yıllık sağkalım çeşitli serilerde %19-45 arasında bildirilmektedir. Rehberler bu hasta grubunda adjuvan KT'de önermektedir.

Grup IIIA-3 hasta grubu preoperatif tetkiklerde (Mediastinoskopi, EBUS-TBİA) tek veya birden çok istasyonda lenf bezi metastazı tespit edilmiş olgulardır. Tedavisinde fikir birliği olmayan hasta grubu bunlardır. ACCP (2013) rehberine göre preoperatif belirlenmiş N2 hastalık varsa (IIIA), definitif KRT veya neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi veya cerrahiye uygun değilse sadece RT önerilir (öneri 1A). Yine National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2014) rehberinde preoperatif saptanan N2 olgularında definitif veya indüksiyon kemoradyoterapi uygulanmalı, eğer progresyon yoksa cerrahi (+/- KT), progresyon varsa onkolojik tedaviye devam edilmeli denmektedir. Neoadjuvan tedaviyle rezektabl hale gelen N2 hastalarının oranı %10 olarak bildirilmiştir. Klinik N2'ler, genelde non-rezektabl olup, survileri çok kötüdür.

Grup IIIA-4 grubundaki olgular bulky, kapsül dışına taşmış N2'si olan hastalardır. Bunların tedavisinde cerrahi dü-

Tablo 1. N2 Alt gruplarının tanımı.

III A - N2 Alt Grup	Tanım
IIIA-1	Preoperatif tetkiklerde (Mediastinoskopi, EBUS) bulunamamış, fakat postoperatif rezeksiyon materyalinin tetkiki sırasında rastlantısal bulunan mediastinal lenf bezi metastazı
IIIA-2	Preoperatif tetkiklerde (Mediastinoskopi, EBUS) bulunamamış, İntraoperatif tanı konulan tek istasyon N2
IIIA-3	Preoperatif tetkiklerde (Mediastinoskopi, EBUS) tek veya birden çok istasyonda lenf bezi metastazı (Grup IIIA-4 özellikleri olmayan)
IIIA-4	Bulky, konglomere, kapsül invazyonu yapan

şünülmaz. Bu olgularda eş zamanlı veya ardışık platinum bazlı KT ve RT (60-66 Gy) uygulanması önerilmektedir (öneri 1A). Klinik N2'ler için, Le-Roux, altı ay içinde hastaların 2/3'ünün öldüğünü, bir yıl içinde ise tümünün öldüğünü rapor etmiştir.

### NEOADJUVANT TEDAVİ

1990'lı yıllarda yayınlanan randomize kontrollü ilk çalışmalarda evre IIIA'da preoperatif KT sonrası cerrahi ile yalnız cerrahinin sonuçları karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak preoperatif KT kolunda, cerrahi kola göre anlamlı sağkalım farklılığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar olgu sayılarının az olması yanında T3N0M0 ve T3N1M0 olguları da içermekteydi. Fakat daha sonraki yıllarda yapılan benzer çalışmalarda preoperatif KT kolunda sağkalım farklılığı gösterilememiştir (Tablo 2).

Cb; carboplatin, CEP; cyclophosphamide, etoposide, cisplatin, EP: etoposide ve cisplatin, MIP: mitomycin, ifosfamide, cisplatin; Pac: paclitaxel, VdP: vindesine ve cisplatin.

Neoadjuvant kemoradyoterapi çalışmalarına bakıldığında N2 olgularda Intergroup 0139 çalışması iki kollu bir çalışma olup; birinci kolda 45 Gy (RT) ve 2 kür Cisplatin/Etoposide (PE) kombine KT eş zamanlı uygulanmış ve takiben progresyon yoksa cerrahi rezeksiyon yapılmış. İkinci kolda ise definitif 61 Gy RT ve eş zamanlı KT (PE) uygulanmış takiben cerrahi rezeksiyon yapılmamış. Birinci kolda mortalite oranları pnömonektomide %22, kompleks pnömonektomide %29,

lobektomide %1 idi. Birinci kolda progresyonsuz sağkalım ikinci kola göre daha iyiydi. (12.8 aya 10.5 ay) (p= 0.017 ve HR= 0.77). Bu çalışmanın sonucuna göre preoperatif kemoradyoterapiyi takiben sınırlı cerrahi rezeksiyon (lobektomi) yapılan olgularda sağkalım sonuçları yalnız kemoradyoterapi alan olgulara göre daha iyi bulundu.

Randomize kontrol gruplu EORTC çalışmasında, IIIA-N2 olgularda, indüksiyon kemoterapisini takiben cerrahi rezeksiyon veya RT kıyaslandı. Ortalama ve beş yıllık tüm sağkalım RT kolunda 17.5 ay ve %14 iken, cerrahi yapılan kolda 16.4 ay ve %15.7 bulundu (HR= 1.06). Progresyonsuz sağkalımda da her iki kol arasında anlamlı fark bulunamadı. Bu çalışmanın sonucu olarak evre IIIA-N2 olgularda indüksiyon KT/RT önerildi.

Intergroup 0139 çalışmasında pnömonektomi sonrası mortalite oranının lobektomiye göre daha yüksek bulunması başka bir çalışmada doğrulanmadı. Evre III olgularda neoadjuvant kemoradyoterapi sonrası (45 Gy RT eş zamanlı Carboplatin/Paclitaxel) pnömonektomi ve lobektomiye karşılaştıran bir çalışmada lobektomiyle sağkalım süresi ve mortalite oranı daha iyi bulunmakla birlikte anlamlı fark bulunmamıştır. Lobektomi/bilobektomi ile 90 gün içinde mortalite oranı %7.3 pnömonektomiyle %7.7 bulunmuştur.

Neoadjuvant tedavide eş zamanlı kemoradyoterapi mi yoksa ardışık kemoradyoterapi mi yapılmalı sorunun yanıtını bir metaanalizde bulmak mümkündür.

Eş zamanlı kemoradyoterapi ile tüm sağkalımda anlamlı fark elde edilmiştir (beş yıllık sağkalımda %4.5 mutlak fayda sağlanmış p= 0.004, HR= 0.84). Lokal progresyon eş zamanlı tedavide daha düşük bulunurken uzak organ nükslerinde her iki tedavi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat akut özofageal toksisite eş zamanlı tedavide daha fazla bulunmuştur (%4'e karşılık %18). Metaanaliz sonuçlarına göre eş zamanlı tedavi planlanması daha uygun görülmektedir. Ardışık tedavi ise eş zamanlı tedavinin alternatifi olabilir.

Cerfolio'nun çalışmasında neoadjuvant kemoradyoterapide definitif doz radyoterapi (60-72 Gy) verilmesinin cerrahi komplikasyonlar açısından güvenli olduğu belirtilmiştir. Toplam 216 olgunun 152'sine lobektomi yapılmış ve hiçbirinde bronkoplevral fistül (BPF) gelişmemiş pnömonektomi yapılan 11 olgunun yalnızca ikisinde BPF görülmüştür. Mortalite oranı %2.3 olarak gerçekleşmiştir.

Sonett çalışmasında ise eş zamanlı KT ile birlikte > 59 Gy RT kullanılmış ve %85 patolojik down staging elde edilmiş. Patolojik komplet yanıt %45 ve beş yıllık sağkalım %46 bulunmuştur. Cerrahi komplikasyon olarak yalnızca bir olguda bronkopulmoner fistül ve bir olguda da postpnömonektomi pulmoner ödem gelişmiş. Postoperatif ölüm görülmemiş. Sonuç olarak da definitif doz RT'nin güvenli olduğu gösterilmiştir.

ACCP kılavuzunda IIIA-3 grubu olguların tedavilerinin multidisipliner konseyde (en az bir göğüs cerrahi, bir radyasyon

**Tablo 2. Neoadjuvant randomize kontrol gruplu çalışmalar.**

Çalışma	n	Evre	Tedavi 1.kol/2.kol	Medyan Sağkalım 1.Kol/2.Kol Ay	Tüm 5 yıllık Sağkalım 1.Kol/2.Kol %
Pass	27	III A	EP+Cerrahi/Cerrahi	29/16 (p= 0.095)	46/21 (2 yıllık)
Rosell	60	III A	MIP+Cerrahi/Cerrahi	26/8 (p= 0.001)	17/0
Roth	60	III A	CEP+Cerrahi/Cerrahi	64/11 (p= 0.008)	56/15 (3 yıllık)
Nagai	62	III A N2	VdP+Cerrahi/Cerrahi	17/16 (p= 0.53)	10/22 p= 0.5274
Sorensen	90	IB-III A/T3	PacCb+Cerrahi/Cerrahi	34/23	36/24

onkoloğu ve bir tıbbi onkoloji uzmanı olmalı) tartışılarak karar verilmesi gerektiği önerilmektedir. Bu hastalarda önerilen tedavi modeli ya definitif kemoradyoterapi veya indüksiyon tedavisini takiben cerrahi tedavidir. Mevcut verilere göre bu iki tedavi yönteminden biri diğerine üstün olmadığı için hangi hastaya hangi tedavinin uygun olabileceğine konseyde karar verilmesi önerilmektedir. Neoadjuvant tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda adjuvant tedavi önerilmemektedir.

“The European Society for Medical Oncology (ESMO)” kılavuzunda ise IIIA-3 grubu olgularda indüksiyon tedavisi sonrası cerrahi veya eşzamanlı kemoradyoterapi seçiminin olgu bazında hastane deneyimine göre karar verilebileceği belirtilmektedir. İndüksiyon tedavisi sonrası evre düşürme sağlanmış olan ve komplet rezeksiyon yapılabilen olgular-

da sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmektedir.

NCCN kılavuzunda IIIA-3 grubu olgular için eşzamanlı definitif kemoradyoterapi veya indüksiyon kemoterapisi ± radyoterapi sonrasında progresyon yoksa cerrahi önerilmektedir. Herhangi bir invazyona (Göğüs duvarı, parietal perikard, diyafragma, mediastinal plevra) bağlı T3 olarak evrelendirilen T3N2M0 olgularda neoadjuvant tedavi önerilmemekte bu olgularda yalnızca definitif kemoradyoterapi önerilmektedir. Radyoterapi planlamada minimum teknolojik standart 3D-CRT (Konformal 3 boyutlu RT) olması, standart preoperatif RT dozunun 45-50 Gy, günlük 1.8-2 Gy ve definitif RT'nin 60-70 Gy arası RT günlük 2 Gy fraksiyonlar şeklinde uygulanması tavsiye edilmektedir. Neoadjuvant olarak da definitif RT nin güvenle uygulanabileceğini ve böylece nodal tutulumda daha iyi

yanıt elde edilebileceği belirtilmektedir. Neoadjuvant KT olarak da platin bazlı bir kombinasyon tedavisi en çok 4 kür önerilmektedir. Postoperatif kemoterapi (Adjuvant KT) gereken olgularda uygulanabileceği belirtilmektedir.

Sonuç olarak evre III N2 hastalıkta bugün için tedavi tartışmalı olup, bu olguların tedavisine hastane konseylerinde karar verilmelidir. İndüksiyon tedavisinde yalnız kemoterapiye kıyasla eşzamanlı kemoradyoterapi ile yanıt oranları ve sağkalım sonuçları daha iyidir. Neoadjuvant tedavi ile downstaging sağlanmış, komplet rezeksiyon yapılabilen olgularda sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmektedir. İndüksiyon tedavisinde eş zamanlı platin bazlı bir kombinasyon kemoterapisi ile definitif radyoterapi uygulanması güvenli bulunmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Robinson LA, RuckdescheJC, Wagner H, et al. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage IIIA.ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2<sup>nd</sup> Edition). Chest 2007; 132: 243-65.
2. Rosell R, Maestre J, Font A, et al. A randomized trial of mitomycin/ifosfamide/cisplatin preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery alone in stage IIIA non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1994; 21 (Suppl 4): 28-33.
3. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1994; 86 :673-80.
4. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. Ann Thorac Surg 1992; 53: 992-8.
5. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 254-60.
6. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 3909). J Clin Oncol 2005; 23 (Suppl 16): Abstract 7014.
7. Van Meerbeeck Jan P, Kramer G, Van Schil P, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage III A-N2 nonsmall cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 442-50.
8. StegeraV, SpengleraW, Hetzela J, et al. Pneumonectomy: calculableornon-tolerable risk factor in trimodal therapy for Stage III non-small-cell lung cancer? Eur J Cardiothorac Surg 2012 ; 41: 880-5.
9. Auperin A, Le Pe´choux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J ClinOncol 2010; 28: 2181-90.
10. Cerfolio RJ, Bryant AS, Spencer SA, et al. Pulmonary resection after high-dose and low-dose chest irradiation. Ann Thorac Surg 2005; 80: 1224-30.
11. SonettJR, Suntharalingham M, Edilman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2004; 78: 1200-1205.
12. Detterbeck FC , Sandra ZL, Diekemper R, et al. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2013; 143 (5) (Suppl): 7-37.
13. L. Crino`L, W. Weder, J. Van Meerbeeck. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Onbehalf of the ESMO Guidelines Working Group2010; 21: 103-5.



**Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA**

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul  
E-mail: ecetinkaya34@yahoo.com



**Yrd. Doç. Dr. Zehra YAŞAR**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu  
E-mail: zehraasuk@hotmail.com

# Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyonda Yeni Tedavi Seçeneği; Riociguat

## GİRİŞ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner hipertansiyonun (PHT) potansiyel olarak tedavi edilebilen bir sebebidir ve masif, tekrarlayan ve/veya organize olan trombüslerin yada damar duvarı yeniden biçimlenmesinin (remodeling) pulmoner damarları tıkaması ve kan akımını yavaşlatması ile karakterizedir. Tedavisiz kaldığında ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Hastalıkta pulmoner damar direnci artar, pulmoner arter basıncı yükselir, hastalık giderek ilerleyerek, sağ kalp yetersizliği ve ölümlerle sonlanır. Tedavisiz ortalama sağ kalım altı-sekiz yıldır.

PHT değerlendirmesi için çok sayıda ve gelişen diyagnostik algoritmalar oluşturulmuştur. KTEPH tanısı çeşitli sebeplerle zor olabilir. Hastalıkta semptomları genellikle nonspesifiktir.

Akut pulmoner emboli sonrasında KTEPH gelişmesi insidansı 0.5-3.8 olarak

bildirilmektedir. Sebebi açıklanamayan pulmoner hipertansiyonu olan hastalar KTEPH açısından mutlaka araştırılmadır. Klinik bulgularla KTEPH'dan kuşkulanan her hastadan akciğer grafisi, ekokardiyografi ve ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi istenmelidir. Normal çıkan bir V/P sintigrafisi sonucu KTEPH tanısını neredeyse tümüyle dışlar. Ventilasyonla uyumsuz bir ya da daha fazla segmental ya da büyük perfüzyon defektinin varlığı KTEPH düşündürür. Tanıyı doğrulama ve hastalığın şiddetini vekronik tromboembolizmin yerleşimini değerlendirmek için yüksek kalitede pulmoner anjiyogram ve sağ kalp kateterizasyonu gereklidir. En az üç aylık etkin antikoagülasyona rağmen pulmoner hipertansiyon semptomlarının bulunması, sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arterial basınç (PAB)  $\geq 25$  mmHg, Pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP)  $\leq 15$  mmHg, veya ölçülemeyen PCWP olması ve pulmoner arterlerde (ana, lobar, segmenter, veya subsegmenter) kronik/

organize trombüs/embolini görüntülenmesi KTEPH tanısını kesinleştirir.

Pulmoner endarterektomi (PEA), KTEPH'da hastalığın potansiyel olarak iyileşmesini sağlayabilen ve dramatik olarak prognozu düzelteren asıl tedavi seçeneği olup deneyimli merkezlerde düşük morbidite ve mortalite ile uygulanabilmektedir. PEA küratif tedavi olmasına rağmen hastaların %20-40'ı çeşitli sebeplerle inoperabl olarak değerlendirilmekte ve ayrıca % 10-20'si ise PEA sonrası persistan veya tekrarlayan PHT tanısı almaktadır. Eşlik eden çok ciddi durumların varlığı sebebiyle cerrahinin kontrendike olması ya da hastanın cerrahiye istememesi, ağırlıklı olarak distal pulmoner arterlerin tutulduğu, çıkarılabilir trombüs miktarının az olduğu ve bu yüzden uygulanacak cerrahi girişimin pek yararlı olamayacağı düşünülen hastalar bu grupta yer almaktadır. Bu hasta grubunda medikal tedavi önem kazanmaktadır. Pulmoner arterial hipertansiyon (PAH) tedavisi ile ortak patofizyolojiye sahip

olmaları nedeni ile Prostanoidler, Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA) ve PDE-5 inhibitörü ilaçlarla yapılmış olan çalışmalar mevcuttur. Bazı olumlu sonuçlar bildirilse de, anlamlı hemodinamik ya da klinik düzelme elde edilememiştir.

Çözünür guanilat siklaz stimülatörü olan riociguat ise KTEPH'de Avrupa, Amerika ve ülkemizde indikasyon onayı alan tek ilaçtır. Fonksiyonel kapasiteyi, hemodinamik bulgularını düzelttiği, PVR ve NT-proBNP'yi azalttığı, altı dakika yürüme mesafesini artırdığı saptanmıştır. Bu derlemede oral riociguat'ın farmakolojik özelliklerinin, klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

#### Farmakodinamik Özellikleri

PHT'nin pulmoner vasküler sistem üzerindeki etkileri, endotel disfonksiyonu ve vasküler remodelingden kaynaklanır. KTEPH'da başlatıcı olayın akut pulmoner emboli olduğu, ancak pulmoner hipertansiyonun ilerlemesinde küçük damarlarda oluşan pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Buna göre pulmoner arterde oluşan tıkanıklık pulmoner arter basıncının yükselmesine ve tromboembolik tıkanıklıktan korunan damar bölgelerinde yüzey geriliminin artmasına sebep olur. Açık arterler pulmoner hipertansiyonun etkileri ile karşılaştığı için bu bölümlerde de yapısal değişiklikler görülür. Endotelial disfonksiyon, nitrik oksit (NO) -çözünür guanilat siklaz (sGS) -siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağı gibi pek çok değişik sinyal yolağındaki değişiklikler olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 1). NO, cGMP'nin sentezini artıran sGC'ye bağlanmaktadır. İntraselüler cGMP ise antifibrotik, antiproliferatif, vazodilatör ve antiinflamatuvar özellikler

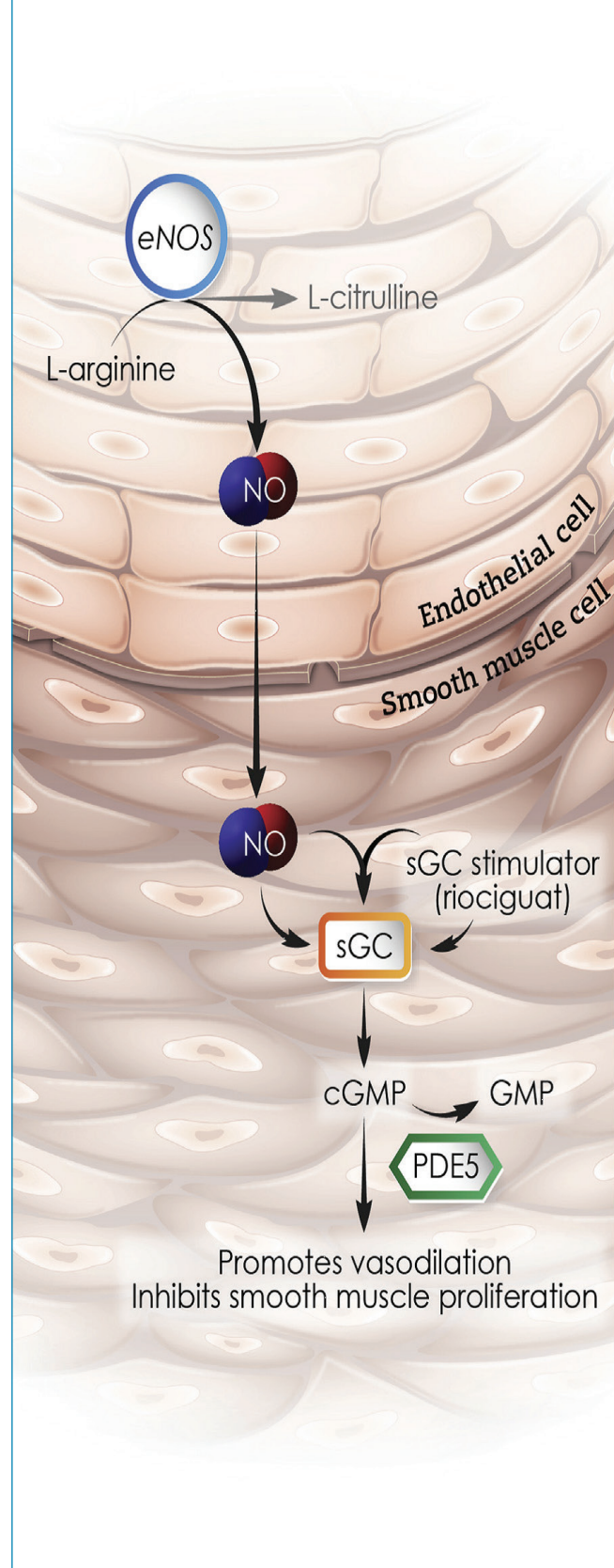
taşımaktadır. PHT, NO sentezinde bozulma ve NO-sGC-cGMP yolağıının yetersiz stimülasyonu ile ilişkilidir. Bu yüzden PHT ve KTEPH'de NO yolağı üzerinde etkili değişik ajanlar tedavide denenmiştir. İnhaled NO ve nitratlar vasküler selektivitelerinin olmaması (nitratlar), kullanım zorluğu ve bırakılınca rebound PHT olması (inhale NO) nedeni ile uzun süreli kullanıma uygun değildir. NO düzeyinin düşük olduğu hallerde cGMP sentezini, kullanılabilirliğini arttıran ya da yıkımı azaltan ajanlar yararlı olabilir. PDE-5 inhibitörleri cGMP'nin yıkımını azaltmaktadır. Fakat etkinliği bozulmamış NO-sGC-cGMP yolağıının varlığına bağlıdır. KTEPH'da aynı yolda düşük NO düzeylerinde de etkinlik gösterecek ajanların gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Riociguat PH'de yeni bir tedavi sınıfının oluşmasını sağlamış klinik olarak kanıtlanmış ilk sGC stimülatörüdür. Riociguat NO-sGC-cGMP yolağıını onarır, sGC'yi uyarır ve cGMP üretiminin artmasına neden olur. Bu etkisini NO'dan bağımsız bir şekilde, farklı bir bağlanma alanı kanalıyla sGC'yi doğrudan uyararak gerçekleştirir. Buna ek olarak NO-sGC bağlanmasını stabilize ederek sGC'yi endojen NO'ya duyarlı hale getirmektedir. Klinik kanıtlar, Riociguat NO'dan bağımsız bir şekilde etki göstermesi nedeni ile PDE5 inhibitörlerinden ayrıldığıının altını çizmektedir.

#### Riociguat İle İlgili Klinik Çalışmalar

Riociguat'ın farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri, güvenirliliği ve tolerabilitesini araştıran Faz 1 çalışmaları yapılmıştır. Riociguat 2,5 mg'a kadar iyi tolere

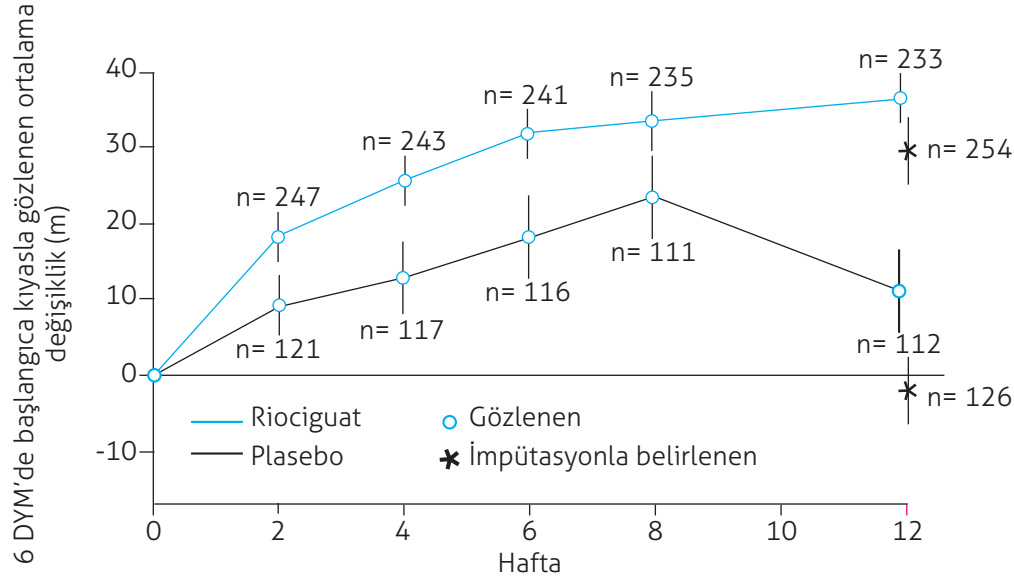
**Şekil 1. Riociguat etki mekanizması. NO-sGC-cGMP yolağıını onarır, sGC'yi uyarır ve cGMP üretiminin artmasına neden olur. Bu etkisini NO'dan bağımsız bir şekilde sGC'yi doğrudan uyararak gerçekleştirir. Buna ek olarak NO-sGC bağlanmasını stabilize ederek sGC'yi endojen NO'ya duyarlı hale getirir.**



Şekil 1. PATENT 1 ve CHEST 1 çalışmalarında primer sonlanım noktalarına ulaşılmıştır.

