

AKCIĞER BÜLTEN

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

Cilt: 5 • Sayı: 2 • Yıl: 2017



04 Bronşektazide İnfeksiyon ve Kolonizasyon Tedavi Yaklaşımları
Prof. Dr. Gündeniz ALTIAY

10 Akciğer Kanseri Taramasında Güncel Durum
Prof. Dr. Bahar KURT

25 Astımda Kişiyeye Özgü Tedavi: Biyolojik Ajanlardan Kimler Fayda Görür?
Doç. Dr. İnsu YILMAZ



Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
Adına Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü
Dr. Akın Kaya

Editörler

Gamze Kırıkıl
Nuri Tutar

Yayın Kurulu

Yurdanur Erdoğan
Murat Kıyık
Serir Özkan
Sibel Arıncı
Hilal Ermis
Şevket Özkaya
İnci Gülmez
H. Celal Karlıkaya
İnsu Yılmaz
Ahmet Erbaycu
Aydın Çiledağ
Ekrem Cengiz Seyhan

Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

Yayın Adı

AKCIĞER BÜLTEN

İletişim:

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
İlkiz Sokak No: 17/5
Sıhhiye, Cankaya/ANKARA
Tel: 0312 232 10 26
akcigersagligi@gmail.com
www.asyod.org

Yayın Türü

Yerel Süreli

Basım Tarihi

Ağustos 2017

Basım Yeri

Başak Matbaacılık
0312 397 16 17

İçindekiler

- 03 Editörden
- 04 Bronşektazide İnfeksiyon ve Kolonizasyon Tedavi Yaklaşımları
- 07 Yeni Rehberlere Göre Sepsis Tedavisi
- 10 Akciğer Kanseri Taramasında Güncel Durum
- 16 Astım-KOAH Overlap Sendromu
- 22 KOAH ve Obezite
- 25 Astımda Kişiyeye Özgü Tedavi: Biyolojik Ajanlardan Kimler Fayda Görür?
- 30 KTEPH İçin Balon Anjiyoplastiye Karşı Medikal Tedavi: Bir Sistemik Derleme ve Meta-Analiz
- 32 Ailesel Plöroparankimal Fibroelastozis
- 38 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı



Prof. Dr. Gamze KIRKIL
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ



Doç. Dr. Nuri TUTAR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Değerli Meslektaşlarımız;

Akciğer Bülten 2017 ikinci sayısını sizlere sunmaktan mutluluk duyuyoruz. Bu sayıda güncel konular olarak; Bronşektazide infeksiyon ve kolonizasyon tedavi yaklaşımları, Akciğer kanseri taramasında güncel durum, Astım-KOAH Overlap sendromu, KOAH ve obezite, Yeni rehber göre sepsis tedavisi, Astımda kişiye özgü tedavi konularını ilgiyle okuyacağınızı umut ediyoruz. Olgu sunumu bölümünde ailesel plöroparankimal fibroelastozis konusuna yer verdiğimiz bültenimizde, "Kliniklerimizi Tanıyalım" köşesinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği tanıtık.

Yeni sayılarda buluşmak üzere sizlerin de ilginç olgularınızı, sorularınızı ve katkılarınızı bekliyoruz. Bültenimize katkıda bulunan tüm yazarlara teşekkür ederiz.



Prof. Dr. Gündeniz ALTIAY
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

Bronşektazide İnfeksiyon ve Kolonizasyon Tedavi Yaklaşımları

4

Bronşektazi etiolojisinde altta yatan sebepler oldukça geniş bir çeşitliliğe sahiptir. Yapısal akciğer hastalıklarından infeksiyonlara, havayolu hastalıklarından sistemik hastalıklara kadar uzanan farklı durumları içermektedir. Akut alt solunum yolu infeksiyonları akciğerde geri dönüşümsüz hasara ve bronşektaziye yol açabilir. Özellikle çocukluk çağında geçirilen solunum yolu infeksiyonları (pnömoni, kızamık, boğmaca, tüberküloz, adenovirüs gibi) bu anlamda en göze çarpan sebepler arasındadır. Son yıllarda aşılamalar, etkin ve yaygın antibiyotik kullanımı, tüberküloz kontrolü neticesinde post infeksiyöz sebepler bronşektazi gelişiminde daha geri plana itilmiştir. Post infeksiyöz sebepler arasında boğmaca, tüberküloz, viral pnömoni (özellikle adenovirüsler, kızamık virüsü, influenza ve respiratuar sinsityal virüs), *S. aureus*, *K. pneumonia* en sık gözlenen patojenlerdir. Ayrıca, son yıllarda tüberküloz dışı mi-

kobakterilere (nontüberküloz mikobakteri-NTM) bağlı pulmoner infeksiyonlarda ve buna eşlik eden bronşektazi olgularında artış bildirilmektedir.

Bronşektazi; bronşiyal duvar hasarı, bronşiyal lümen obstrüksiyonu ve fibrozise komşu bölgenin traksiyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bakteriyele infeksiyon ile ilişkili havayolu inflamasyonu mevcudiyeti bronşektazinin çok önemli bir özelliğidir. Kronik infeksiyonun yıkıcı etkileri sonucunda peribronşiyal fibrozis gelişmekte ve fibröz dokunun kontraksiyonu sekonder bronş dilatasyonuna sebep olmaktadır. Cole tarafından ortaya atılan "visious cycle" hipotezine göre solunum yolu infeksiyonları sonucu havayollarında inflamatuvar bir yanıt, buna bağlı hasar ve bronş dilatasyonu gelişir. Sonuçta hava yolları çeşitli mikroorganizmalarla (*H. influenza*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *S. pneumonia* ve *S. aureus*) kolonize olmakta ve bu bakterilere bağlı tekrarlayan infeksiyonlar bronş duvar hasarını ve dilatasyonunu artırmaktadır. Klirensi bozulan havayollarının içi inflamatuvar mediyatörler ve patojenleri içeren visköz mukus ile dolar ve giderek genişler, yapısı bozulur ve bu şekilde devam eden bir kısır döngü ortaya çıkar.

Stabil bronşektazili hastaların %60-80'i potansiyel patojen mikroorganizmalar ile (PPM) ile kolonizedir. Çeşitli çalışmalarda bu ajanlar *H. influenza* (%14-52), *P. aeruginosa* (%13-43), *M. catarrhalis* (%8-27), *S. pneumonia* (%6-13) olarak bildirilmiştir. Bronşektazili olguların hava yollarının *P. aeruginosa* ve *H. influenza* gibi bakteriler ile kolonize olmasının nötrofilik ve inflamatuvar mediyatör cevabı artırdığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Hastaların sadece %18-24'ünde kültürde PPM gösterilememiştir. PPM olmaması daha hafif hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Variköz veya kistik bronşektazi varlığı, 14 yaşından önce bronşektazi tanısı ve FEV₁ değerinin %80'in altında olması kolonizasyon için risk faktörüdür. Özellikle *P. aeruginosa* kolonizasyonu; artmış balgam üretimi, bilgisayarlı tomografide yaygın kistik bronşektazi, sık alevlenme ve hastane yatışı, pulmoner fonksiyonlarda bozulma ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. *P. aeruginosa* kronik infeksiyonlu olgularda biofilmler geliştirmekte ve biofilm formasyonu vücut direnci ve

antibiyotiklere karşı koruyucu etki yaratarak inatçı enfeksiyonlara sebep olmaktadır.

Klinik önemi tam olarak net olmamakla birlikte, bronşektazili hastalardan rastgele alınan balgam örneklerinde %2-10 oranında fırsatçı mikobakteri izolasyonu bildirilmiştir. Uzun yıllardır bronşektazisi olan orta-ileri yaş kadınlarda daha sık olarak görülmektedir. Tüberküloz dışı mikobakteriler (NTM) içinde *Mycobacterium avium complex* (MAC) en sık rastlanan mikroorganizmadır. *M. gordonae* ve *M. abscessus* altta yatan akciğer hastalığı olan olgularda görülen fırsatçı patojenlerdir. MAC enfeksiyonundan yıllar sonra bronşektazi gelişebilir. Bununla birlikte izole edilen fırsatçı mikobakteri patojen olarak yorumlanmamalıdır. Bu durum klinikte herhangi bir değişikliğe yol açmayan inatçı bir kolonizasyon olabilir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) enfeksiyonu doğrulamada yardımcı olabilir. Fırsatçı organizma izole edildiği zaman enfeksiyon mu yoksa kolonizasyon mu karar vermeden önce hasta uzun dönem dikkatlice izlenmelidir. Çünkü kolonizasyon enfeksiyona dönüşebilir. Klinik kötüleşme, tekrarlayan balgam kültürlerinde yayma pozitifliği ve güçlü üremeler, solunum fonksiyonlarında kötüleşme, YRBT'de eksudatif bronşiyolit, mukus plakları, kaviter nodüller ve radyolojik hızlı bozulmalar, standart antibiyotik tedavisine yetmezlik gibi durumlar fırsatçı mikobakteri lehine değerlendirilmelidir.

ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

Antimikrobiyal tedavide amaç; alevlenmelerin tedavisi, kronik kolonizasyon yapan etkenlerin eradikasyonu ve tekrarlayan enfeksiyonların engellenmesidir. Kronik kolonizasyonun bilinmesi tedavi seçiminde yararlıdır. Stabil dönemde alınan balgam kültürleri ile kolonizasyon hakkında bilgi sahibi olunur. Antibiyotik başlanmadan balgam kültürleri alınmalıdır ve kültür sonuçları beklenirken ampirik tedavi başlanmalıdır. Hastaneye yatış gerektirmeyen olgularda tedavi ayaktan, oral olarak verilmelidir. Önceki bakteriyoloji bilinmiyorsa ve hastanın *P. aeruginosa* için risk faktörü yoksa, ilk basamak tercihi *H. influenza*'yı kapsamalıdır. İngiliz Toraks Derneği (BTS) rehberine göre ilk seçenek günde üç defa amoksisilin 500 mg veya penisilin allerjisi varsa günde iki defa 500 mg klaritromisin şeklinde olmalıdır. Mikrobiyoloji sonuçlarına göre veya klinik kötüleşme olan olgularda antibiyotiklerde değişiklik yapılabilir. İntravenöz (IV) antibiyotikler oral tedaviye cevap vermeyen, dirençli organizmalara (özellikle *P. aeruginosa*) sahip olgularda düşünülmelidir.

Pseudomonas için risk faktörü taşıyan olgularda antipseudomonal tedavi tercih edilmelidir. *Pseudomonas* için risk faktörleri; son zamanlarda hastanede yatış, son bir yılda dört ve daha fazla veya son üç ayda anti-

biyotik kullanımı, şiddetli hastalık ($FEV_1 < \%30$), yaygın kistik bronşektazi ve önceki balgam kültürlerinde *Pseudomonas* görülmesidir. *Pseudomonas*'lı olgularda ayaktan tedavide en az 14 gün oral siprofloksasin kullanılmalıdır. Oral siprofloksasine cevap vermeyen olgularda iv antipseudomonal antibiyotikler düşünülmelidir. Yatış gerektiren ağır hastada parenteral antipseudomonal beta-laktam; ceftazidim, cefepim, karbapenem, piperacilin-tazobactam, aztreonam monoterapi veya gentamisin, tobramisin veya kolistin ile kombine tedavi şeklinde olmalıdır.

Son yıllarda *P. aeruginosa* ile ilk defa karşılaşan olgularda etkin ve agresif tedavi modelleri önerilmektedir. Buradaki amaç kolonizasyonun engellenmesi ve dolayısıyla sonraki tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesidir. BTS, *Pseudomonas*'ın erken eradikasyonu için aşağıdaki yaklaşımları önermektedir. İki hafta 2 x 750 mg/gün siprofloksasin tedavisini takiben iki hafta IV antipseudomonal antibiyotik veya dört hafta daha 2 x 750 mg siprofloksasin + 3 ay süreyle 2 x 2 milyon ünite nebulize kolistin veya üç ay süreyle sadece 2 x 2 milyon ünite nebulize kolistin şeklinde tedavi devam ettirilmelidir.

MİKROBİYAL YÜKÜN BASKILANMASI

Bakteriyel patojenlerin yıkıcı etkilerinden dolayı özellikle *pseudomonas* ile kolonize olgularda çeşitli baskılayıcı antibiyotik stratejileri önerilmektedir. Yeterli kanıt olmamakla birlikte uzun dönem antibiyotik tedavisi alevlenmesiz dönemleri uzatmak için kullanılabilir. Tedavide oral antibiyotikler (sıklıkla makrolid) veya inhalasyon (sıklıkla tobramisin) tedavisi tercih edilmektedir. Profilaktik tedavinin sistemik yan etki ve antibiyotik direnç problemi olduğu akılda tutulmalıdır. BTS kılavuzuna göre antibiyotik profilaksisi mikrobiyoloji sonuçlarına göre planlanmalıdır. Pnömonokok için amoksisilin, *H. influenza* ve *M. catarrhalis* için ko-amoksilav ve *Pseudomonas* için inhaler tobramisin tercih edilebilir.

Yılda > 3 oral antibiyotik gerektiren alevlenme veya < 3 alevlenme ancak yüksek komorbidite riski olan, yılda > 2 hastanede yatış ve IV tedavi sonrası nedeni açıklanamayan yeniden alevlenme gerektiren olgularda uzun dönem oral antibiyotikler ile profilaktik tedavi denenebilir. Oral tedavide sıklıkla makrolidler tercih edilir. Makrolidlerin tercih edilme sebepleri; immünomodülatör etkilerinin olması, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve nötrofil göçünü azalt-

ması, ayrıca *P. aeruginosa*'nın biyofilm üretimini baskılayarak antibiyotik direncini engellemesidir. Bu amaçla çeşitli araştırmalarda azitromisin haftada iki gün (Pazartesi, Perşembe) 500 mg altı ay veya azitromisin 250 mg/gün bir yıl veya eritromisin 2 x 400 mg/gün altı ay süreyle kullanılmış ve alevlenme sayısında azalma rapor edilmiştir.

Pseudomonas ile kronik kolonize olgularda nebulize antibiyotikler göz önünde bulundurulmalıdır. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada *P. aeruginosa* ile kolonize 74 bronşektazi hastasına, 2 x 300 mg aerolize Tobramisin dört hafta uygulanmış. Tobramisin grubunda; balgamda pseudomonas yoğunluğunda azalma, tedavi sonrası %35 eradikasyon ve genel sağlık durumunda anlamlı iyileşme izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bilton D, Jones AL. Bronchiectasis: epidemiology and causes. *Eur Respir Mon* 2011; 52: 1-10.
2. Li AM, Sonnappa S, Lex C, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J* 2005; 26: 8-14.
3. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2008; 133: 243-52.
4. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277-84.
5. Cole PJ. Inflammation: A two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 147: 6-15.
6. Angrill J, Agustí C, De Celis R, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1628-32.
7. Angrill J, Agustí C, De Celis R, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: Microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57: 15-9.
8. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007; 101: 1163-70.
9. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, et al. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest* 1995; 108: 955-61.
10. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: 1-58.
11. James D, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015; 45: 1446-62.
12. Wickremasinghe M, Ozerovitch LJ, Davies G, et al. Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis. *Thorax* 2005; 60: 1045-51.
13. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia: Diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 459-67.
14. Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481-85.

Pokut Yaylası





Doç. Dr. Ayşe Belin ÖZER
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ

Yeni Rehber Göre Sepsis Tedavisi

Sepsis-3'deki yeni tanımlamaya göre, sepsis enfeksiyona uygunsuz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ve septik şok dolaşım yetmezliği ve hücrel/metabolik bozukluk ile seyreden, yüksek mortalite ile ilişkili sepsis alt grubudur. İlk defa 2004 yılında yayınlanan tedavi rehberi son olarak 2016'da revize edilmiştir. Son rehberde öneri [güçlü (gö), zayıf (zö)] ve kanıt düzeyleri (yüksek (yk), orta (ok), düşük (dk), çok düşük (çdk) farklı sınıflandırılmıştır. Ayrıca, bildirilen en iyi uygulama (bps) ise, değerlendirilmemiş güçlü bir öneridir.

a. Başlangıç resüsitasyonu: Sepsis ve septik şok medikal acillerdir, tedavi ve resüsitasyona hızla başlanmalıdır (bps). Sepsisin indüklediği hipoperfüzyonda, ilk üç saat içerisinde en az

30 mL/kg hızında iv kristalloid verilmeli (gö-dk), aralıklı olarak değerlendirilen hemodinamik durumuna göre ek sıvılar verilmelidir (bps). Ayrıca, klinik muayene ile şok tipi belirlenemiyorsa ileri hemodinamik değerlendirme önerilir (bps). Mümkünse, sıvı yanıtılılığının tahmini için statik yerine dinamik değişkenler kullanılmalıdır (zö-dk). Vazopressör gerektiren septik şoklu hastalarda başlangıç ortalama arter basıncı (OAB) olarak 65 mmHg hedeflenmelidir (zö-ok). Yüksek laktat düzeyleri, doku hipoperfüzyonu göstergesi olduğundan laktat normal seviyeye getirilmelidir (zö-dk).

b. Sepsis taraması ve performans gelişimi: Hasta ve sağlık hizmet sistemlerinin, akut hastalığı olan, yüksek riskli hastalar için sepsis taramasını içeren, performans geliştirme programları olmalıdır (bps).

c. Tanı: Sepsis ve septik şoktan şüphelenildiğinde, antimikrobiyal başlanmasında belirgin gecikmeye yol açmayacaksa, antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce olası enfeksiyon kaynaklarından uygun mikrobiyolojik kültürler alınmalıdır (bps).

d. Antimikrobiyal tedavi: Sepsis ve septik şok tanısı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede ve bir saat içerisinde tüm olası patojenleri kapsayacak geniş spektrumlu bir veya daha fazla iv antimikrobiyal başlanmalıdır (gö-ok). Patojen belirlenip duyarlılığı gösterildiğinde ve/veya klinik düzelme sağlandığında antimikrobiyal tedavi daraltılmalıdır. İnfeksiyöz kaynaklı olmayan ciddi inflamatuvar durumlarda devamlı sistemik antimikrobiyal profilaksisi önerilmez. Antimikrobiyal dozları kabul edilen farmakokinetik/farmakodinamik kurallara ve spesifik ilaç özelliklerine göre optimize edilmeli (bps) ve en olası bakteriyel patojene yönelik ampirik kombinasyon tedavisi ile başlanmalıdır. Kombinasyon tedavisi, bakteriyemi ve şokun eşlik etmediği sepsis dahil diğer ciddi enfeksiyonların devam tedavisi için (zö-dk) ve nötropenik sepsis/bakteriyeminin rutin tedavisi için kullanılmamalıdır (gö-ok). Septik şok için kombinasyon tedavisi kullanıldıysa, klinik iyileşme ve/veya enfeksiyon rezolüsyon kanıtına

yanıt olarak ilk birkaç gün içinde azaltılmalıdır (bps). Sepsis ve septik şok ile ilişkili çoğu ciddi enfeksiyon için 7-10 günlük antimikrobiyal tedavi yeterli iken klinik yanıtı yavaş, drene edilemeyen enfeksiyon odağı, *S. aureus* bakteriyemisi, bazı fungal ve viral enfeksiyonu veya nötropeni dahil immün yetmezliği olan hastalarda daha uzun veya etkin kaynak kontrolünü takiben hızlı klinik iyileşme gösteren (batın içi veya üriner sepsis) ve komplike olmayan piyelonefriti olanlarda daha kısa süreler uygundur (zö-dk). Antimikrobiyal tedavinin azaltılması için günlük değerlendirme yapılmalıdır (bps). Bunun için prokalsitonin düzeyinden faydalanılabilir. Prokalsitonin başlangıçta sepsis olarak değerlendirilen ancak daha sonra yeterli enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda, ampirik antibiyotiklerin kesilmesini desteklemek için de kullanılabilir (zö-dk).

e. Kaynak kontrolü: Kaynak kontrolü gerektirecek enfeksiyon hızla tanınmalı veya dışlanmalı, tanı konulduysa en hızlı şekilde kaynak kontrolü sağlanmalı, muhtemel neden damar yolları ise ivedilikle çıkartılmalıdır (bps).

f. Sıvı tedavisi: Hemodinamik faktörler iyileşmeye devam ettikçe sıvı verilmeye devam edilmeli (bps), başlangıç resüsitasyonu ve ardından intravasküler volüm replasmanı için kristalloidler seçilmeli (gö-ok) [dengeli kristalloid veya salin (zö-dk)], önemli miktarda kristalloid gereksinimi olduğunda ise albümin eklenmelidir (zö-k). Volüm replasmanı için hidroksietil nişasta kullanımı önerilmez (gö-yk). Kristalloidler, jelatine tercih edilir (zö-dk).