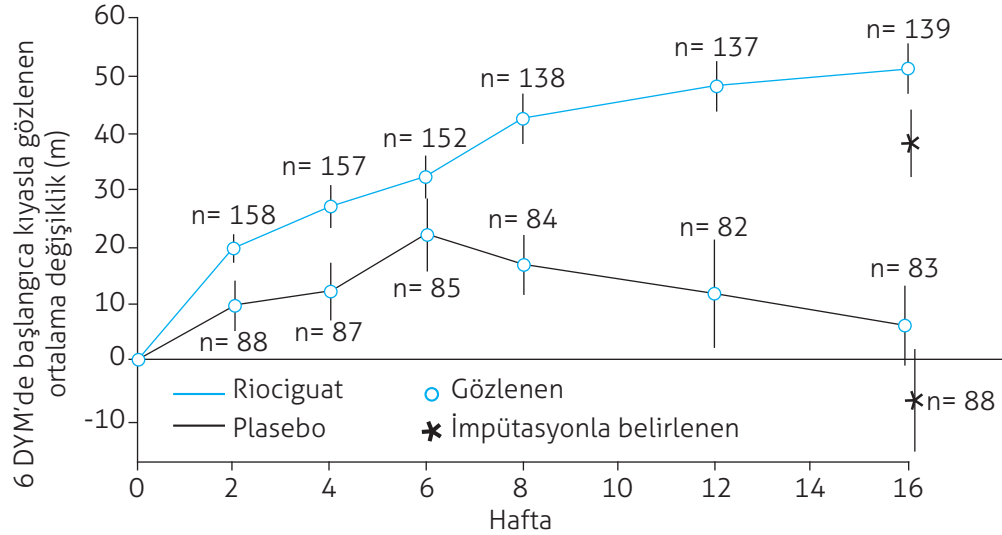
A

Plaseboya göre düzeltilen tedavi etkisi= 36 m (%95 GA: 20-52 m; p< 0.0001)



B

Plaseboya göre düzeltilen tedavi etkisi= 46 m (%95 GA: 25-67 m; p< 0.0001)



edilmiş, doz 5 mg'a çıkarıldıkça başağrısı, nazal konjesyon, ortostatik hipotansiyon ve flashing gibi yan etkiler artmıştır. Sonuç olarak, riociguatın kolayca absorbe olduğu ve doz orantılı farmakokinetik sergilediği bildirilmiştir. İlacın güvenliğini ve tolerabilitesini aynı zamanda etkinliğini araştıran KTEPH ve PAH tanıli hastalarda çok merkezli 12 haftalık Faz 2 çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada ilacın 1 mg'dan 2.5 mg'a kadar titre edilerek artırıldığı ve

günde üç kez uygulandığında iyi tolere edildiği, % 56 hastada oluşan yan etkilerin hafif ve orta düzeyde olduğu bildirilmiştir. Egzersiz kapasitesinde (KTEPH'de 55 m, PAH'da 57 m) ve hemodinamide belirgin olarak iyileşme rapor edilmiştir. Bu çalışmadaki ön veriler KTEPH ve PAH'da riociguatın uygun bir güvenlik profiline sahip olduğunu ve egzersiz kapasitesini, semptomları ve pulmoner hemodinamiyi düzelttiğini göstermiştir.

Riociguatın etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği biri PAH'da (PATENT 1-2) diğeri de KTEPH'de (CHEST 1-2) olmak üzere iki pivot Faz 3 çalışma ve uzatma çalışması yapılmıştır. Her iki çalışmada da doz, sabah dozu alınmadan önce ölçülen periferik sistolik basıncına göre iki haftada bir titre edilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak 12. haftada başlangıca göre 6DYM'de meydana gelen değışiklikler, sekonder sonlanım

noktası olarak da pulmoner vasküler direnç, NT-proBNP, DSÖ fonksiyonel sınıflaması, klinik kötüleşmeye kadar geçen süre, borg dispne skoru, yaşam kalitesi değişiklikleri değerlendirilmiştir. Onikinci hafta sonunda riociguat 2.5 mg alan grupta plasebo alan gruba göre 6DYM'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir (36 m 95% CI 20-52; p< 0,001) (Şekil 2a). Bu farkın DSÖ sınıf 3 ve 4 hastalarda sınıf 1 ve 2 olarak değerlendirilen hastalara göre daha fazla olduğu tesbit edilmiştir. PATENT-1 çalışmasında 12 haftalık tedavi dönemini tamamlamış olan hastaların %98'i açık etiketli uzatma çalışması olan PATENT-2 çalışmasına katılmıştır. Primer sonlanım noktası olarak güvenilirlik ve tolerabilite, sekonder sonlanım noktası olarak da 6DYM'de gözlenen değişiklik değerlendirilmiştir. İki yılın sonunda, riociguat ile tedavi edilen PAH hastalarında altı dakika yürüme mesafesinde, PATENT-1 çalışmasının başlangıcına göre ortalama 47 m artış gözleendiği bildirilmiştir. PATENT-2 çalışmasının iki yıllık sonuçları PATENT-1 ile benzer özellikteydi ve riociguat PAH hastaları tarafından iyi tolere edilmiş ve iyi bir güvenilirlik profili göstermişti. Bu çalışmaların sonunda riociguatın hem tedavi almamış PAH hastalarında hem de ERA ve/veya IV olmayan prostanoidler ile kombinasyon şeklinde uzun süreli tedavide kullanılabilceği ortaya konmuş oldu.

Diğer çok merkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü Faz 3 çalışma KTEPH tanılı hastalarda yapılan CHEST-1 çalışmasıdır. Opere edilemeyen KTEPH'li veya cerrahi tedavi sonrası persistan/rekürren PAH'li hastaların tedavisinde riociguatın etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. CHEST-1 çalışmasını tamamlayan hastalara uzatma çalışmasına (CHEST-2) katılma seçeneği sunulmuştur. Primer sonlanım noktası olarak 16. haftada başlangıca göre 6DYM'de meydana gelen değişiklikler, sekonder sonlanım noktası olarak da pulmoner vasküler direnç, NT-proBNP, DSÖ fonksiyonel sınıflaması, klinik kötüleşmeye kadar geçen süre, borg

dispne skoru, yaşam kalitesi değişiklikleri değerlendirilmiştir. 16 hafta sonunda riociguat 2.5 mg alan grupta plasebo alan gruba göre 6DYM'de PATENT 1 çalışmasına benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir (46 m 95% CI 25-67; p< 0.001) (Şekil 2b). En sık izlenen yan etkiler sağ kalp yetmezliği, senkop ve hemoptizi idi. CHEST-1 çalışmasında 16 haftalık tedavi dönemini tamamlamış olan hastaların %89'u açık etiketli uzatma çalışması olan CHEST-2 çalışmasına katılmıştır. CHEST-2 çalışmasında iki yılın sonunda, riociguat ile tedavi edilen KTEPH hastalarında altı dakika yürüme mesafesinde CHEST-1 çalışmasının başlangıcına göre ortalama 50 m artış gözleendiği bildirilmiştir. Riociguat, KTEPH'li hastalarda genellikle iyi tolere edilmiş ve iyi bir güvenlik profili sergilemiştir. Uzatma çalışmasında (CHEST-2) ilacın etkinliği ve elde edilen yararlar sürdürülebilmiştir. Sonuç olarak, CHEST-1 ve PATENT-1 çalışmalarının bulguları, riociguatın bugüne kadar iki ayrı PAH grubunda iyi bir etkinlik ve güvenilirlik sergileyen ilk ilaç olduğunu göstermektedir.

### Farmakokinetik Özellikleri

Riociguatın farmakokinetiği lineer ve doz orantılıdır. Oral olarak alındığında hızlı absorbe olur ve maksimum plazma konsantrasyonuna 1-1.5 saatte ulaşır. Riociguatın %95'i plazma proteinlerinden albumin ve  $\alpha$ 1 asidik glikoproteine bağlanır. Birçok sitokrom P450 (CYP) enzimi metabolizmasında görev alır (CYP1A1, CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2J2) ve en aktif metaboliti olan M1 CYP1A1 tarafından katalize edilir. Bu enzimi sigarada da bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar uyardığı için sigara içen hastalarda doz ayarında dikkatli olunmalıdır. İlacın % 40'ı idrarla, %53 feçesle atılır. Yarılanma ömrü sağlıklı kişilere göre PAH hastalarında daha uzundur (yaklaşık iki saat). Doz ayarının yaş, cinsiyet, kilo ve ırka göre yapılması gerekmez, son dönem böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 15 mL/dakika) ve karaciğer yetmezliğinde (Child C) çalışma yapılmamasına rağmen karaciğer ve böbrek yetmezliğinde

doz ayarına gerek olmadığı bildirilmektedir. Genel olarak, riociguat olumlu bir karaciğer güvenlilik profiline sahiptir. Tedavi sırasında karaciğer enzimlerinin rutin takibi gerekli değildir.

Kuvvetli çoklu yolak CYP ve P-gp/BRCP inhibitörleri (ketakanazol, itrakanazol, ritanovir) ile eşzamanlı kullanımı önerilmez. Kuvvetli çoklu yolak P-gp/BRCP inhibitörleri (siklosporin A) ile kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır. Kuvvetli CYP1A1 inhibitörleri (erlotinib, gefitinib veya granisetron) dikkatle kullanılmalı ve kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. Riociguat ve kuvvetli CYP3A4 indüleyicileri (rifampin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) birlikte kullanıldığında riociguat plazma konsantrasyonunu düşürebileceği dikkate alınmalıdır. Klinik açıdan anlamlı farmakokinetik etkileşim riociguat ile Warfarin, aspirin, midazolam veya sildenafil'in birlikte kullanımında izlenmemiştir. Riociguatın omeprozol ve antasitlerle kullanımı biyoyararlanımı düşüreceği için riociguat kullanımından bir saat sonra veya bir-iki saat önce alınması önerilmektedir.

Riociguatın gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir. Gebelikte kategori X olarak değerlendirilmekte ve gebelik boyunca kontrendike kabul edilmektedir. Uygun kontrasepsiyon metotları ilaç kullanımı boyunca ve tedaviden bir ay sonrasına kadar kullanılmalıdır. Herhangi bir formda nitratlarla ya da nitrik oksit donörleriyle (örneğin; amil nitrat) ve nonspesifik PDE5 inhibitörleriyle eşzamanlı kullanımı hipotansiyonla sonuçlanan aditif etki göstereceğinden kaçınılmalıdır. Altta yatan hastalığı olanlarda (örneğin; istirahat halinde hipotansiyon, hipovolemi, otonomik disfonksiyon vb.) semptomatik hipotansiyon veya iskemi gelişebileceği gözönüne alınarak düşük dozla başlama yada takipte doz azaltma olabileceği dikkate alınmalıdır. Pulmoner venookluziv hastalığı (PVOH) ile izlenen hastalarda riociguat kullanımı önerilmez. Pulmoner ödem belirtileri

ortaya çıkarsa ilişkili PVOH olasılığı değerlendirilmeli ve riociguat tedavisi ke-silmelidir.

### Yan Etkileri

Riociguatın güvenlik ve tolerabilitesi KTEPH'li ya da PAH'li 650'den fazla has-tada değerlendirilmiş olup genellikle iyi tolere edilmiştir. PATENT1 VE CHEST 1 çalışmasında bildirilen en sık görülen yan etkiler genellikle riociguatın vazodi-latator mekanizmasına bağlı olarak orta-ya çıkan baş ağrısı, baş dönmesi, dispep-si, periferik ödem, mide bulantısı, kusma diare ve nazofaranjit olarak rapor edil-miştir. Hipotansiyon daha çok riocigu-at alan PATENT 1 grubunda görülürken, senkop daha çok her iki çalışmada da plasebo alan grupta izlenmiştir. CHEST 1 çalışmasında %3 ilaç alan grupta %2 plasebo grubunda yan etki nedeni ile tedaviyi tamamlayamadıkları bildirildi. Riociguat alan grupta bir kişi ilaçla iliş-kili yan etkiler nedeni ile (diare, bulantı, kusma) ve riociguat alan gruptan 4 pla-sebo grubundan iki kişi ciddi yan etkiler (dekompanse sağ kalp yetmezliği, vajinal kanama, genel durum bozukluğu, plasebo grubunda sağ kalp yetmezliği ve kardiyak arrest) nedeni ile tedaviyi tamamlaya-mamışlardır.

Riociguat alan hastaların %2.4'ünde ciddi kanama olduğu ve bir hastada hemorajinin fatal seyrettiği bildirildi. İki hastada ciddi vajinal kanama, iki hastada kateter yerinde kanama ve bir hastada subdural hematoma, hematemez ve karın içi kanama rapor edildi. CHEST 2 çalış-masında güvenlik profili kısa süreli çalış-

malarla benzerdi. Hemoptizi ve pulmo-ner hemoraji sekiz hastada (%3), senkop bir hastada (%7), hipotansiyon ise 15 hastada (%6) bildirildi. Hastaların %3'ü ise yan etki nedeni ile çalışmayı tamam-layamamışlardı. Gözlenen yan etki çoğu hafif ila orta derecede şiddetli olup, doz azaltımıyla kolayca kontrol altına alına-bildiği bildirilmektedir.

### İlaç Dozu ve Tedavi Yönetimi

Riociguat günde üç kez tablet olarak oral yoldan alınır. Başlangıç dozu genellikle günde üç kez 1 mg'dır. Sekiz haftalık titrasyon evresinde her iki haftada bir maksimum 2.5 mg doza kadar çıkılabilir. Hastanın iki haftada bir ölçülen sistolik kan basıncı 95 mmHg üzerinde ve hi-potansiyon bulguları yok ise 0.5 mg'lık doz artımı yapılır. Sistolik kan basıncı 95 mmHg'nin altında ve düşük kan basıncı bulgu ve belirtileri yok ise doz değişikli-ği yapılmaz. Düşük kan basıncı bulgu ve belirtileri mevcut ise doz 0.5 mg azaltılır. Kuvvetli çoklu yolak CYP ve P-gp/BRCP inhibitörleri ile eşzamanlı kullanılacağı zaman 0.5 mg ile titrasyon başlanma-lı ve hipotansiyon bulguları yakından izlenmelidir. Dialize giren ve şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar-da nasıl kullanılacağı hakkında bilgiler henüz yeterli düzeyde olmadığından önerilmemektedir. Orta ve hafif düzeyde karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda titrasyonda hipotansiyon açısından dik-katli olunmalıdır. Gebelerde, sistolik kan basıncı 95 mmHg'nin altında olanlarda ve PVOH tanısı olanlarda kontrendike ol-duğu belirtilmektedir.

Tedavi süresince hasta tableti almayı at-ladığı takdirde planlandığı gibi bir sonra-ki tableti alması gerektiği zamanda alarak tedaviyi sürdürür. Herhangi bir nedenle tedaviye üç gün yada daha uzun süre ile ara verirse bu durumda tedaviye iki hafta süre ile günde üç kez 1 mg olarak yeni-den başlanarak doz titre edilmelidir.

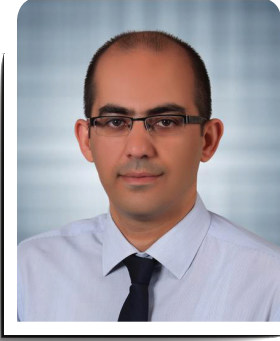
PATENT çalışmasında kombinasyon te-davileri hipotansif etkileri arttırabileceği için kaçınılması gerektiği vurgulansa da diğer yollara etki eden ajanlarla kom-bine tedavi etkileri henüz araştırılma-mıştır. Ek olarak cerrahi öncesi köprü te-davisinin ve riociguat ile pulmoner balon anjioplasti gibi invaziv tekniklerin kom-bine edilmesinin etkileri üzerinde henüz bildirilen geniş çaplı araştırma sonuçları mevcut değildir.

Sonuç olarak, riociguat inoperabl veya cerrahi tedavi sonrası persistan/rekür-ren PHT'u olan hastalarda efektif ve iyi tolere edilebilen umut vadeci bir ajan-dır. sGC stimülatörlerinin uzun dönem klinik sonuçları ve farklı KTEPH alt grup-larındaki etkileri hakkında henüz geniş kapsamlı veriler olmamasına rağmen riociguat inoperabl veya cerrahi tedavi sonrasında persistan/tekrarlayan hastaların tedavisinde bir dönüm noktasıdır. Klinik olarak KTEPH hastalarında daha iyi klinik sonuçlar elde edilebilmesi için riociguat ve diğer ajanlar ile bu alanda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR

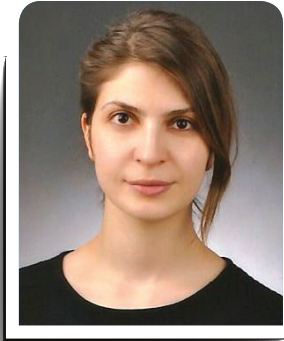
1. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2001;345:1465-72
2. Michelakis ED. The role of the NO axis and its therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension. Heart Fail Rev 2003;8:5-21
3. Lang M, Kojonazarov B, Tian X, et al. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats. PLoS One 2012;7:e43433
4. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369(4):330-340.
5. Ghofrani HA, D'Armini A, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013;369:319-29.





**Doç. Dr. Nuri TUTAR**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri  
E-mail: drnuritutar@gmail.com



**Dr. Burcu BARAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

## Göğüs Ağrısı ve Nefes Darlığı ile Başvuran Mülteci Gebe Olgu

### GİRİŞ

Lenfanjioleiomyomatozis (LAM) özellikle doğurganlık çağındaki genç kadınları etkileyen, etyolojisi bilinmeyen ve genellikle solunum yetmezliğiyle sonuçlanan interstisyel bir akciğer hastalığıdır. Klinik özellikleri, akciğerlerin ilerleyici, kistik yıkımından ve akciğerler ve aksiyel lenfatiklerin içerisinde LAM hücrelerinin birikiminden kaynaklanmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında böbrekte anjiomyolipom saptanmaktadır (1).

### OLGU

Olgumuz 40 yaşında Suriyeli bir kadın hasta. 18 haftalık gebe olup, dört çocuk sahibi ve ailesi ile birlikte yaklaşık bir yıldır Kayseri'de yaşıyor. Bir haftadır artan göğüs ağrısı, nefes darlığı, ateş ve hemoptizi şikayetleri ile hastanemiz acil polikliniğine başvurdu. Anamnezinde bir yıldır nefes darlığı şikayeti olup daha önce astım ön tanısı ile inhaler tedavi

kullandığı ancak fayda görmediği öğrenildi. Özgeçmişinde sağ nefrektomi öyküsü mevcut olup sebebini bilmiyordu. Soygeçmişinde anlamlı bulgu yok idi. Acil polikliniğinde değerlendirilen hastanın vitalleri: Nabız: 115/dakika, kan basıncı: 120/80 mmHg, vücut ısısı: 38.2°C, solunum sayısı: 20/dakika idi. Hastanın fizik muayenesinde göğüs duvarında bilateral torakoskopi izi mevcut olup, solunum sistemi muayenesinde oskültasyonda solunum seslerinde azalma dışında patolojik dinleme bulgusu yoktu. EKG'de S1Q3T3 paterni ve sinuzal taşikardi mevcuttu. Alınan arter kan gazında pH: 7.42, PO<sub>2</sub>: 56 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 31 mmHg, SO<sub>2</sub>: %84, HCO<sub>3</sub>: 20 mmol/L idi. Laboratuvar değerlerine bakıldığında D-dimer: 3480 ng/mL, acil biyokimya normal, tam kan sayımında Hb: 12.8 mg/dL, BK: 3810 /mm<sup>3</sup>, PLT: 137.000 idi. Çekilen akciğer grafisinde retiküler görünüm mevcut idi (Resim 1). Göğüs hastalıkları tarafından değerlendirilen ve hipoksemisi olan

hasta Toplumdan gelişen pnömoni ve Pulmoner tromboemboli ön tanıları ile servise yatırıldı. Hastaya devamlı oksijen 2-4 L/dakika, metil prednisolon 1 mg/kg IV ve ampicilin-sulbaktam + klaritromisin + oseltamivir verildi. Enfeksiyon parametrelerine bakıldığında sedimentasyon hızı: 8 mm/saat, CRP: 27.1 mg/dL idi. Hastanın takibinde ateşi olmadı, hemoptizi geriledi, ancak hipoksemi (pO<sub>2</sub>/fiO<sub>2</sub>: 250-300) devam etti. Yapılan bronkodilatörlü solunum fonksiyon testinde FEV<sub>1</sub>/FVC: %48, FEV<sub>1</sub>: %28 (810 mL), FVC: %50 (1690 mL) ve reversibilite (%17, 120 mL) idi. Fiberoptik bronkoskopi sonuçları nondiagnostik idi. Takiplerinde şiddetli sol yan ağrısı gelişmesi üzerine yapılan ultrasonunda; sol böbrekte çok sayıda büyüğü 3 cm çaplı hiperekoik nodüler görünüm izlendi (anjiomyolipom?). Ayrıca, sol üst kadranda böbrek ile ilişkisi net seçilemeyen 145 x 80 mm ölçüsünde heterojen yer kaplayıcı lezyon izlendi. Batın MR görüntüle-

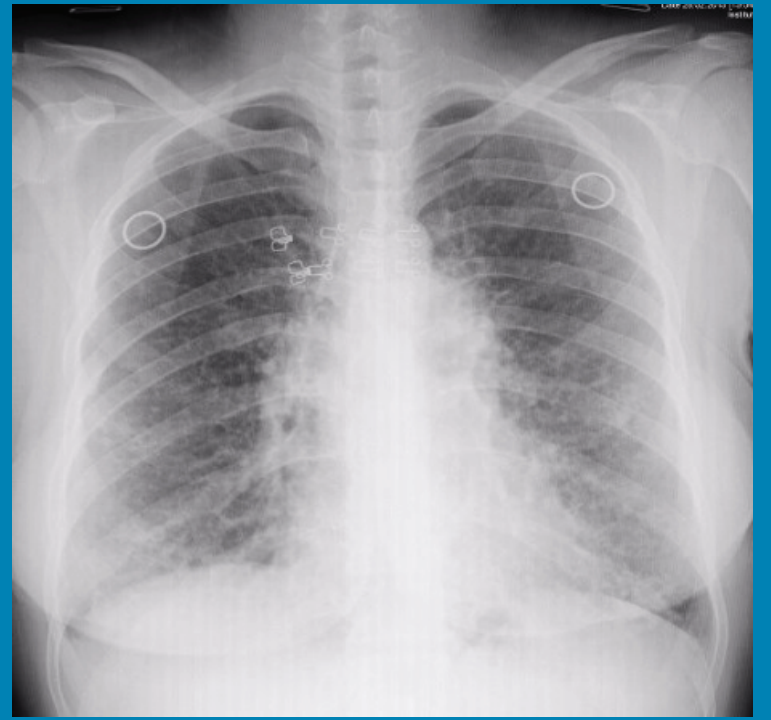
mede bu lezyon öncelikli olarak anjiomyolipom rüptürüne sekonder hemoraji lehine değerlendirildi (Resim 2). Şiddetli ağrısı olan ve genel durumu bozulan hastanın Hb değeri 7.6 mg/dL ye düşmesi üzerine Girişimsel radyoloji tarafından hastaya renal arter embolizasyonu yapıldı. Hastalığın gebelik döneminde alevlenmesi, kontrol altına alınamaması ve bununla beraber hastanın yüksek dozda radyasyon alması nedeni ile kadın hastalıkları ve doğum bölümü ile konsulte edildi ve gebeliğin terminasyonu önerildi. Hasta ve yakınlarının da onamı alınarak medikal abortus gerçekleştirildi. Gebelik sonlanması ile hastanın semptomlarında gerileme ve kliniğinde düzelme oldu. Hastanın çekilen akciğer tomografisinde diffüz, kistik lezyonlar mevcut olup radyolojik olarak lenfanjioleyomyomatozis ile uyumlu idi (Resim 3,4). Hipoksemi devam etmesi üzerine pulmoner hipertansiyon açısından yapılan transtorasik ekokardiyografide EF: %63, sistolik PAB: 50 mmHg, 2° Triküspit yetmezlik ve sağ boşluklar normal yapıda izlendi. Kliniği toparlayan hastanın tedavileri stoplandı. Hastaya uzun süreli oksijen tedavisi verildi ve akciğer transplantasyonu için hasta yönlendirilerek taburcu edildi.

## TARTIŞMA

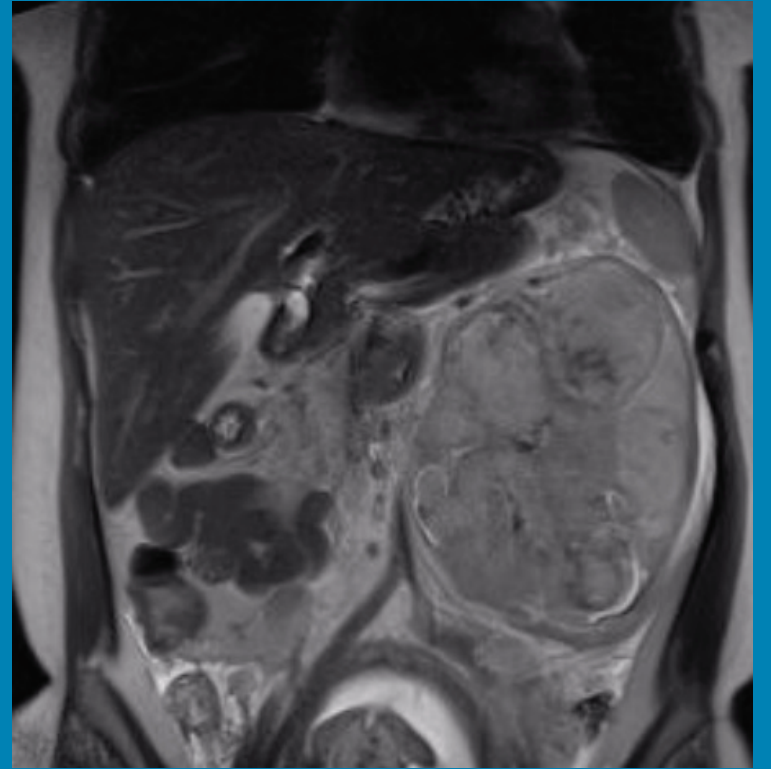
LAM doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen nadir bir hastalıktır. Sporadik LAM tüm popülasyonda 1.000.000 kişide bir prevalansı ile nadir görülmekte iken genetik bir hastalık olan tüberosklerozla sıklığı artmaktadır. Patogenezi tam bilinmemekle birlikte hastalığın progresyonunda östrojenin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Klinik seyirde solunum semptomları ön plandadır. En önemli özellikleri pnömotoraks, ilerleyici dispne ve şilöz plevral sıvıdır. Hastaların yaklaşık yarısında esas olarak böbreklerde görülen, düz kas, kan damarı ve yağdan oluşan benign tümörler (anjiomyolipom) bulunmaktadır (2). Önemli sayıda hastada ilk semptomlar hamilelik sırasında gelişir. Hamileliğin pnömotoraks ve plevral sıvının yanı sıra akciğer hastalığının ilerlemesini etkileyip etkilemediği konusunda hiçbir güvenilir veri bulunmamaktadır. Ek olarak, anjiomyolipomlu hastalarda bu lezyonlar nedeniyle kanama riski artmıştır ve bazı olgularda hamilelik sırasında büyüme hızı artabilir (3).