g. Vazoaktif ilaçlar: İlk seçilecek vazopressör norepinefrindir (gö-ok). Hedeflenen OAB düzeyine ulaşmak için norepinefrine vazopressin (zö-ok) veya epinefrin (zö-dk) eklenmeli veya norepinefrin dozunu azaltmak için vazopressin (0.03 U/dakikaya kadar) eklenmelidir (zö-ok). Dopamin ise sadece seçilmiş hastalarda (taşiaritmi riski düşük ve bradikardik hastalar) önerilir (zö-dk), renal koruma için düşük doz kullanımı önerilmez (gö-yk). Yeterli sıvı ve vazopressör tedavisine rağmen inatçı hipotansiyonu olanlarda dobutamin tavsiye edilir. Vazopressör ihtiyacı olan tüm hastalarda ilk fırsatta arteriyel kateter yerleştirilmelidir (zö-dk).

h. Kortikosteroidler: Yeterli sıvı ve vazopressör tedavisi ile hemodinamik stabilite sağlanamayan septik şok hastalarında 200 mg/gün IV hidrokortizon önerilir (zö-dk).

i. Kan ürünleri: Miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi ve akut kanama olmayan erişkinlerde, hemoglobin düzeyi < 7.0 g/dL ise eritrosit transfüzyonu önerilir (gö-yk). Sepsis ilişkili aneminin tedavisinde eritropoie-

tin kullanımı önerilmez (gö-ok). Kanama veya invaziv prosedür planı yok ise, pıhtılaşma anormalliklerinin düzeltilmesi için taze donmuş plazma kullanılması önerilmez. Belirgin kanama yoksa < 10.000/mm³, kanama riski varsa < 20.000/mm³ profilaktik platelet transfüzyonu önerilir. Aktif kanama, cerrahi veya invazif prosedürler için daha yüksek düzeyler (50.000/mm³) tavsiye edilir (zö-çdk).

i. Mekanik ventilasyon: Sepsisin indüklediği ARDS'li erişkin hastalarda 12 yerine 6 mL/kg tidal volüm kullanılmalı (gö-yk), plato basıncı üst limit olarak 30 cmH₂O'luk basınç hedeflenmelidir (gö-ok). Orta ila ciddi ARDS'de düşük PEEP yerine daha yüksek PEEP ve ciddi ARDS'de recruitment manevrası kullanılması (zö-ok), PaO₂/FiO₂ < 150 olan hastalarda supin pozisyonun ziyade prone pozisyon önerilir (gö-ok). Yüksek frekanslı ossilatör ventilasyonu kullanımı (gö-ok), bronkospazm yokluğunda β₂-agonist kullanımı (gö-ok) ve pulmoner arter kateterinin rutin kullanımı (gö-yk) önerilmemektedir. Noninvaziv ventilasyon ile ilgili öneri yoktur. PaO₂/FiO₂ < 150 olan hastalarda nöromusküler blokerlerin maksimum 48 saat kullanılması tavsiye edilir (zö-ok). Doku hipoperfüzyon kanıtı olmayan sepsisin indüklediği ARDS hastalarında konservatif bir sıvı stratejisi önerilir (gö-ok). ARDS olmaksızın sepsisin neden olduğu solunum yetmezliği olan hastalarda düşük tidal volüm kullanılması tavsiye edilir (zö-dk). Aspirasyon riski ve ventilatör ilişkili pnömoni gelişimini önlemek için mekanik ventilasyon uygulanan hastaların yatak başları 30-45 derece kaldırılmalıdır (gö-zk). Sepsis olan mekanik ventilatör hastalarından weaning için hazır olanlarda spontan solunum denemeleri (gö-yk) ve tolere edebilen hastalarda weaning protokolü kullanılması önerilir (gö-ok).

j. Sedasyon ve analjezi: Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda özel titrasyon noktaları hedeflenerek devamlı veya aralıklı sedasyon minimize edilmelidir (bps).

k. Glukoz kontrolü: Sepsisli yoğun bakım hastalarında ardışık iki glukoz düzeyi > 180 mg/dL olduğunda, protokollü yaklaşım ile yönetilmelidir (gö-yk). Bu yaklaşım glukoz üst sınırı olarak 110 mg/dL yerine 180 mg/dL'ı hedeflemelidir. İnsülin infüzyonu verilenlerde, glukoz değerleri ve insülin infüzyon hızı stabil hale gelene kadar kan glukoz değerlerinin her bir ila iki saatte bir, sonrasında dört saatte bir takip edilmesi öne-

rilir. Kapiller kandan hasta başı test ile bakılan glukoz düzeylerinin, arteryel kan veya plazma glukoz değerlerini tam olarak tahmin edemeyebileceği (bps), bu nedenle hastada arteryel katater varsa kapiller kan yerine arteryel kan kullanımı tavsiye edilir (zö-dk).

l. Renal replasman tedavisi: Sepsis ve akut böbrek hasarı olan hastalarda devamlı veya aralıklı RRT kullanılabilir (zö-ok). Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda sıvı yönetimini kolaylaştırmak için CRRT tavsiye edilir (zö-çdk). Sepsis ve akut böbrek hasarı olan hastalarda, diyaliz için başka endikasyonu bulunmayan, kreatininde artış veya oligüri için RRT tavsiye edilmez (zö-dk).

m. Bikarbonat tedavisi: pH > 7.15 olan, hipoperfüzyonun neden olduğu laktik asidemili hastalarda hemodinamiyi düzeltmek ve vazopressör ihtiyacını azaltmak için sodyum bikarbonat tedavisi önerilmez (zö-ok).

n. Venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi: Kontrendikasyon yoksa farmakolojik profilaksi (unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin) önerilir. Kontrendike değilse DMAH, UFH'e tercih edilir (gö-ok). Mümkünse farmakolojik ve mekanik profilaksinin kombinasyonu önerilir. Farmakolojik profilaksi kontr-endike olduğunda mekanik profilaksisi önerilir (zö-dk).

o. Stres ülseri profilaksisi: Gastrointestinal sistem kanaması için risk faktörleri bulunan hastalarda profilaksi önerilirken (gö-dk), bulunmayanlarda önerilmez (bps). Proton pompa inhibitörleri veya H2 reseptör antagonistleri profilaksi amacıyla kullanılabilir (zö-dk).

ö. Beslenme: Bu hastalar enteral olarak beslenebiliyorsa, tek başına veya enteral beslenme ile kombine olarak erken parenteral beslenme önerilmez. Erken enteral beslenme mümkün değilse ilk yedi günde tek başına veya enteral beslenme ile kombine olarak parenteral beslenme önerilmez (gö-ok). Enteral olarak bes-

lenebilecek hastalarda açlık veya sadece IV glukoz yerine erkenden enteral beslenmeye başlanılmalıdır (zö-dk). Bu hastalarda hem erken trofik/hipokalorik hem de erken tam enteral beslenme tavsiye edilir; başlangıç stratejisi trofik/hipokalorik beslenme ise, hasta toleransına göre enteral beslenmeye geçilmelidir (zö-ok). Gastrik rezidü hacmin (GRV) rutin monitorizasyonu tavsiye edilmez (zö-dk), ancak beslenme intoleransı olan veya aspirasyon riski yüksek olan hastalarda GRV ölçümü (zö-çdk) ve postpilorik tüp yerleştirilmesi tavsiye edilir (zö-dk). Beslenme intoleransı var ise prokinetik ajan kullanımı önerilir. Arginin (zö-dk), glutamin (gö-ok), iv selenyum (gö-ok) ve omega 3 yağ asitlerinin (gö-dk) kullanılması önerilmezken karnitin kullanımı ile ilgili öneri yoktur.

p. Diğerleri: IV immünglobulin (zö-ok) ve antitrombin (gö-ok) kullanılması önerilmezken kan purifikasyon teknikleri, trombomodulin veya heparin kullanımı ile ilgili öneri yoktur.

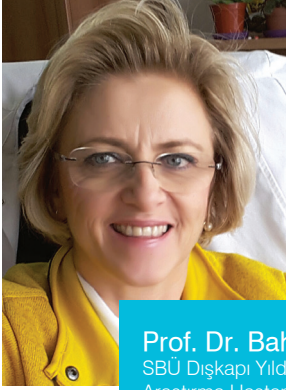
r. Bakım hedeflerinin ayarlanması: Hasta ve aileleri ile bakım hedefleri ve prognozun konuşulması (bps), bakım hedefleri, tedavi ve yaşam-sonu bakımın planlaması, palyatif bakım prensipleri kullanılarak yapılmalı (gö-ok) ve bu hedefler yoğun bakıma kabulün 72. saatini geçmemelidir (zö-dk).

Özetle, pediatrik hastaları kapsamayan bu rehberin getirdiği majör yenilikler;

1. Başlangıç resüsitasyonunda hedefe yönelik erken tedavinin artık önerilmemesi, başlangıç resüsitasyonundan sonra sıvı tedavisi ve şok tipini belirlemek için hemodinamik değişkenleri değerlendirme, sıvı yanıtılığının tahmininde dinamik değişkenlerin tercih edilmesi,
2. Antimikrobiyal tedavinin mümkün olan en kısa sürede (maks. bir saat içerisinde) başlanması ve dozajın farmakokinetik/farmakodinamik prensipler dahilinde ayarlanması, kombinasyon tedavisine vurgu, nötropenik sepsisin rutin tedavisi için kombinasyon tedavisi önerilmemesine rağmen septik şoklu hastalarda ampirik kombinasyon tedavisi, önerileri olarak özetlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552.
2. Dellinger RP, Levy MM. A Users' Guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. *Crit Care Med* 2017; 45: 381-5.



Prof. Dr. Bahar KURT
SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları
Kliniği, Ankara

Akciğer Kanseri Taramasında Güncel Durum

10

EPİDEMİYOLOJİ

Erkek ve kadınlarda kanserle ilişkili ölümlerin lideri akciğer kanseridir. Çalışmaların çoğunda sigara içen kadınlarda akciğer kanser riski daha yüksek bulunmuştur. Amerikan Kanser Derneği'nin kayıtlarına göre 2016 yılında 224 bin yeni akciğer kanseri vakası ve 158 bin ölüm olmuştur. Tüm dünyada ise 2012 yılında 1.59 milyon ölüm meydana gelmiştir.

Bilindiği gibi semptomatik hastaların %75'i lokal ileri veya metastatik evrede olup, kür şansları yoktur. Tedavideki ilerlemelere rağmen beş yıllık sağ kalım erken evrede %50 civarında iken tüm akciğer kanserlerinde bu oran düşerek ortalama %16'ya inmektedir. Tüm akciğer kanserlerinin %85-90'ı sigara ile ilişkili olup, sigara içmeyenlerde ise çevresel maruziyet sorumlu

tutulmaktadır. Sigara akciğer kanseri ilişkisi 1939'da yayınlanmıştır. Sigara içenlerde risk içmeyenlere göre 20 kat fazladır. 2020 yılında tahminen sigara nedeniyle 10 milyon ölüm olacağı hesaplanmaktadır.