Tanı koymak için ERS (European Respiratory Society) rehberi eğer karakteristik yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları, patogonomik ekstrapulmoner bulgular mevcut ise ve eğer hastalığın şiddeti kesin tanı konması veya takip ile teyit etmeyi bekleyemeyecek kadar ağır ise akciğer biyopsisi olmadan tanı konulabileceğini belirtmektedir (4).

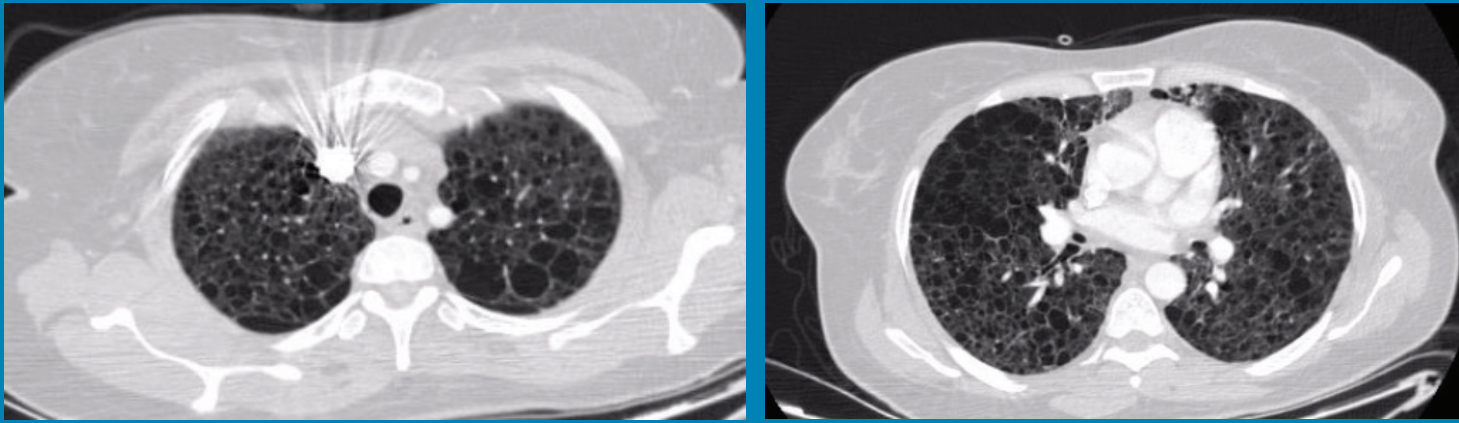
Birçok hastada, diffüz (> 10), ince duvarlı kistler gibi karakteristik YRBT bulguları ile renal anjiomyolipomlar birlikteliğinde veya bu tomografi bulguları ile beraber has-



Resim 1. Her iki akciğerde özellikle alt zonlarda belirgin olan retiküler dansite artışları.



Resim 2. Sol böbrekte çok sayıda en büyüğü 18mm ölçüsünde yağ baskılı sekanslarda baskılanma gösteren T2 ve T1 hiperintens lezyonlar mevcuttu. Sol böbrek üst polde egzofitik uzanımlı lobüle konturlu ~13x10x16 cm ölçüsünde heterojen yağ baskılı sekanslarda baskılanma gösteren sinyalde alanların izlendiği difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlılığı gösteren lezyon mevcuttu. Lezyon öncelikli anjiomyolipom rüptürüne sekonder hemoraji lehine değerlendirildi.



**Resim 3,4.** Her iki akciğerde yaygın kistik görünüm ile birlikte üst loblarda paramediastinal alanlarda belirgin retiküler dansite artışları izlenmektedir.

tada şilotoraks veya şiloperitonyum bulunması halinde tanı doğrulanabilir (5). Şilotoraks ve şiloperitonyumu olan hastalarda yapılan immunohistokimyasal çalışmalar sonucu, plevra veya asit sıvısındaki hücrelerin HMB-45 veya düz kas aktini ile immünolojik reaksiyonu gösterilerek tanı doğrulanabilir. Anjiomyolipom, şilotoraks veya şiloperitonyum olmadığı durumlarda, hafif akciğer tutulumu ve karakteristik veya uyumlu YRBT bulguları olan hastalar LAM açısından "olası" kabul edilebilir ve sonraki takiplerinde progresyon göstermez ise akciğer biyopsisinden uzaklaşılabilir. Diğer taraftan, bazı hastalarda hastalığın progresif yapıda olması ve doku tanısı gerektiren klinik deneyimlerde yer alması açısından patolojik veya sitolojik tanı tercih edilebilir. Doku tanısında kullanılan yöntemler:

LAM hastalarında, transbronşial akciğer biyopsisi ile alınan doku uzman bir patolog tarafından immunohistokimyasal yöntemlerle (HMB-45, düz kas aktini) değerlendirildiğinde %50-60 oranında pozitif gelmektedir. Kistik hastalık olması nedeni ile iyatrojenik pnömotoraks riski göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak nadir olarak raporlanmıştır. Fleksible bronkoskopi ile alınan bronkoalveolar lavajın tanısal değeri gösterilmemiştir.

VATS (Video-assisted torakoskopi) veya torakotomi eşliğinde alınan açık akciğer biyopsisi şu durumlarda tercih edilebilir: Eğer hasta bronkoskopik transbronşial biyopsinin %50-60 oranındaki tanı oranını yetersiz bularak kabul etmez ise, belirgin kistik değişiklikleri olup, iatrojenik pnömotoraks riski yüksek hastalarda ve daha önceki transbronşial biyopsi sonucu negatif gelen hastalarda yapılır.

Tedavide progesteron ve sirolimus ile olumlu sonuçlar elde edilmekle birlikte transplantasyon önerilmektedir.

#### Bu olgu bize neler öğretmektedir?

1. Lenfanjioleyomiyomatozis (LAM) özellikle doğurganlık çağındaki genç kadınları etkiler. Hastalar gebe iken başvurabilir çünkü gebelik hastalığın alevlenmesine yol açabilir.
2. Bu hastalıkta olgular pnömotoraks, ilerleyici dispne ve şilöz plevral sıvı ile gelebilir.
3. Hastaların yaklaşık yarısında böbrekte anjiomyolipom saptanır.
4. Tedavide progesteron ve sirolimus ile olumlu sonuçlar elde edilmekle birlikte transplantasyon önerilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, et al. Lymphangioleiomyomatosis (LAM): A review of clinical and morphological features. J Nihon Med Sch 2000; 67: 311-29.
2. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis. A clinical update. Chest 2008; 133: 507-16.
3. Ohori NP, Yousem SA, Sonmez-Alpan E, Colby TV. Estrogen and progesterone receptors in lymphangioleiomyomatosis, epithelioid hemangioendothelioma, and sclerosing hemangioma of the lung. Am J Clin Pathol 1991; 96: 529-35.
4. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J 2010; 35: 14.
5. Ch SC, Horiba K, Usuki J, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. Chest 1999; 115: 1041.
6. Harari S, Torre O, Cassandro R, et al. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. Respir Med 2012; 106: 1286.



Doç. Dr. Hasan KAHRAMAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş  
E-mail: drhasankahraman@hotmail.com

## Makale Özetleri

Lancet Respir Med 2014; 2: 472-86.

**KOAH'ı olan hastalarda 24 hafta boyunca umeclidinium artı vilanterol tedavisinin tiotropiyum, vilanterol veya umeclidinium monoterapilerine karşı etkinlik ve güvenlik bakımından karşılaştırılması: iki çok merkezli, kör, randomize kontrollü çalışmaların sonuçları.**

*Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials.*

*Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, Tabberer M, Harris S, Church A.*

**K**OAH tedavisinde, uzun etkili bronkodilatör ilaçlarının kombinasyon tedavileri, uzun etkili bronkodilatör monoterapisinden daha etkili olabilir. Bu çalışmada, orta ile çok şiddetli KOAH'lı hasta grupları arasında umeclidinium (UMEC, antikolinergik) artı vilanterol (VI, uzun etkili beta2-adrenerjik agonist) kombinasyon tedavisinin, tiotropiyum (TIO) monoterapisi, UMEC monoterapisi veya VI monoterapisi ile etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılması amaçlandı.

İki çok merkezli, randomize, kör, çift plasebolu (double-dummy) olarak, paralel-grup, aktif-kontrollü olarak planlanan çalışmaya, uygun hasta olarak (aktif veya eski sigara için 40 yaş veya üzeri klinik öykü ile tanı konan KOAH) rastgele ola-

rak 1:1:1:1 oranında randomize edildi. UMEC 125 µg + VI 25 µg, UMEC 62.5 µg + VI 25 µg, TIO 18 µg, ve çalışma 1'de VI 25 µg veya çalışma 2'de UMEC 125 µg. Tüm ilaçlar günde bir kez olarak 24 hafta boyunca kullanıldı. TIO Handihaler ile ve diğer tüm ilaçlar ELLIPTA'nın kuru toz solunum cihazı ile kullanılmıştır. Randomizasyon validite edilmiş bilgisayar tarafından merkezden yapıldı. Tüm hastalar ve hekimlerden çalışmada hangi tedavi aldığı maskelendi. Her iki çalışmada birincil etkinlik sonlanım noktası olarak 169. günde FEV<sub>1</sub> analiz edildi.

Çalışma 1'de 1141, çalışma 2'de ise 1191 vaka çalışmaya alındı. Çalışma 1'de 208, 209, 214 ve 212 hasta çalışmadan çıkarıldıktan sonra, sırasıyla TIO monoterapisi, VI monoterapisi, UMEC 125 µg

+ VI 25 µg ve UMEC 62.5 µg + VI 25 µg için analizler (intention-to-treat analyses) yapıldı. Çalışma 2'de ise 215, 222, ve 217 hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra sırasıyla TIO monoterapisi, UMEC monoterapisi, UMEC 125 µg + VI 25 µg ve UMEC 62.5 µg + VI 25 µg tedavi amacına yönelik analizler yapıldı. Her iki çalışmada, UMEC + VI'ün her iki dozlarında, TIO monoterapisi ile karşılaştırıldığında 169. günde FEV<sub>1</sub> değerinde anlamlı düzelme saptandı (çalışma 1, UMEC 125 µg + VI 25 µg: 0.088 L [95% CI 0.036 to 0.140; p= 0.0010]; çalışma 1, UMEC 62.5 µg + VI 25 µg: 0.090 L [0.039 to 0.141; p= 0.0006]; çalışma 2, UMEC 125 µg + VI 25 µg: 0.074 L [0.025 to 0.123; p= 0.0031]; çalışma 2, UMEC 62.5 µg + VI 25 µg: 0.060 L [0.010 to 0.109; nominal

p= 0.0182]). UMEC + VI'ün her iki dozu VI monoterapisi ile karşılaştırıldığında FEV<sub>1</sub> değerinde anlamlı düzelme saptandı. (UMEC 125 µg + VI 25 µg: 0.088 L [0.036 dan 0.140'a; p= 0.0010]; UMEC 62.5 µg + VI 25 µg: 0.090 L [0.039-0.142; ; p= 0.0006]. UMEC 125 µg monoterapisi ile karşılaştırıldığında anlamlı değildi.

Tüm hastalarda dispne ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi parametrelerinde iyileştirmeler gözlemlendi; bununla birlikte UMEC

+ VI ile TIO arasında alevlenme riski, sağlık durumu ve semptomlar bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her iki çalışmada tedavi sırasında şiddetli advers olay olarak KOAH alevlenmesi saptandı (çalışma 1'de 1-4 [<% 1-2]; çalışma 2'de 1-6 [< % 1-3]). Bu çalışmada tedavi gruplarının vital bulguları, klinik laboratuvar bulguları ve elektrokardiyografi bulgularında başlangıç değerlerine göre önemli değişiklikler kaydedilmedi.

Sonuç olarak, KOAH hastalarında günde bir kez UMEC + VI kombinasyon tedavisi ile VI monoterapi ve TIO monoterapi ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonlarında daha fazla iyileşme saptandı. Genel olarak bu çalışmanın sonuçları orta ile çok şiddetli KOAH'lı hastalarda, UMEC + VI kombinasyon tedavisinin yararlı olabileceğini desteklemektedir.

Ann Intern Med 2014; 161: 863-73.

### Hava akımı obstrüksiyonu olmayan kişilerde kardiyak bilgisayarlı tomografide amfizem benzeri akciğerin saptanması ile mortalite arasındaki ilişki: bir kohort çalışması.