ABD'de sigara bırakmadaki artış erkeklerde akciğer kanseri hızı ve mortalite azalmasıyla kendini göstermeye başlamıştır. Uzun vadede akciğer kanser yükünün azaltılmasında en önemli strateji taramadan ziyade sigara içiminin bırakılmasıdır. Kanser mortalitesini azaltmak için stratejilerin geliştirmesi amaçlanmaktadır. Tarama çalışmalarının planlanması oldukça kompleks bir iştir ve hastalığın biyolojisinin ve tarama prensiplerinin dikkate alınmasını gerektirir.

KANSER KONTROL STRATEJİLERİ

Primer Korunma

Sigaranın önlenmesi ve bırakılması akciğer kanseri mortalitesini ve tütüne bağlı ölümlerin azaltılması için en önemli stratejidir. Farmakoterapi ve destek tedavileri sigarayı bırakmada yardımcıdır. Ancak sigara içimi azalırken diğer taraftan sigara içmeyenlerde akciğer kanseri artışı diğer nedenleri gündeme getirmektedir. Çevresel ve mesleki karsinojenler, radon, asbest, metaller, organik maddelere maruziyet bu etkenlerden bazılarıdır. Ancak bu maddelerin engellemesinin kanser mortalitesini azaltma etkisinin nasıl olacağı bilinmiyor.

Sekonder Korunma (Tarama)

Tarama, kompleks ve farklı yönleri olan bir işlemdir. Tarama programlarının amaca hizmet edebilmeleri için bazı kriterlere uymaları gerekmektedir.

Akciğer grafisi ve balgam sitolojisi; çalışmalarda tarama yapılan gruplarda kontrol gruplarına göre daha çok kanser yakalanmış, ancak mortalitenin iki grupta da farklı olmadığı belirlenmiştir. Kanser mortalitesini düşürmedikleri gösterildiği için ne tek başlarına ne de birlikte yapılması önerilmiyor.

Düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT); National lung cancer screening trial (NLST) 2011'de yayınlandı ve DDBT ile yüksek riskli grupta tarama yapmanın

önemli derecede mortalitede iyileşme yaptığı gösterildi. NLST'ye Ağustos 2002 ve Nisan 2004 yılları arasında ABD'de 33 merkezden 53.454 katılımcı alınmıştır. Bu çalışmada yaşları 55-74 arasında olan, > 30 paket/yıl sigara öyküsü olan, halen içen ve/veya son 15 yıl içinde bırakmış kişiler randomize edilerek göğüs grafisi veya DDBT ile üç kez yılda bir tarama yapılmıştır. Akciğer kanseri öyküsü olan, son 18 ay içinde Toraks BT çekilen ve son bir yılda 6.8 kilodan fazla kilo kaybı olanlar dahil edilmemişlerdir. Bu çalışmada 4 mm veya daha büyük nonkalsifiye nodüller veya başka kanser bulguları saptananlar pozitif kabul edilmiş, bu sonuçlar kişiye veya doktoruna bildirilmiş, sonraki takipleri ise bireysel olmuştur. Tarama bittikten sonra beş yıl süreyle izlenmişlerdir. Çalışma erken sonuçlandırılmış, DDBT belirgin üstün çıkmış ve ortalama takip süresi 6.5 yıl olmuştur. Sonuçları özetleyecek olursak; DDBT grubunda (pozitif bulgu > 4 mm, nonkalsifiye nodül) akciğer kanseri tanısı daha yüksek oranda (1060 vs. 941), evre I ve II hasta sayısı daha fazla (%70 vs. %56.7), 6.5 yıl sonunda mortalite DDBT grubunda %20 daha düşük saptanmıştır. DDBT'li grupta üç tarama yapılmak kaydıyla bir ölümü engellemek için 320 kişinin taranması gerektiği gösterilmiştir. Subgrup analizlerde kadın ve zencilerde kanser mortalitesinde daha fazla düşme tespit edilmiştir. Tüm kanser mortalitesinde de %6.7'lik bir azalma görülmüştür.

AKCİĞER KANSERİ TARAMASININ POTANSİYEL FAYDALARI

Akciğer kanseri, yüksek morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıktır, prevalansı yüksek (0.5-2.2), risk faktörleri belli, belirli tiplerinde prelinik faz uzun, erken evrede tedavi şansı ise yüksektir. Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHDAK) tanı anındaki evre ile tedavi şansı orantılı (evre I'de beş yıllık sağ kalım %60 iken, evre 4'te < %5), evre I tümör boyutu sağ kalım ile ilişkili, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) erken evre ile klinik iyileşme sonuçları daha olumlu, erken tanı ile kür şansı artar, sınırlı rezeksiyon ile kür elde edilir. Multidisipliner program gerektirir. Tanı ve tedavi başarısının gösterilmesi için hastalığa spesifik mortalite hızı ve overall mortalitenin hesaplanması gerekir.

TARAMA PROGRAMININ POTANSİYEL ZARARLARI

İleri araştırma yapmayı gerektiren anormal bulgular, radyasyona maruziyet, psikolojik baskı, fazladan tanı (overdiagnosis), benign nodüller, iğne biyopsisi ve/veya cerrahi biyopsi gibi ileri girişimsel işlemler nedeniyle morbidite-mortalite artışı söz konusudur.

Radyasyon maruziyeti; DDBT taramasıyla iyonize radyasyon maruziyeti, solid kanserleri ve lösemi riskini artırır. Ancak maruz kalınan doz 1.5 mSV her taramada alınan dozdur. Buna karşılık normal Toraks BT'de

8 mSV, PET/BT de 14 mSV doz alınmaktadır. NLST çalışmasında efektif doz erkekte 1.6mSV, kadında 2.4 mSV, üç yıllık kümülatif doz ise erkekte 4.8 mSV, kadında 7.2 mSV tespit edilmiştir. Medyan kümülatif radyasyon maruziyeti DDBT ile 10 yıllık tarama sonunda erkekte 9.3mSv, kadında 13.0 mSv olacaktır. Tarama yapılanların yaş ve cinsiyetine göre DDBT ile yaşam boyu atfedilebilecek kansere yakalanma oranı 2.6 vs 8.1/10 bindir. DDBT ile radyasyon maruziyeti ve radyasyonun neden olduğu kanser riski akciğer kanseri taramasının mortalitede yapmış olduğu %20'lik azalma nedeniyle kabul edilebileceği bildirilmektedir.

Yalancı hastalık (pseudo disease) veya fazladan tanı (overdiagnosis); hastalık olmasına rağmen hayatı olumsuz yönde etkilemeyecek hastalık anlamında kullanılır. Akciğer kanserindeki sıklık tam bilinmiyor. Gereksiz tedavi, morbidite, stres kaynağı yaratabilir. Yalancı hastalığı saptama sıklığı fazla olan bir tarama testi maliyet etkin sayılmamaktadır. Volume doubling time (VDT) kullanılarak yapılan İtalyan gözlem çalışmasında tahmini overdiagnosis %25 iken, NLST çalışma modelinde %18.5 civarında bulunmuştur.

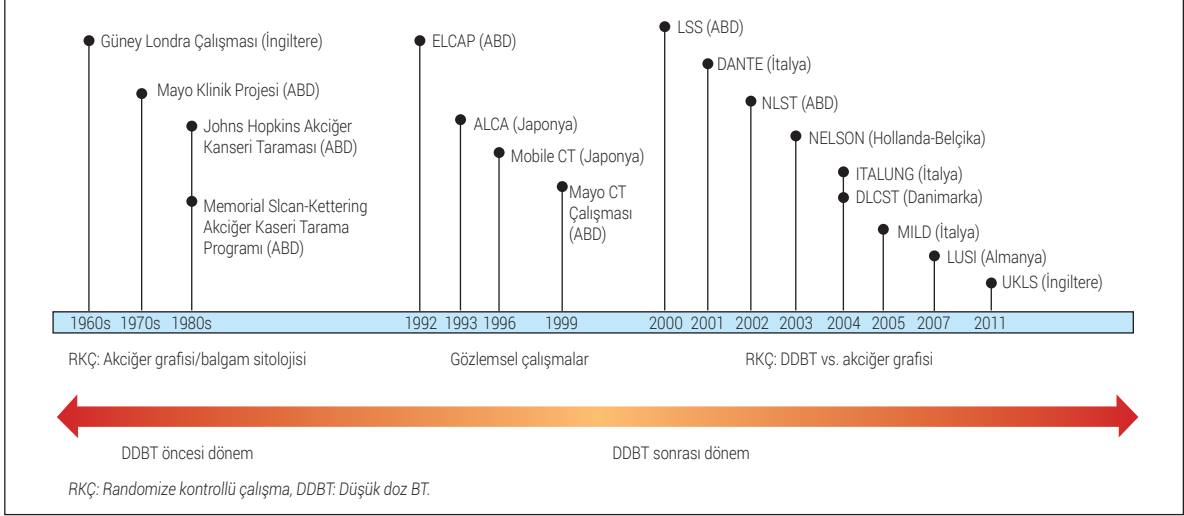
TARİHÇE

Akciğer kanseri tarama çalışmalarının başlangıcı 40 yıl öncesine dayanmaktadır. Akciğer grafisi ile tarama ilk olarak 1969 yılında başlamıştır. 1970-1980 yıllarında randomize kontrollü çalışmalar (RCT) ile devam edilmiş ancak sonuçlar ümit kırıcı olmuştur. Balgam sitolojisi ve/veya PA akciğer grafisi ile tarama yapıldığında kanser mortalitesinin düşürülmediği gösterilmiştir. 2000'li yıllara kadar da taramalarla mortalitenin düştüğünü gösteren çalışma yoktur.

1990'lı yıllarda DDBT ile yüksek kalitede görüntü, düşük doz radyasyon ile sağlanmakla beraber 1992'de ELCAP, 1993'de ALCA, 1996 Mobile CT, 1999 Mayo CT trial çalışmalarında DDBT & PA Akc grafisi karşılaştırılmış, DDBT'nin daha duyarlı olduğu tespit edilmekle beraber hala mortalitede azalma gösterilememiştir (Şekil 1).

2000'li yıllarda ABD ve Avrupa'da yapılan 9 adet RCT'da mortalitede önemli azalma tespit edilememiştir. Bunlardan Danish Lung Cancer Study (DLCST) 2004 yılında yapılmış ve taranan grupta mortalite artışı gibi sürpriz bir sonuç çıkmıştır (Tablo 1).

Şekil 1. Akciğer kanseri tarama hikayesi.



Tablo 1. Akciğer kanseri taraması (randomize kontrollü çalışmalar)*.

Çalışma	Ülke	Başlangıç	Kontrol	No	Dahil edilme kriterleri		
					Yaş	Sigara öyküsü	Diğerleri
LSS	ABD	2000	Akciğer grafisi	3318	55-74	> 30 paket/yıl, < 10 yıl bırakmış	-
DANTE	İtalya	2001	Gözlem	2472	60-74	> 30 paket/yıl, < 10 yıl bırakmış	Sadece erkek?
NLSI	ABD	2002	AC grafisi	53000	55-74	> 20 paket/yıl, < 10 yıl bırakmış	-
NELSON	Hollanda-Belçika	2003	Gözlem	15822	50-75	> 30 paket/yıl, < 15 yıl bırakmış	-
ITALUNG	İtalya	2004	Gözlem	3206	55-69	> 15 paket/yıl, < 10 yıl bırakmış	-
DLCST	Danimarka	2004	Gözlem	4104	50-70	> 20 paket/yıl, < 10 yıl bırakmış	-
MILD	İtalya	2006	Gözlem	4099	≥ 49	> 20 paket/yıl, < 10 yıl bırakmış	-
LUSI	Almanya	2007	Gözlem	4052	50-69	Ağır içici	-
UKLS	İngiltere	2011	Gözlem	32000	50-75	-	Risk > %5/5yıl

* Tuberc Respir Dis 2014;77:55-59 No'lu literatürden alınmıştır.

NLST ilk ve tek olarak taranan grupta mortalite azalması sonucunu veren çalışma olmuştur. Bu çalışmada akciğer kanseri mortalitesinde %20, genel kanser mortalitesinde %6.7 azalma tespit edilmiştir. T0-T2 evredeki hasta sayıları DDBT grubunda akciğer grafisi grubuna göre daha fazla, erken evreye kayış belirgin üstün ve potansiyel kürabl hasta sayısı daha fazla çıktığı gösterilmiştir. Çalışma sonuçları 2011'de yayınlanmıştır. İleri yaşta hasta sayısı azdır, taranan kişilerin sadece %25'i > 65 yaş iken, > 75

yaş kişi hiç yoktur. İkincil analiz ile < 65 yaş olanlarda > 65 yaş olanlara göre yanlış pozitif sonuçlar ve pozitif prediktif değer yüksek (%4.9 & 3.0) olması NLST'nin negatif yönleridir. Ayrıca, > 4 mm nodül anormal kabul ediliyor ve yanlış pozitif oranı artırıyor. Sigara öyküsü dışında aile öyküsü, akciğer hastalığı +/-, cinsiyet, eğitim, ırk ve BMI gibi risk modellerinin hesaba katılmadığı görülmektedir.

NLST çalışması ile akciğer kanseri mortalitesinin azaltılabileceğinin gösterilmesinden sonra ABD'de birçok

kuruluş yüksek riskli bireylerde DDBT ile taramayı önerilerine dahil etmiştir. Bu sonuçlar üzerine The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012'de rehber yayınlamış ve bunu diğerleri izlemiştir. American Lung Association (ALA), American College Chest Phycians (ACCP)/American Society of Clinical Oncology (ACOS), American Association for the Thoracic Surgery (AATS), American Cancer Society (ACS), US Preventive Services Task Force (USPSTF) bu rehberler arasındadır (Tablo 2).

U.S. Preventive Services Task Force ise 55-80 yaş arasındaki yüksek riskli kişilere (> 30 paket-yıl sigara içmiş olanlar) DDBT ile tarama önermektedir. Ayrıca, 50 yaşın üzerinde, > 20 paket-yıl sigara içmiş olanlara NCCN, ek olarak bir adet risk faktörü varsa, "American Association for Thoracic Surgery" ise sonraki beş yıl içinde riski %5 artmış ise tarama önermektedir.

Akciğer kanserlerinin %85'inin KHDAK, %13-15'inin KHAK olduğu hatırlanırsa NCCN rehberinde ana hedefin adenokanserlerin saptanması, akciğere metastazlar (meme ca öncelikle), malign plevral mezotelyoma ve timik karsinomlar, kanser dışı oluşumlar (anevrizma, koroner arter kalsifikasyonları vb.), diğer organ kanserleri (renal cell ca ve adrenal adenom), granülomatöz hastalıkların (sarkoidoz, tüberküloz) ortaya konması olabileceği düşünülmektedir. Çevresel duman, pasif içicilik veya involenter duman maruziyeti ile akciğer kanser ilişkisi 1981'den beri araştırılmaktadır ancak NCCN rehberinde pasif içiciliğin akciğer kanseri riskini artırmadığı kabul edilip tarama grubuna sokulmadığı dikkati çekmektedir. NCCN Rehberinin içeriğinde akci-

ğer kanseri risk faktörleri, yüksek riskli taranacak grubun kriterleri, taramada çıkan nodüllerin takibi, DDBT tarama protokolü ve görüntüleme modelleri, fayda ve risklerin tartışması yer almaktadır.

NCCN Rehberi 2017'de yüksek riskli 2 grup (NLST kriterleri) tanımlamaktadır (Tablo 3):

- **Grup 1 (kategori 1):** 55-74 yaş, 30 paket-yıl sigara öyküsü, sigarayı halen içen yada bırakalı 15 yıl olanlar. Yıllık düşük doz BT (DDBT) iki yıl.
- **Grup 2 (kategori 2):** > 50 yaş, > 20 paket-yıl sigara öyküsü olanlar. Ek risk faktörü (akciğer ca, aile öyküsü, akciğer hastalığı, radon ve mesleki karsinojenlere maruziyet). Yıllık düşük doz BT (DDBT) iki yıl.

Maliyet-etkinlik; bir girişimin maliyet-etkinliği (cost-effectiveness) o girişimin "kaliteli yaşam yılı" uzatmasının maliyeti (quality adjusted life year: QALY) olarak tanımlanır. QALY maliyeti ile insanlara uygulanan her türlü tedavi, tarama ve koruma yöntemleri maliyet-etkinlik açısından birbiri ile karşılaştırılabilir. DDBT ile taramanın maliyet -etkin olup olmadığına ilişkin bir araştırmada; kaliteli yaşam yılı uzatmasının maliyeti (QALYs), kişi başına maliyet ve ek maliyet (ICERS) DDBT, akciğer grafisi ve tarama yapılmayanlar olarak ayrı ayrı hesaplanmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır. Maliyet/

Tablo 2. Taramaya ilişkin geliştirilen rehberler.		
Dernek	Öneri	Yıl
Amerika Torasik Cerrahi Derneği	Yüksek riskli bireyler (55-79 yaş, 30 paket/yıl sigara öyküsü, halen içici veya son 15 yıl içinde bırakanlar) veya 50 yaşında olup, gelecek 5 yıl içinde kümülatif riski >%5 olanlar için yıllık düşük doz BT	2012
Amerikan Kanser Derneği	Yüksek riskli bireyler (55-74 yaş, 30 paket/yıl sigara öyküsü, halen içici veya son 15 yıl içinde bırakanlar) için yıllık düşük doz BT	2013
Amerika Göğüs Uzmanları Derneği/ Amerika Klinik Onkoloji Derneği	Yüksek riskli bireyler (55-74 yaş, 30 paket/yıl sigara öyküsü, halen içici veya son 15 yıl içinde bırakanlar) için yıllık düşük doz BT	2012
Kanada Periyodik Sağlık İncelemesi Çalışma Grubu	55-74 yaşlarında asemptomatik, en az 30 paket/yıl sigara öyküsü olan veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakanlarda 3 yıl süre ile yılda 1 kez düşük doz BT ile tarama	2016
Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı	Yüksek riskli bireyler (55-74 yaş, ≥30 paket/yıl sigara öyküsü olan veya son 15 yıl içinde bırakanlar veya ≥50 yaşında olup 20 paket/yıl sigara öyküsü olan ve ek risk faktörü olanlarda) yıllık düşük doz BT	2015
Amerika Koruma Servisi Çalışma Grubu	Yüksek riskli bireyler (55-80 yaşlarında, 30 paket/yıl sigara öyküsü olan halen sigara içenler veya son 15 yıl içinde bırakanlar) için yıllık düşük doz BT tarama, 15 yıl sigara içmezse veya yaşam beklentisi sınırlı ise takibin bırakılması	2013

Tablo 3. NCCN Akciğer Kanseri Tarama Rehberi 2017.

Risk Değerlendirmesi	Risk Durumu	Tarama	
Sigara öyküsü	<u>Yüksek risk</u>	Tarama için aday olanlarda, işlemin fayda ve zararları hekim ve hasta arasında tartışılarak karar verilmesi önerilir.	Düşük doz BT (kategori 1)
Radon teması	55-74 yaş		
Mesleksi maruziyet	≥ 30 paket/yıl sigara öyküsü ve	Tarama için aday olanlarda, işlemin fayda ve zararları hekim ve hasta arasında tartışılarak karar verilmesi önerilir.	Düşük doz BT
Kanser öyküsü	< 15 yıl sigara bırakma		
Birinci derece yakınlarında akciğer kanseri öyküsü	(kategori 1)	Akciğer kanseri taraması önerilmemektedir.	Düşük doz BT
Hastalık öyküsü (KOAHA veya pulmoner fibrozis)	Veya		
Sigara maruziyeti (pasif içicilik)	≥ 50 yaş ve	Akciğer kanseri taraması önerilmemektedir.	Düşük doz BT
Akciğer kanseri semptom veya bulgularının olmaması (eğer semptomlar varsa uygun NCCN kılavuzuna bakın)	≥ 20 paket/yıl sigara öyküsü ve Ek risk faktörü varlığı (pasif sigara içiciliği dışında)		
Akciğer kanseri olup yaşayanlar (NCCN KHDAAK gözetimine bakın)	<u>Orta risk</u>	Akciğer kanseri taraması önerilmemektedir.	Düşük doz BT
	≥ 50 yaş ve		
	≥ 20 paket/yıl sigara öyküsü veya pasif sigara içiciliği	Akciğer kanseri taraması önerilmemektedir.	Düşük doz BT
	Ek risk faktörü yok		
	<u>Düşük risk</u>	Akciğer kanseri taraması önerilmemektedir.	Düşük doz BT
	< 50 yaş ve/veya		
	< 20 paket/yıl sigara öyküsü		

kişi başına; 0 \$ tarama yapılmayanlar, 469 \$ akciğer grafisi, 1.631 \$ DDBT, 81.000 \$/QALY (95% CI: 52,000 \$ & 186,000 \$). Elli-yetmişbeş yaş kadınlarda iki yılda bir yapılan mamografi taraması 53.000 \$ QALY olarak hesaplanmış, akciğer kanser taramasındaki maliyet etkinliğe benzer bulunmuştur. DDBT ile birlikte sigara bıraktırma programlarının birlikte uygulanması maliyet etkinliği belirgin olarak artırabilir (%20-45).