*Association between emphysema-like lung on cardiac computed tomography and mortality in persons without airflow obstruction: A cohort study.*

*Oelsner EC, Hoffman EA, Folsom AR, Carr JJ, Enright PL, Kawut SM, Kronmal R, Lederer D, Lima JA, Lovasi GS, Shea S, Barr RG.*

**D**üşük akciğer fonksiyonlarının, genel popülasyonda mortalitenin bir göstergesi olduğu bilinmektedir, ancak KOAH olmayan kişilerde bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanan amfizem prognostik önemi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, genel popülasyonda hava akım obstrüksiyonu veya KOAH olmayan kişiler arasında, BT'de saptanan amfizem benzeri akciğer durumunun mortalite ile ilişkili olup olmadığını belirlemek idi.

Bu çalışma nüfus tabanlı farklı ırkları içine alan 6 ABD topluluğunu kapsayan, prospektif bir kohort çalışmasıdır. Spirometre yapılmış ve hava akımı obstrüksiyonu saptanmayan, 45-84 yaş ara-

sı, 2965 katılımcı dahil edilmiş. Kardiyak BT'de -950 Hounsfield biriminden daha az akciğer doku yoğunluğu olmasına amfizem benzeri akciğer olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan 2.965 katılımcıdan %50.9'u hiç sigara içmemişti ve medyan 6.2 yıllık bir sürede 186 ölüm yaşandı. Kardiyovasküler risk faktörleri ve FEV<sub>1</sub> gibi potansiyel karıştırıcı faktörlerden düzeltme yapıldıktan sonra, amfizem benzeri akciğerin saptanması artmış mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (OR 1.14 [% 95 CI, 1,04-1,24]; p= 0.004). Amfizem benzeri akciğer ile mortalite arasında bir eşik değer olmaksızın doğrusal bir ilişki saptandı. Çarpımsal etkileşim terimleri sigara içme durumu

ile etki değiştiğini desteklememekle birlikte, etkileşim sigara içenler de daha belirgindi. Çalışmanın iki kısıtlılığı vardı. Kardiyak CT taramaları akciğer apekslerini içermiyordu. Alt grup analizleri arasında ölüm sayısı sınırlıydı.

Sonuç olarak, genel popülasyon örneklemesinde hava akımı obstrüksiyonu veya KOAH'ı olmayan kişilerde, BT'de amfizem benzeri akciğer saptanması, özellikle sigara içenlerde, tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu saptandı. Spirometre ile bakılmış ve KOAH olmayan hastalarda BT'de amfizem saptanması, bağımsız bir prognostik faktör olduğu akılda tutulmalıdır.

Thorax 2014; 69: 709-17.

KOAH olmayan bireylerde alevlenme gibi solunum semptomları: toplum temelli bir çalışmanın sonuçları.

*Exacerbation-like respiratory symptoms in individuals without chronic obstructive pulmonary disease: results from a population-based study.*

Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, FitzGerald JM, Marciniuk DD, Maltais F, Buist AS, O'Donnell DE, Sin DD, Aaron SD; CanCOLD Collaborative Research Group.

**K**OAH alevlenmeleri, klinik olarak kronik solunum sistemi semptomlarının kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Kronik solunum semptomları genel popülasyonda da yaygın olarak gözükmemektedir. Spirometre bulguları ile gösterilmiş KOAH olmayan bireylerde alevlenme gibi semptomların sıklığı üzerine hiçbir veri bulunmamaktadır. Amaç, hava akımı kısıtlılığı olmayan bireylerde, 'alevlenme gibi' semptomların görülme sıklığını, ilişkili risk faktörlerini, sağlık yardımı almasına ve sosyal etkilerini belirlemek idi.

Akciğer sağlığı üzerine toplum temelli çalışmaya katılan 40 yaş ve üzeri, 5176 kişinin kesitsel verileri analiz edildi. Çalı-

şma grubu spirometrik inceleme ile KOAH (post-bronkodilatör  $FEV_1/FVC < 0.7$ ) ve KOAH olmayan (post bronkodilatör  $FEV_1/FVC \geq 0.7$  ve doktor tarafından hava yolu hastalığı tanısı olmayan) olarak ve daha sonra geçen yıl boyunca "alevlenme gibi" solunumsal semptomları gelişen ve gelişmeyen olarak sınıflara ayrıldı.

KOAH olmadan bireylerde 'alevlenme gibi' semptomları, KOAH'lıların yarısı oranında görüldü. KOAH olmayan grupta, 'alevlenmeler' kadın cinsiyeti, hırıltı varlığı, solunum ilaçlarının kullanımı ve kişinin kendini kötü hissetmesi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptandı. KOAH olmayan grupta alevlenme semptomları

olanlar, alevlenme semptomları olmayanlara göre daha kötü sağlık ilişkili yaşam kalitesi (12-item Short-Form Health Survey), azalmış sosyal aktiviteler (% 58.5 karşı %18.8), çalışma azalmasına bağlı gelir kaybı (%41.5 karşı %17.3) ve ev işlerini tamamlamama (%55.6 karşı %16.5) saptandı ( $p < 0.01 - < 0.0001$ ).

Sonuç olarak, KOAH alevlenmesine benzer alevlenme semptomları KOAH veya astım'ı olmayan bireylerde de ortaya çıkabilmekte ve önemli sağlık ve sosyo-ekonomik sonuçlara yol açabilmektedir. Bunlar toplumda solunum yükünü arttırmakta ve astım veya KOAH'ı olmayan kişilerde yanlış pozitif tanı almalarına sebep olabilmektedir.



Fotoğraf: Hakan LEBLEBİCİOĞLU  
Kızıllırmak Deltası



**Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa  
E-mail: mehmetkarada@gmail.com

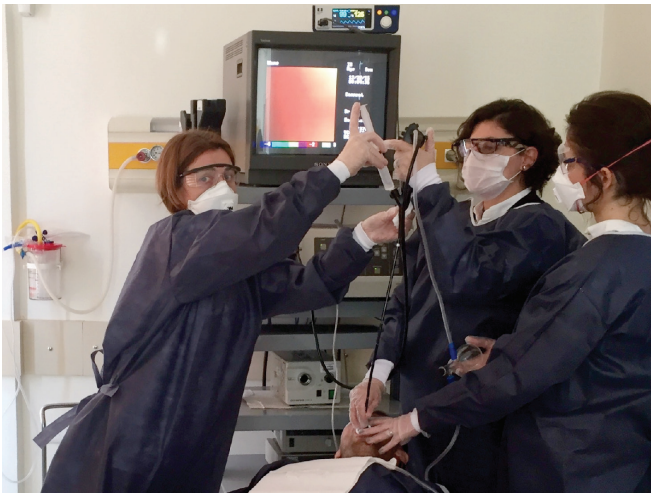
## Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**I**stanbul Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz kürsüsü, Doç. Dr. Nihat Özyardımcı tarafından 1975 yılında kurulmuştur. 1982 yılında çıkarılan 2547 sayılı üniversite yasası ile Uludağ Üniversitesi adı verilen Bursa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz kürsüsü, Dahiliye içerisinde bilim dalı haline getirilmiştir. 1984'de Türkiye'deki üniversiteler içerisinde ilk olarak, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz kürsüsü, müstakil anabilim dalına dönüşmüştür. Göğüs

Hastalıklarının anabilim dalı olmasında Prof. Dr. Nihat Özyardımcı'nın büyük mücadelesi ve katkıları olmuştur. Kurucu AD Başkanı Prof. Dr. Nihat Özyardımcı 1975-2003 yılları arasında; Prof. Dr. Oktay Gözü 2003-2007; Prof. Dr. Ercüment Ege 2007-2014 yılları arasında; 2014 yılından günümüze Prof. Dr. Mehmet Karadağ AD Başkanlığını yürütmektedir. Halen 6 öğretim üyesi (Prof. Dr. Mehmet Karadağ, Prof. Dr. Esra Uzaslan, Doç. Dr. Dane Ediger, Prof. Dr. Ahmet Ursavaş, Doç. Dr. Funda Coşkun, Yrd. Doç. Dr. Aslı Görek Dilektaşlı ve Uzm. Dr. Ezgi

Demirdöğen Çetinoğlu) ile hizmet vermekte olan bölümümüz, kuruluşundan bu güne 60 göğüs hastalıkları uzmanı yetiştirmiştir. Halen beş uzmanlık öğrencisi (Arş. Gör. Dr. Nilüfer Aylin Acet, Arş. Gör. Dr. Nurcan Güler, Arş. Gör. Dr. Özge Aslantekin, Arş. Gör. Dr. Özge Aydın ve Arş. Gör. Dr. Merve Sakarya) eğitimine devam etmektedir. Ayrıca, Anabilim Dalımız Tıp Fakültesi Dönem 3 ve 5 öğrencilerine zorunlu ve çeşitli seçmeli stajlarda teorik ve pratik dersler kapsamında eğitim faaliyetlerine katkıda bulunmaktadır.





## ÜTF Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz

**Kliniği:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz kliniğimizde 22 yatakla hizmet verilmektedir. Yılda ortalama 800 hastanın yatarak tetkik ve tedavisi yapılmaktadır. Hastalarımıza gerektiğinde farklı teknik özellik ve kapasitedeki cihazlarımızla noninvaziv mekanik ventilasyon uygu-

lanabilmektedir. Kliniğimiz içerisinde bulunan 4 yataklı uyku laboratuvarında her gece teknisyen izleminde polisomnografi ve titrasyon işlemleri yapılmaktadır. Kliniğimizde ayrıca Bronkoloji Ünitesi, Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri (KPET) ünitesi ve toraks ultrasonografi cihazı mevcuttur. Kliniğimiz hem ilimiz hem de çevre illerden çok sayıda hasta kabul eden referans bir

kezi özelliğindedir. Göğüs Hastalıklarının sık görülen patolojilerine ilaveten nadir görülen akciğer hastalıklarına da teşhis ve tedavi imkanı sağlamaktadır.

**ÜTF Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Polikliniği:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi poliklinik binası 2. katındaki, Göğüs Hastalıkları polikliniğinde

ayaktan başvuran hastalara, genel göğüs hastalıkları ile astım-alerji polikliniklerinde hizmet verilmektedir. Polikliniğimizde ayrıca solunum fonksiyon testleri gerçekleştirilmektedir.

## İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı:

Alerjik Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Göğüs Hastalıkları AD bünyesinde Nisan 2003 tarihinde faaliyet göstermeye başlamıştır. Prof. Dr. Nihat Özyardımcı başkanlığında kurulmasını takiben, bilim dalı başkanlığı 2004-2011 yılları arasında Doç. Dr. Dane Ediger tarafından yürütülmüş olup, 2015 yılından bu yana Prof. Dr. Mehmet Karadağ tarafından yürütülmektedir. Doç. Dr. Dane Ediger'in özverili çalışmaları ile ilimiz ve Güney Marmara Bölgesinde yer alan referans merkez olma özelliğindedir. Kuruluşundan bu güne 1 Alerji uzmanı (Uzm. Dr. Raziye Tülümen) yetiştiren Bilim Dalımızda halen 3 yan dal asistanı eğitimini sürdürmektedir. Alerji Laboratuvarı, 2000 yılında kurulmuş olup, cilt prick testleri, immünoterapi uygulamaları, ilaç provakasyon testleri ve desensitizasyon uygulamaları yapılmaktadır.

## Bronkoskopi Ünitesi:

Fleksibl bronkoskoplar eşliğinde standart bronkoskopi işlemleri yanısıra bronkoalveolar lavaj ve transbronşial iğne aspirasyonları yapılmaktadır. Endobronşial Ultrasonografi işlemi için gerekli cihazlar ise kurulum aşamasında olup, 2016 yılı itibariyle sistem aktif hale geçecektir.

**Uyku Laboratuvarı:** 2005 yılında kurulan Uyku Ünitemiz 2007 yılında Uykuder tarafından akredite edilmiştir.

## Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri, Solunum Fonksiyon Testleri Laboratuvarı:

2007 yılında Doç. Dr. Funda Coşkun tarafından kurulmuştur. Bisiklet ergometrisi, pletismografi ve karbon monoksit diffüzyon testleri gerçekleştirilmektedir.

## Pulmoner Rehabilitasyon Merkezi:

Henüz inşaat aşamasındadır. Çeşitli alan testleri (altı dakika yürüme testi, mekik yürüme testleri) gerçekleştirilmektedir. Ayrıca seçilmiş hastalara hastane-gözetimli ev rehabilitasyon programları uygulanmaktadır.



**Sigara Bırakma Polikliniği:** Türkiye’de ilk sigara bırakma polikliniği 1992’de ÜÜTF Göğüs Hastalıkları AD bünyesinde kurulmuş olup, sorumlu öğretim üyeleri halen il ve yurt genelinde sağlık çalışanları ve hekimlerin tütün kontrolü konusunda eğitimlerine katkı sağlamaktadır.

**Halk Astım Okulu:** Astım polikliniğimizce takip edilen hasta ve hasta yakınlarının, katılımına açık olan bilgilendirme toplantılarıdır. Her yıl Kasım-Mayıs ayları arasında yapılmaktadır.

### KONGRELER

İlk olarak Anabilim Dalımızın kuruluşunun 20. Yılında (1995) düzenlediğimiz bilimsel kongremiz, 1995 yılından bu yana beş yılda bir geleneksel olarak düzenlenmektedir. Kongrelerimize ilgi alanında söz sahibi çok sayıda öğretim üyesi ve ülkemizin hemen her yerinden göğüs hastalıkları alanında çalışan hekim katılmaktadır. Son olarak 40. Yıl Akciğer Günleri 5-8 Mart 2015 tarihinde gerçekleştirilmiştir.