Türkiye'de durum; Aralık 2012-Mart 2016 tarihlerinde Ankara'da ilgili uzmanlık dernekleri ve SB yetkilileri ile yapılan toplantılarda geniş katılım olmakla beraber ileriye dönük elle tutulur bir eylem planının geliştirilemediği görülmektedir.

Gelecekte neler yapılabilir sorusunun cevabı ise şöyle verilebilir. Tarama yöntemleri ve tanısal modalitelerde iyileştirme ile tanısal doğruluk artışı ve riskin düşürülmesi amaçlanıyor. No-

ninvaziv model, güvenli pratik yaklaşımlar, kan testleri, biyo-belirteçler bu amaçla kullanılabilir.

Radyografi dışı tetkikler; balgam moleküler analizi ve immün boyama, P16, ink4a promoter hipermetilasyon ve p53 mutasyonu, sitometrik analizi, Volatil organik içeriklerin ekshale havada ölçümü, floresan bronkoskopi, bronkoskopik materyalin genomik ve proteomik analizi sayılabilir. Bunların içinde floresan bronkoskopi gelişmeler kaydedilmiştir. Mortalite üzerine olumlu etkisini gösteren çalışma olmamasına rağmen, konvansiyonel FOB ile kombine edilirse sensitivitesinin artacağı bildirilmektedir. Ancak kabul edilmiş endikasyonu olmamakla beraber aşağıdaki durumlarda kullanılabilir:

1. Radyoloji normal, balgamda yüksek grade atipi var ise,
2. İnvaziv kanser bulgusu yok ancak yüksek grade preinvaziv lezyonlu hasta takibinde,
3. Erken invaziv akciğer kanserli hastalarda endobronşiyal tedavi planlamasında.

Tümör büyüme paterni (VDT) değerlendirilmesi de gelecekte önem kazanabilecek yöntemlerden biridir. VDT mortalite ile korele olup, hızlı büyüyenlerde %9.2, yavaş olanlarda %0.9'dur. Yeni teknolojilere ilave olarak TBBx, VATS, tanısal VATS sayılabilir.

Mevcut bulguları özetleyecek olursak;

- Akciğer grafisi ile tarama mortaliteyi azaltmıyor ancak kadınlarda sınırlı bilgiler olumlu.
- Asemptomatiklerde DDBT taraması akciğer grafisine göre daha sensitif.
- DDBT ve akciğer grafi taramasında yanlış pozitiflik yüksek, ileri tetkikler (seri görüntüleme ve invaziv testler) gerektiriyor.
- İnsidental bulgular; amfizem, koroner arter kalsifikasyonları, aortik anevrizma, göğüs dışında renal cell ca, adrenal adenom ve granülomatoz hastalıklar; tüberküloz, sarkoidoz vb.
- NLST çalışmasında yüksek riskli popülasyon taramasında akciğer kanserinde mortalitede %20 ve tüm kanser mortalitesinde %6.7 azalma gösterilmiştir.

- Oluşturulan risk modeline göre ABD'de 8.6 milyon NLST kriteri taşıyan grupta tarama yapılırsa akciğer kanserinden yılda 12.000 ölüm azalacak denilmektedir.

- Maliyet-etkinlik en önemli konu; NLST 81.000 \$/QALY. Sigara bırakma programları DDBT tek veya DDBT ile kombine taramadan daha cost-effective bulunmuştur.

- Subgrup analizlerde kadınlarda daha da maliyet-etkin olduğu görülmüştür.

Sonuçta; sigara bıraktırma programları ile birlikte erken tanı tarama testleri için teknoloji, insan gücü, maliyet etkinlik hesaplanması, sigara içenlerin sayısının düşmesi ve uygun tanısal yöntemlerle de çok az invaziv işlemlerle erken evre ve küratif tedavi şansı artırma hedeflerine ulaşılabilecektir. Yine de akılda tutulması gereken nokta Hipokrat'ın belirttiği gibi "önce zarar vermemek" olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Park SY. Lung cancer screening: Subsequent evidences of National Lung Screening Trial. *Tuberc Respir Dis* 2014; 77: 55-9.
2. Rampinelli C, Marco DP, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: Secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ* 2017; 356: 347: 1-6.
3. Mascachi M, Mazzoni LN, Falchini, et al. Dose exposure in the ITALUNG trial cancer screening with low dose CT. *Br J Radiol* 2012; 85: 1134-9.
5. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *NEJM* 2014; 371: 1793-802.
6. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. Cost-Utility Analysis of Lung Cancer Screening and the Additional Benefits of Incorporating Smoking Cessation Interventions. *PLoS One* 2013; 8: e71379.
7. Hoffman R, Sanchez R. Lung Cancer Screening. *Med Clin N Am* 2017; 101: 769-85.
8. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung cancer mortality with low dose computed tomographic screening. *NEJM* 2011; 365: 395-409.
9. Shieh Y, Bohnenkamp M. Low-dose CT Scan for Lung Cancer. *CHEST* 2017; 152: 204-9.
10. Demirkazık FB. Akciğer kanserinde bilgisayarlı tomografi ile tarama: Güncel bilgiler. *Trd Sem* 2014; 2: 290-303.
11. Deffebach ME, Humprey L. Screening for lung cancer .<http://www.uptodate.com/index>, 10.2016.
12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review 1975-2013 Bethesda (MD) National Cancer institute, 2016.



Prof. Dr. Arzu Mirici
Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

Yrd. Doç. Dr. Pınar MUTLU
Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

Astım-KOAH Overlap Sendromu

16

GİRİŞ

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), yüksek ve halen yükselen prevalansları, bunlara bağlı morbidite, mortalite ve sosyoekonomik maliyetlerden ötürü önemli halk sağlığı problemleridir (1-4). Astım ve KOAH farklı hastalıklar olsa da, ayırıcı tanı bazen zordur ve bazı yaşlı hastalarda imkansız olabilir (5). Ayrıca, KOAH'lı hastaların %40'ından fazlası astım öyküsü bildirir (6) ve astım KOAH gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (7).

Hem KOAH hem de astımı olan hastalarda, hastalığın daha hızlı ilerlediği, sağlıkla ilişkili daha kötü bir yaşam kalitesine sahip oldukları ve daha sık solunum yolu alevlenmesi geçirdikleri bilinmektedir (8,9). Bu hasta grubunda, tek başı-

na astımı veya KOAH'lı olan hasta grubuna göre, artmış komorbidite ve sık sağlık merkezlerine başvuru bulunmaktadır (10,11).

Genel popülasyondaki astım ve KOAH ortak epidemiyolojik dağılımı tam olarak tanımlanmamıştır. Bunun bir nedeni, genellikle klinik çalışmalarda Astım ve KOAH birlikteliğinin bir dışlama kriteri olmasıdır (9,12).

Bir başka sebep ise, astım üzerine yapılan çalışmaların genellikle KOAH prevalansının önemsiz olduğu çocuk veya genç erişkin popülasyonlarda yapılırken ve KOAH'la ilgili çalışmaların astım prevalansının düşük olduğu yaşlı popülasyonlarda yapılmasıdır (13-15).

Bütün bu nedenlerden dolayı patolojik ve fonksiyonel olarak birbiriyle örtüşen iki hastalığın ortak özelliklerini taşıyan hastaların tanımlanması gereksinimi ile "Astım-KOAH Overlap Sendromu (AKOS)" kavramı oluşmuştur.

TANIMI ve EPİDEMİYOLOJİSİ

AKOS; persistan hava akımı kısıtlaması (postbronkodilatör FEV₁/FVC < %70) ile karakterize hem astım hem KOAH'ın bazı özelliklerini taşıyan bir sendromdur (16). AKOS'un, astımın KOAH özellikleri kazanması sonucu oluştuğu, KOAH'ta astım özelliklerinin de bulunması mı olduğu veya AKOS'un en başından itibaren AKOS olarak mı ortaya çıktığı gibi konular tartışılmaktadır.

Bu ayrımın nasıl yapılacağı düşünüldüğünde, mevcut astım ve KOAH tanımları dikkate alınmalıdır.

GOLD 2014'e göre yeni KOAH tanımı, önceki tanımlarla ilgili ince değişiklikler içermekte ve son kanıtların bulgularını bütünleştirmektedir (17). Örneğin; artık alevlenmelerin ve komorbiditelerin rolü reverzibilitenin

önüne geçmiştir. Bu nedenle, KOAH hava yollarında ve akciğerlerde zararlı parçacıklara ve gazlara kronik bir inflamatuvar cevap ile karakterize, kalıcı hava akışı tıkanıklığının çoğunlukla ilerleyici olduğu, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir bozukluktur; alevlenmeler ve komorbiditeler genellikle hastalarda hastalığın ciddiyetine katkıda bulunur.

Öte yandan 2014'te GINA (18), astımı "genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalık" olarak tanımlamıştır. Değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığı ile birlikte, wheezing, nefes darlığı,

göğüste sıkışıklık ve öksürük gibi zamanla ve şiddette değişen solunum semptomlarının öyküsü mevcuttur.

Astım ve KOAH tanımları arasındaki benzerlikler açıktır, ancak özelliklerinden hiçbirisi patognomonik değildir. Bunun için 2014 yılında GINA ve GOLD AKOS hakkında ortak bir kılavuz yayınladı (16). Bu kılavuzda, astım ve KOAH'lı hastaların özellikleri ayrı ayrı listeleniyor ve benzer sayıda özellik belirlendiğinde AKOS tanısı konabileceği belirtiliyor (Tablo 1).

Tablo 1. AKOS tanısında kullanılacak astım-KOAH özellikleri ve tedavi seçenekleri.					
Başlangıç yaşı	Astım			KOAH	
	< 20 yaş			> 40 yaş	
Semptom özellikleri	<ul style="list-style-type: none"> Dakikalar, saatler ve günler içinde semptomlarda değişkenlik Semptomların gece ve sabaha karşı kötüleşmesi Tetikleyicilerle ortaya çıkan semptomlar 			<ul style="list-style-type: none"> Tedaviye rağmen semptomların ortadan kalkmaması İyi ve kötü günler olabilir ancak her zaman günlük semptom ve egzersiz dispnesi Kronik öksürük ve balgam çıkarma, tetikleyicilerle ilişkisiz dispne 	
Solunum fonksiyonları	Değişken hava yolu obstrüksiyonu (SFT veya PEF ile)			Persistan hava akımı kısıtlaması (post BD FEV ₁ /FVC < 0.7)	
Semptomsuz dönemlerde SFT	Normal			Anormal	
Özgeçmiş ve aile hikayesi	<ul style="list-style-type: none"> Önceden doktor tanımlı astım Ailede astım, allerji öyküsü 			<ul style="list-style-type: none"> Doktor tanımlı KOAH, kronik bronşit veya amfizem Tütün veya biyomass mazurietisi 	
Hastalık gidişatı	<ul style="list-style-type: none"> Zamanla semptomlarda kötüleşme yok, mevsimsel veya yıldan yıla değişkenlik Spontan ya da tedavi ile düzelme, BD'ye hızlı yanıt ya da İKS'ye haftalar içinde yanıt 			<ul style="list-style-type: none"> Zaman içinde yavaş progresyon SABA kısmi rahatlama sağlar 	
Akciğer grafisi	Radyoloji normal			Şiddetli hava hapsi	
Tanı	≥ 3 Astım özelliği	Bazı astım özellikleri	Her iki hastalıktan ≥ 3 ve benzeri sayıda özellikler	Bazı KOAH özellikleri	≥ 3 KOAH özellikleri
Tanıda kesinlik	Astım	Olası astım	AKOS	Olası KOAH	KOAH
Tedavi	İKS + LABA (Tek başına LABA kullanılmaz) LTRA Tiotropium Omalizumab Teofilin	İKS + LABA (Tek başına LABA kullanılmaz)	İKS + LABA ve/veya LAMA	LABA ve/veya LAMA ± İKS (Tek başına İKS kullanılmaz)	LABA ve/veya LAMA ± İKS (Tek başına İKS kullanılmaz) Roflumilast Teofilin
SFT: Solunum fonksiyon testi, BD: Bronkodilatör, İKS: İnhalasyon kortikosteroid, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm, SABA: Kısa etkili beta-2 agonist, LABA: Uzun etkili beta agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik.					

AKOS'un gerçek prevalansı bilinmemektedir. COPDGene çalışmasında AKOS'un prevalansı %13 bulunmuştur (9). Bu hastalar, daha sık ve şiddetli alevlenmeler (Odds ratio (OR) 3.55) ile farklı bir klinik geçmişe sahiptirler ve bu hastalara inhale kortikosteroidlerin erken dönemde verilmesi tavsiye edilir. Benzer şekilde PLATINO çalışmasında da AKOS prevalansı %12 bulunmuş ve bu hastaların daha sık alevlenme (OR 3.01) riski taşıdığından bahsedilmiştir (19). Gene environment interactions in respiratory diseases (GEIRD) çalışmasında (n= 8360); doktor tanıli astım-KOAH overlap oranı 20-44 yaş arasında %1.6, 45-64 yaş aralığında %2.1 ve 65-84 yaş arasında %4.5'tir. Her yaş diliminde kadınlarda daha sık bulunmuştur (OR:1.63; 95% CI: 1.15-2.31) (20).

"The UC Davis Asthma Network (UCAN)" ağır astım kliniğinde AKOS prevalansı ağır astım olgularının yarısı kadardır (%24.3 vs. %52.9, p= 0.0009), astımlı hastalar da ortalama yaş 51.3 iken, KOAH'lılarda 72.4, AKOS için 66.7'dir. Yaşla birlikte AKOS oranı artmaktadır (21).

RİSK FAKTÖRLERİ VE PATOGENEZ

Astım, KOAH ve AKOS gibi kronik hava yolu hastalıkları genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi sonrası oluşur.

Birkaç olası yol, erişkinlerde AKOS'un ortaya çıkmasına neden olabilir. Birinci yol, erken gelişen astımı olan hastalarda sigara içme alışkanlığı ile zamanla fiks hava yolu kısıtlanması ve KOAH gelişmesidir. İkinci olası yol ise, ömür boyu sigara içme öyküsü olan hastaların, KOAH ve geç başlangıçlı astımın (erişkin yaşta izlenen eozinofilik astım ve aspirin duyarlı astım) özelliklerini taşımalarındır.

AKOS'ta, Th2-yüksek profili astımda olduğu gibi, eozinofillerin önemli bir rol oynadığına dair inandırıcı kanıtlar olmasına rağmen, inflamasyonun altında yatan mekanizmalara ilişkin daha önce yapılmış hiçbir çalışma yoktur. Farklı çalışmalarda, hem KOAH'lı hem de AKOS'lu hastalardaki indükte balgamdaki eozinofil varlığının inhale kortikosteroid tedavisine yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22-24). Bronş açıcı etkiliyen inflamatuvar hastalıklardan astım ve KOAH'da olduğu gibi, AKOS'ta da Th-1 paterninin (KOAH gibi) ve Th-2 paterninin (astım gibi) bazı kanıtlarının bulunması beklenmelidir. Th1 ve Th2 inflamasyonunun güvenilir biyolojik belirteçleri için yapılan araştırmaların önümüzdeki yıllarda ek bilgi sağlayacağını umuyoruz.

REHBERLERDE AKOS

Bu özel sendromun tanısına yönelik spesifik kriterler, ilk kez 2012 yılında, İspanyol Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Derneği'nin KOAH rehberinde geçmiştir (25). İspanya KOAH rehberine göre AKOS tanısı iki majör kriter veya bir majör, iki minör kriter karşılandığında konulur. Majör kriterler; güçlü pozitif bronkodilatör testi ($FEV_1 > \%15$ ve > 400 mL artış), balgamdaki eozinofili ve astım öyküsü, minör kriterler; yüksek total IgE, atopi öyküsü ve pozitif bronkodilatör testi ($FEV_1 > \%12$ ve > 200 mL'de artış) içermektedir.

Yeni Finlandiya KOAH rehberinde, AKOS'un tanısı için, İspanya rehberine ek olarak, majör kriter olarak milyar başına 50 parçadan daha yüksek bir FeNO (FENO 50ppb) ve astıma özgü ek bir minör kriter olarak zirve akışı eklenmesi (PEF) önerildi (26).

En son 2013 yılında yayınlanan Çek Cumhuriyeti KOAH rehberinde de, İspanya rehberine benzer kriterlerle AKOS tanımı yapılmıştır (27).

Bugüne kadar en kapsamlı AKOS tanı ve tedavi önerilerine sahip rehberler 2014 GINA ve GOLD rehberleridir (17,18).

GINA-GOLD'a göre AKOS tanısını destekleyebilecek özellikler şunlardır:

1. Genellikle 40 yaşından sonra görülür ama çocukluk ve genç erişkin yaşta başlayabilir.
2. Kalıcı solunum semptomları vardır, değişkenlik dikkati çeker.
3. Hava akımı sınırlanması tamamen düzelmez.
4. Doktor tanıli astım, allerji ya da KOAH'ta olduğu gibi iritanlara maruz kalma vardır.
5. Kalıcı hava akımı kısıtlanması vardır.
6. Semptomlar tedavi ile düzelir ama tedavi ihtiyacı her zaman vardır.
7. Alevlenme KOAH'tan daha siktir ama tedavi ile azalır.
8. Komorbiditeler süreci etkiler.
9. Akciğer grafisi KOAH'la uyumludur.
10. Balgamda eozinofili tipiktir, nötrofili olabilir/olmayabilir.

Daha önce önerilen tüm bu kriterleri göz önüne alarak, güncel İspanyol Astım Rehberi (GEMA 2015), hekimleri rutin klinik uygulamalarında kullanmaya yönelik bir tanı algoritması önermektedir (28). Bu yaklaşım ayrıca,

diğerleriyle kıyaslandığında bir yenilik olarak, bronşiyal tıkanıklığın reverzibilitesini değerlendirmek için prednizolon ile yapılan oral kortikosteroid testi içermektedir. Eğer bronkodilatatör testinden sonra FEV₁/FVC %70'in altında kalırsa, metakolin testi ve Th2 inflamatuvar cevabın biyolojik belirteçlerinin varlığı veya yokluğu, klinisyene KOAH ve AKOS'u ayırt etmesine yardımcı olabilir. Şekil 1'de bu algoritmanın özetini göstermektedir.

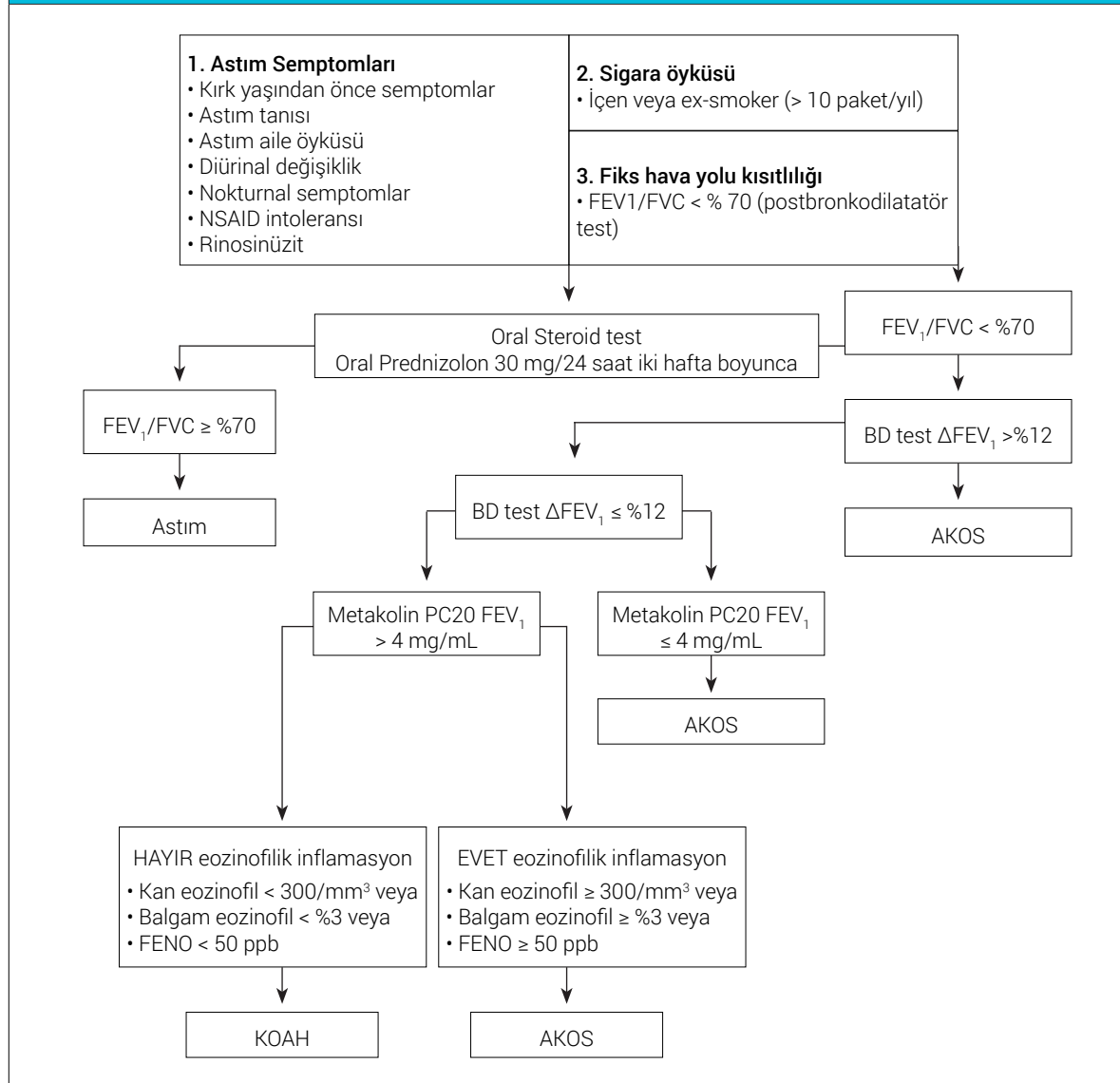
AKOS TEDAVİSİ

AKOS için farmakoterapiye yönelik mevcut yaklaşım, astım veya KOAH araştırmalarının alt popülasyonlarından elde edilen sonuçlar ile sağlanmaktadır. AKOS olan hastalar için İspanyol rehberinin önerdiği ilk seçenek (25), Finlandiya ve Çek rehberlerinde de belirtildiği gibi (26,27), KOAH tedavisine inhaler kortikosteroid eklemektir.