### KONSEYLER

İyi bir multidisipliner çalışma örneği sürdüren Anabilim Dalımız, her haftanın belirli günlerinde Göğüs Cerrahisi-Göğüs Hastalıkları Konseyi; Hematoloji-Enfeksiyon Hastalıkları- Göğüs Hastalıkları Konseyi, Kardiyoloji-Göğüs Hastalıkları-Romatoloji PAH Konseyi ve Medikal Onkoloji-Göğüs Cerrahisi-Göğüs Hastalıkları-Radyasyon Onkolojisi Konsey toplantılarını gerçekleştirmektedir.

### AKCİĞER ARŞİVİ DERGİSİ

Ülkemizde düzenli olarak üç ayda bir yayınlanan, Göğüs Hastalıkları alanındaki dergilerden birisi olan “Akciğer Arşivi” dergisinin editörlüğü 2000-2004 yılları arasında Prof.Dr.Nihat Özyardımcı tarafından yürütülmüş olup, Mart 2004’den bu yana da Prof.Dr.Mehmet Karadağ tarafından yürütülmektedir.

### KİTAPLAR

Emekli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Nihat Özyardımcı aktif meslek yaşamı boyunca Göğüs Hastalıkları alanında ki-



taplar çıkarmaya büyük önem vermiş ve kendisinin editörlüğünde toplam 36 kitap basılmıştır. Emekli olduktan sonra da bu yönde çalışmalarına devam etmekte olup halen Prof. Dr. Mehmet Karadağ ve son olarak da Prof. Dr. Ahmet Ursavaş editörlüğünde çok sayıda kitap basılmakta olup tıp eğitiminin hizmetine sunulmaktadır.

### AKCİĞER HASTALIKLARI ve YARDIMLAŞMA DERNEĞİ

1992 yılında Prof. Dr. Nihat Özyardımcı tarafından kurulan AHAY Derneği, ahalen klinik faaliyetlerine katkı sunmaktadır.



**Uzm. Dr. Adem DİRİCAN**  
Samsun Medicalpark Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, Samsun  
E-mail: ademdirican@hotmail.com



**Doç. Dr. Şevket ÖZKAYA**  
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul  
E-mail: ozkayasevket@yahoo.com

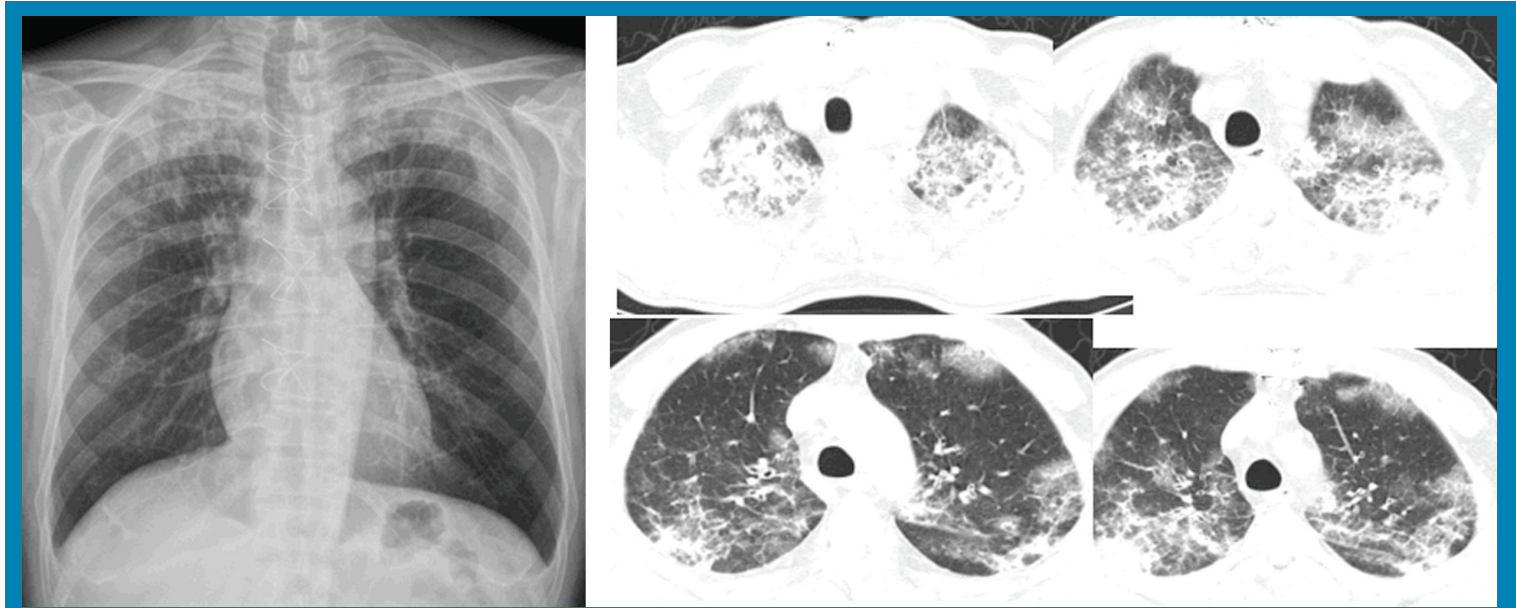
## Olgular ve İnciler

### OLGU-1

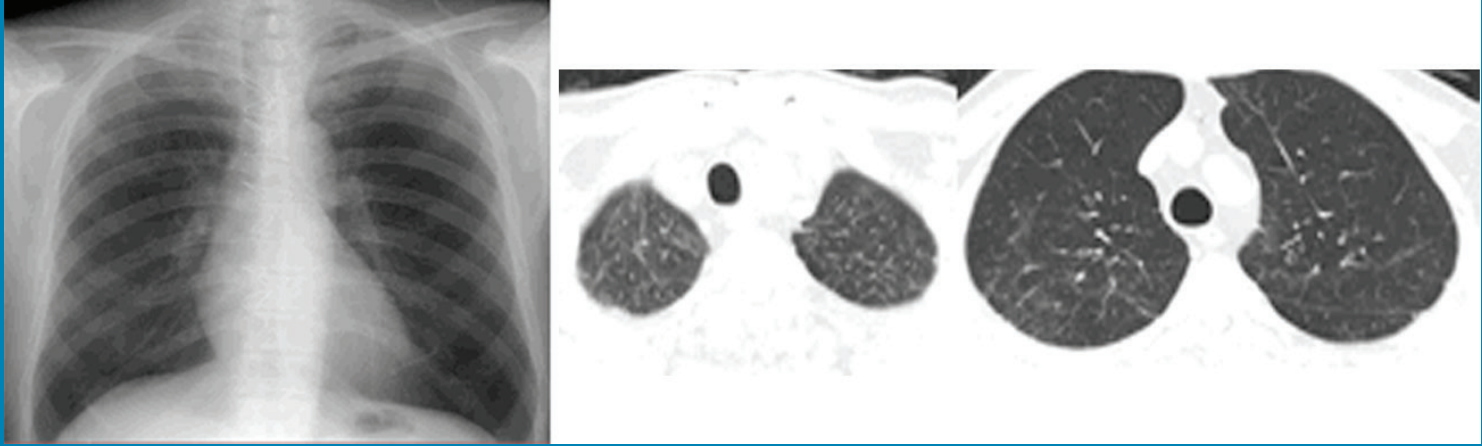
**A**ltmışbeş yaşında erkek, pnömoni tanısı ile levofloksasin ve piperasilin+tazobaktam tedavisi alırken akciğer grafisinde infiltrasyonlarında artma ve solunum yetmezliği

gelişiyor. Hastanın WBC değeri 24110/uL ve eozinofil sayısı ve oranı 16730.uL (%69.4). Hastanın radyolojik değerlendirilmesinde bilateral üst zonlarda periferik intertisyel retiküler infiltrasyonlar

izlendi (Resim 1a, 1b). Hasta kronik eozinofilik pnömoni tanısı ile kortikosteroid tedavisi başlandı. Tedavi sonrası solunum yetmezliğinde iyileşme ve radyolojik düzelme izlendi (Resim 2a, 2b).



Resim 1a, 1b. Hastanın akciğer grafisi ve toraks BT'de bilateral apekte ve periferik infiltrasyon alanları izlenmekte.



Resim 2a, 2b: Önceki infiltrasyonların kaybolduğu ve normal sınırlarda akciğer grafisi ve Toraks BT görüntüsü.

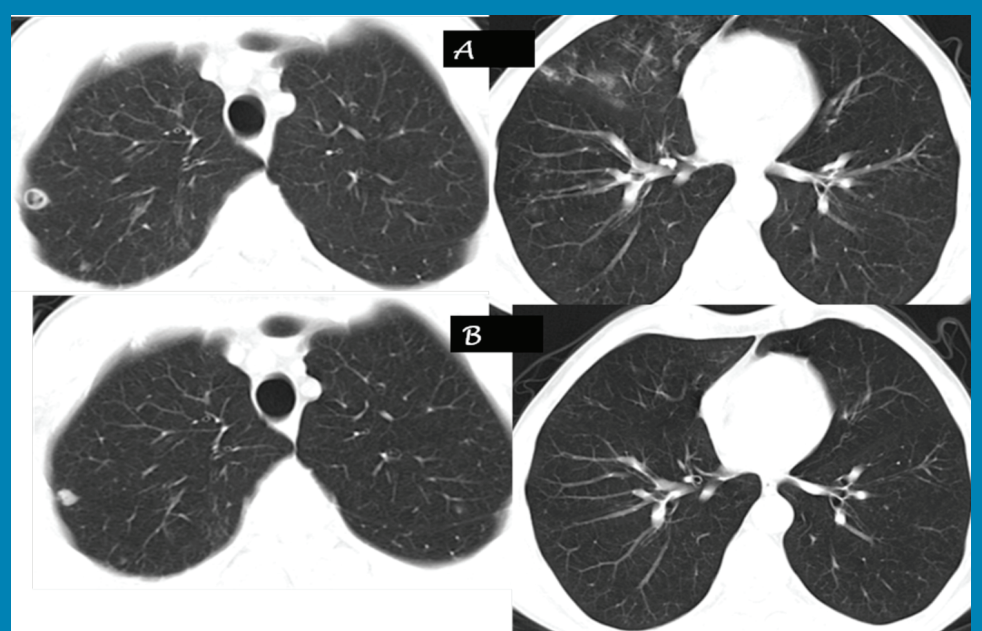
## İNCİLER

1. Kronik eozinofilik pnömoni (KEP) subakut veya kronik solunumsal ve genel semptomlar, alveolar ve/veya kan eozinofilisi ve akciğer grafisinde periferik pulmoner infiltratlar ile karakterize etiyojisi bilinmeyen bir hastalıktır.
2. Enfeksiyon tablosu ile başlayan, ve antibiyotik tedavisi ile düzelmeyen periferik alveolar infiltratlar ile birlikte periferik eozinofili tespit edilirse KEP akla gelmelidir. Erken tanı konulmaz ise solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilir.
3. KEP'in radyolojik görünümü oldukça zengindir. Tek taraflı olabileceği gibi sıklıkla iki taraflı ve üst zon yerleşimlidir. KEP için tanısıl olan pulmoner ödem radyolojik görüntüsünün negatif fotoğrafik görüntüsü olguların sadece %25'inde izlenmektedir.

## OLGU-2

**K**ırkiki yaşında, sigara içmeyen erkek, yüksek doz inhaler kortikosteroid tedavisine rağmen semptomları kontrol altında olmayan hasta. Fizik muayenede yaygın ronküsleri vardı. Toraks BT'de bilateral kistik kaviter lezyon ve dağınık yamalı infiltrasyon alanları izlendi (Resim 1A). Hastanın laboratuvar değerlerinde WBC değeri 6410 ve Eozinofil sayısı ve oranı 1090.uL (17%). Ig E düzeyi Ig E 6000 IU/mL ve aspergillus deri testi pozitif idi (Resim 2).

Hastaya allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) tanısı konuldu. Sistemik steroid tedavisi ile klinik ve radyolojik iyileşme saptandı (Resim 1B).



Resim 1A, 1B. Bilateral kistik kaviter lezyon ve dağınık yamalı infiltrasyon alanları (A tedavi öncesi, B tedavi sonrası).



Resim 2. Aspergillus pozitif cilt testi.

## OLGU-3

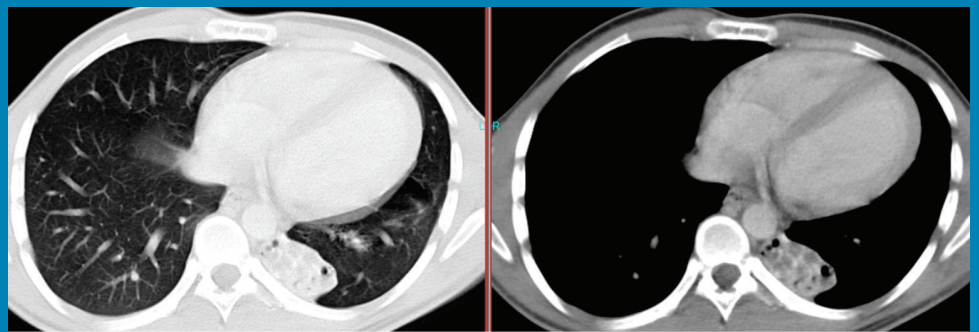
Yirmi yaşında, sigara içmemiş erkek öğrenci kronik öksürük, balgam ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyon şikayetleri ile başvurdu. Akciğer

grafisinde kalp hafif sola deviye izlendi (Resim 1). Kronik öksürük etyoloji için çekilen toraks BT sonucunda (Resim 2) sol hemitoraksta retrokardiyak alanda

bronkopulmoner sekestrasyon tanısı konularak cerrahiye verildi. Op. Dr. Kamil Furtun tarafından başarılı bir şekilde rezeksiyon yapıldı.



Resim 1. Kalp hafif sola deviye.



Resim 2. Sol hemitoraksta retrokardiyak alanda ve aorttan damarı çıkan sekestre alan.

## İNCİLER

Tanı: ABPA-S

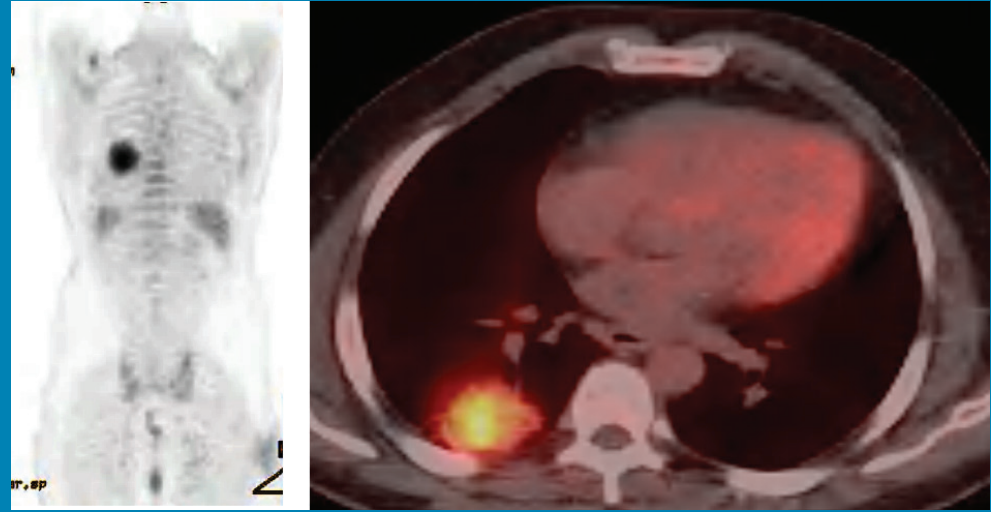
1. Allerjik BronkoPulmoner Aspergilloz (ABPA) duyarlı kişilerde bronşiyal sekresyonlarda Aspergillus sporlarının yerleşmesi sonrası oluşan bir hipersensitivite reaksiyonudur. Olguların büyük bir kısmında etken Aspergillus fumigatus'tur. Persistan astımlı veya kistik fibrozisli olgularda daha sık olarak görülür.
2. Tanı klinik, radyolojik ve serolojik kriterlerle konur. Öksürük, balgam, egzersiz intoleransı veya solunum fonksiyon testlerinde azalma, Aspergillus'a karşı erken cilt reaksiyonu, Total serum IgE > 1000 ng/mL, Aspergillus'a karşı presipitan antikor pozitifliği, Akciğer grafisinde patolojik bulgu olması tanı koydurucudur.
3. Hastalığın akut, remisyon, atak, kortikosteroid bağımlı evre ve fibrotik akciğer dönemi olmak üzere 5 evresi bulunmaktadır.
4. Tedavi evreye göre değişmekle birlikte sistemik steroidler tedavinin temelini oluşturur. Ayrıca, gibi itrakonazol ABPA tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş bir ilaçtır.

## İNCİLER

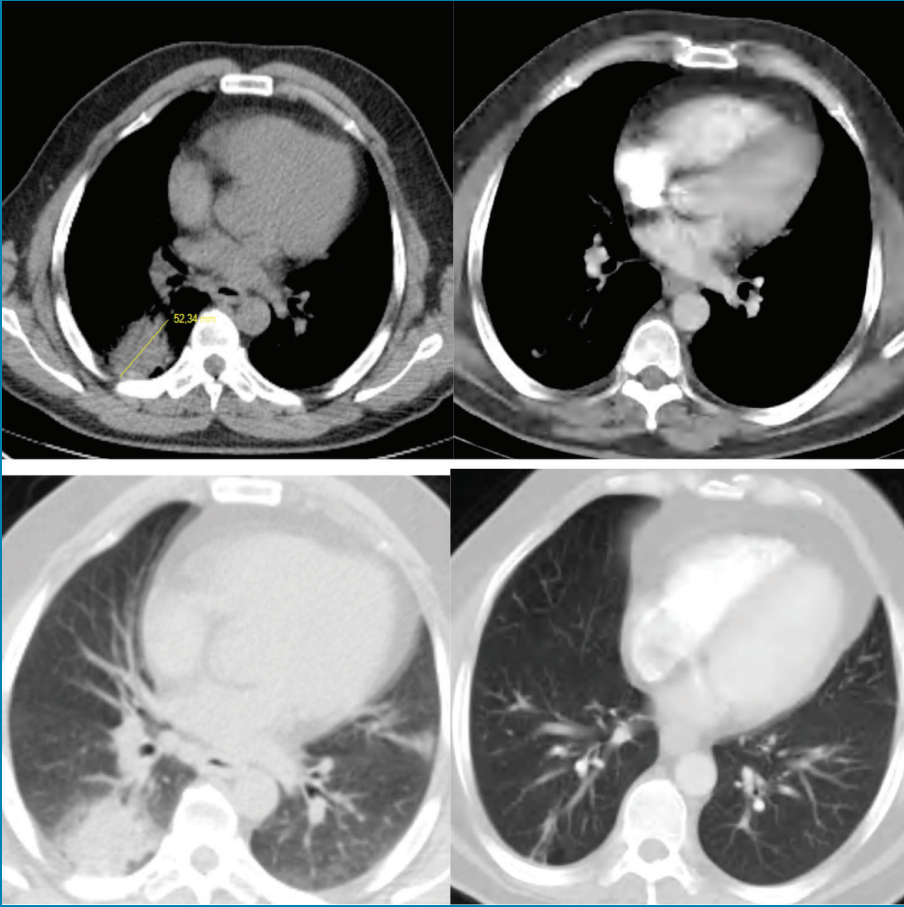
1. PA akciğer grafisinde retrokardiyak alan "kör nokta" olduğundan, yan grafi ile değerlendirme unutulmamalıdır.
2. Bronkopulmoner sekestrasyon radyolojik olarak tanı konulabilir ve aortadan beslendiği arter radyolojik olarak tanıya yardımcı olabilir.

## OLGU-4

**K**ırkyedi yaşında, 25 paket/yıl sigara içmiş erkek hasta sağ akciğerde kitle etyolojisi için yatırıldı. Yapılan Toraks BT'de sağ akciğer alt lob posteriorda solid 4 cm çaplı kitle ve PET-BT'de 18 FDG SUV max 8.6 idi (Resim 1, 2A ve 2B). Hastaya Transtorasik iğne biyopsisi yapıldı ve histopatolojik olarak "kriptojenik organize pnömoni-COP" tanısı konuldu. Steroid tedavisi sonrası tamamen düzelme izlendi.



Resim 1. Hastanın PET-BT'de aktivite tutan kitle (SUV max 8.6) izlenmekte.



Resim 2A, 2B. Steroid tedavisi öncesi ve sonrası toraks BT görüntüleri.

## İNCİLER

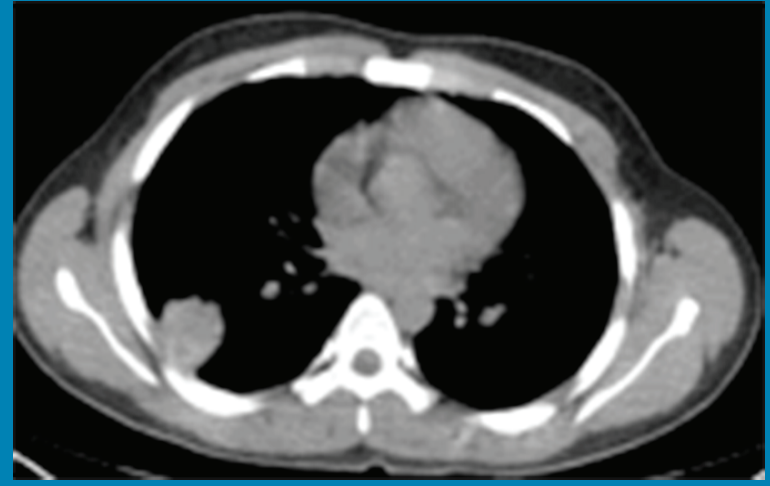
PET-CT "kriptojenik organize pnömoni" veya inflamatuvar/infeksiyon durumlarında yalancı pozitif olabilir.

## OLGU-5

**O**naltı yaşında öksürük şikayeti ile gelen erkek hasta. Çekilen akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda opasite izlenmesi üzerine pnömoni tedavisi almış (Resim 1). İki ay sonra çekilen akciğer grafisinde rezolüsyon olmaması üzerine rezolüsyonu geçikmiş pnömoni tanısı ile toraks BT çekildi. Toraks BT’de sağ akciğer alt lob laterobazal segmentte 4 cm çaplı kitle izlenmesi (Resim 2) üzerine PET BT çekildi. PET-BT’de tariflenen lezyonun 18 FDG SUV max’ı 12.9, vücudun başka herhangi bölgesinde FDG tutulumu izlenmedi (Resim 3). Hastaya transtorasik iğne biyopsisi yapıldı ve akciğer adenokarsinom tanısı konuldu. Hastaya küratif cerrahi yapıldı.



Resim 1. Akciğer grafisinde sağ akciğer alt zon lateralde düzgün kenarlı opasite.



Resim 2. Sağ akciğer alt lob laterobazal segmentte 4 cm çaplı solid kitle izleniyor.



Resim 3. Sağ akciğerdeki lezyonun 18 FDG SUV max’ı 12.9, vücudun başka herhangi bölgesinde FDG tutulumu.

## İNCİLER

1. Rezolüsyonu geçikmiş pnömoni; klinikte pnömoni tanısı ile antibiyotik başlanan hastalarda, pulmoner lezyonların rezolüsyonunun gecikmesi ya da rezolüsyon göstermemesi olarak tanımlanır ve iki hafta sonunda %50’den az radyolojik düzelme olması ya da dört hafta sonunda tam düzelme olmaması durumunda rezolüsyonu gecikmiş ya da düzelmeyen pnömoniden söz edilir.
2. Bu hastalar toraks CT ile değerlendirilmeli ve ayırıcı tanıda maligniteler göz önünde bulundurulmalı ve bizim hastamızda olduğu gibi girişimsel tanısal işlemler uygulanmalıdır.



Bu derginin basımı ve dağıtımı için koşulsuz katkılarından dolayı  
**Bayer'e teşekkür ederiz.**



**Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Samsun

E-mail: hakanomu@omu.edu.tr

## Kızılırmak Deltası

Bafra Ovasında Kızılırmak nehrinin denize döküldüğü yerde yer alır. Samsun ilinin üç ilçesinin (Bafra, 19 Mayıs ve Alaçam) sınırları içinde 55 bin hektar sulak alanı ile Türkiye'nin en büyük deltalarından biridir. Alan koruma altındadır (Ramsar Alanı). Delta alanında; deniz, göl, nehir, bataklık, sazlık, orman, kumul, çayır, mera ve tarım alanı habitatları bir arada bulunur. Göçmen kuşlar ilkbahar ve sonbaharda deltada konaklar. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ornitoloji Merkezi kuşların göç zamanlarında deltada kuş halkalama çalışmaları yapmakta ve kuş türlerin saptamaktadır. Türkiye'de yaklaşık 465 kuş türü gözlemlenmiş olup, Kızılırmak Deltasından bugüne kadar 352 kuş türü tespit edilmiştir.



## Akciğer Bülten

Cilt: 3 Sayı: 3 Yıl: 2015



**Akciğer Sağlığı ve Yoğun  
Bakım Derneği Adına Sahibi**

Tevfik Özlü

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü**

Akın Kaya

**Editörler**

Akın Kaya

Nurhan Köksal

**Sanat Yönetmeni**

Cihat Özönel

**Baskı**

Renk Form Matbaacılık

Turgut Özal Bulv. No: 53/Z

İskitler/Ankara

Tel: 0312 384 30 36

**Yayın Kurulu**

Abdurrahman Şenyiğit

Ahmet Emin Erbaycu

Akın Kaya

Aydın Çiledağ

Erdoğan Çetinkaya

Erhan Tabakoğlu

İrfan Uçgun

Kürşat Uzun

Levent Kart

Mehmet Karadağ

Mehmet Ünlü

Muzaffer Metin

Tarkan Özdemir

Tevfik Özlü

Zeki Yıldırım

**AKCİĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ**

İlkiz Sokak No: 17/5 Sıhhiye, Çankaya/Ankara

Tel : +90 312 232 01 26 • Faks: +90 312 232 01 26

akcigersagligi@gmail.com