GINA ve GOLD 2014 rehberlerinde AKOS'a basamaklı tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Buna göre;

- Sendrom bazlı ilk değerlendirmede AKOS, astım veya KOAH ayırımı yapılmıyorsa başlangıç tedavisi astım gibi olmalıdır. Bunun nedeni kontrolsüz astımı olan hastalarda İKS'lerin morbidite ve hatta mortaliteyi azaltıcı etkisinin dikkate alınmasıdır.
- Benzer şekilde ilk değerlendirme AKOS veya astımı düşündürüyor veya KOAH olma olasılığı düşükse yine tedavi astım gibi olmalıdır. Bu durumda ilk tedavi seçeneği semptomların ağırlığına göre düşük-orta doz İKS olmalıdır.

Şekil 1. GEMA 2015'e göre AKOS tanı algoritması.



Bu tedaviye LABA eklenmeli veya hasta kullanıyorsa buna devam etmelidir. Unutulmaması gereken nokta LABA'nın tek başına yani monoterapi olarak verilmemesi gerektiğidir.

- Eğer sendrom bazlı ilk değerlendirme KOAH düşündürüyorsa başlangıç tedavisi bronkodilatörlerle ve gerekiyorsa İKS ile kombine tedavi ile yapılmalıdır. Tedaviye tek başına İKS ile başlanmamalıdır.
- AKOS tedavisi tüm bu farmakolojik tedavilerin yanı sıra diğer tedavi stratejilerini de kapsamalıdır. Bunlar; sigaranın bırakılması, pulmoner rehabilitasyon, aşılar, GINA ve GOLD rehberlerinde belirtildiği gibi komorbiditelerin belirlenmesi, tedavisi ve kontrolüdür.

- Tedaviye rağmen persistan semptomlar ve ataklar, tanıda belirsizlik ve başka tanı olasılığı varsa ve bunların dışlanması gerekiyorsa, astım veya KOAH olan hastada ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, hemoptizi gibi atipik semptomlar varsa ve tedaviyi etkileyen yoğun komorbiditeler varsa, hastalar bir üst merkeze sevk edilmelidirler.

Sonuç olarak; AKOS'ta altta yatan inflamatuvar mekanizmaları anlayabilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, uzun süreli araştırmaların, tanı kriterlerini doğrulamak ve hastalığın biyolojik belirteçlerini belirlemek için gerekli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: A systematic review. *BMC Pulm Med* 2009; 19: 9-24.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Accessed 01 January 2013.
3. De Marco R, Cappa V, Accordini S, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012; 39: 883-92.
4. Gershon A, Guan J, Victor JC, Wang C, To T. The course of asthma activity: A population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3): 679-86.
5. Guerra S. Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 11: 7-13.
6. Hersh CP, Jacobsen FL, Gill R, Silverman EK. Computed tomography phenotypes in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007; 4: 331-7.
7. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65.
8. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-Year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-200.
9. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011; 12: 127.
10. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, et al. Burden of concomitant Asthma and COPD in a medicaid population. *Chest* 2008; 134: 14-9.
11. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099-107.
12. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Anto` JM. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 32-9.
13. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
14. ECRHS steering committee. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European community respiratory health survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95.
15. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
16. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) GINA, GOLD 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org>
17. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2014. www.goldcopd.com.
18. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2014. <http://www.ginasthma.org>.

19. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, et al. PLATINO team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPDAsthma. *Chest* 2014; 145: 297-304.
20. De Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (copd): Prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013; 8: e62985.
21. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The asthma-COPD overlap syndrome: A common clinical problem in the elderly. *J Allergy (Cairo)* 2011; 2011: 861-926.
22. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 193-8.
23. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, et al. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999; 115: 697-702.
24. Kitaguchi Y, Konatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Intern J COPD* 2012; 7: 283-9.
25. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the mixed asthma-COPD phenotype in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 331-7.
26. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the Finish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116: 291-307.
27. Kovlizek V, Chlumsky J, Zindr V, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157: 189-201.
28. GEMA 4.0. Guía Española para el manejo del asma. 2015. Available at [http:// www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).

Ayder Yaylası





Doç. Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

KOAH ve Obezite

22

Obezite tüm dünyada morbidite ve mortaliteye neden olan, genotip ve çevrenin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan önlebilir kompleks multifaktöryel kronik bir hastalıktır. Obezite prevalansı tüm dünyada artış göstermekle birlikte KOAH'lı hastalarda obezite prevalansı konusunda veriler sınırlıdır (1).

Çok merkezli epidemiyolojik bir çalışma olan PLATINO çalışmasında (2) KOAH'da obezite prevalansı %23 olarak saptanırken, Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada, obezite prevalansı %18 olarak izlenmiştir (3). Bu kohort grubunda obezite hafif evre hastalık grubunda daha yüksek oranda izlenirken ileri evre hastalık grubunda obezite daha düşük oranda görülmüştür (3).

Bu çalışmalardaki farklı oranlar hava akım kısıtlılığının derecesi, alevlenme ve hastaneye yatış sıklığı, komorbid hastalıklar, sistemik steroid kullanımı, farklı ülkelerdeki farklı obezite prevalansları ile ilişkilidir.

Obezitenin Semptomlar ve Solunum Fonksiyon Testleri Üzerine Etkileri

KOAH ve obezite birlikteliğinde hastaların normal kilolu hastalara göre daha fazla dispne algısı, daha fazla yorgunluk ve daha kötü yaşam kalitesi skorlarına sahip oldukları bilinmektedir (4-6). Vücut kitle indeksi arttıkça KOAH hastalarının mMRC skorlarında artış olduğu yakın zamandaki bir çalışmada da gösterilmiştir (6).

Obezitenin solunum fonksiyonları üzerine en önemli etkisi fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRK) azalan akciğer kompliyansı nedeni ile azalmasıdır. Obez hastalarda normal kilodaki KOAH hastalarına göre total akciğer kapasitesi daha düşük ve inspiratuar kapasitenin total akciğer kapasitesine oranı ise daha yüksek bulunmuştur (7). Ayrıca, vücut kitle indeksi arttıkça hiperinflasyonun azaldığı görülmüştür.

Obezitenin Egzersiz Performansı Üzerine Etkileri

Obez KOAH'lı hastalarda kardiyopulmoner egzersiz testinde (KPET) pik oksijen tüketimi ve pik iş yükünün normal kilolu aynı düzeyde hava akımı kısıtlamasına sahip olan KOAH hastalarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (8). Obez ve normal kilolu KOAH hastalarında da ventilatuar egzersiz kısıtlanması bulunsun da obez KOAH'lı hastalarda aynı iş yükünde dakika ventilasyonu ve ventilatuar etkinliğin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, dispne şiddetinin obez KOAH'lı hastalarda daha düşük olmasının nedeni de azalan hiperinflasyon ve dinamik ekspirasyon sonu akciğer hacminin daha düşük olmasıdır.

Alan testlerine bakılacak olursa obez olan KOAH hastalarında obez olmayanlara göre altı dakika yürüme testi mesafesi daha düşük, dispne skorları daha yüksek olarak bulunmuştur (9). Ayrıca, obezite derecesi arttıkça altı dakika yürüme testi mesafesi daha da düşmektedir (6).

Obezitenin Sistemik İnflamasyon Üzerine Etkileri

KOAH ve sistemik inflamasyon konusunda günümüze kadar yapılan çalışmalarda çeşitli mediyatörlerin serum düzeyleri çalışılmış ve bunların yüksek olduğu raporlanmıştır. ECLIPSE çalışmasında izlenen KOAH hastalarının sadece %16'sında persistan sistemik inflamasyonunun olduğu gösterilmiştir (10). Ayrıca, sistemik inflamasyonu olan KOAH hastalarının daha obez olduğu, daha fazla solunumsal yakınma, daha düşük yaşam kalitesi skorları ve egzersiz toleransına sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu çalışma önceki çalışmalarını destekleyerek inflamasyon kaynağının adipoz doku olduğunu işaret etmektedir. Özellikle TNF α , IL-6 ve leptin düzeylerinin obez hastalarda normal kilolu hastalara göre daha yüksek, adiponektin düzeylerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (11). Ayrıca, serum CRP düzeyleri ile abdominal yağ kütlesinin pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (12). Adiposit boyutu, adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonu ve sistemik adipokin konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada vücut kompozisyonundan bağımsız olarak yüksek CRP düzeylerine sahip hastalarda düşük CRP düzeylerine sahip olan hastalardan daha fazla adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonunun olduğu gösterilmiştir (13). Ayrıca, KOAH hastalarında visseral yağ dokusunun sub-kutan yağ dokusuna oranla daha fazla inflamatuvar kapasiteye sahip olduğu, visseral yağ dokusunun IL-6 ve IL-1 β kaynağı olduğu da bilinmektedir (14).

Obezitenin KOAH Prognozuna Etkileri

KOAH'da obezitenin prognoz üzerine etkilerinin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma vardır. Obezitenin alev-

lenmeler üzerine olan etkisinin değerlendirildiği güncel bir çalışmada obezite derecesi ile ciddi KOAH alevlenme sıklığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (6).

Obezitenin hafif-orta KOAH'lı hastalarda normal vücut kitle indeksi olan hastalara göre tüm nedenli mortalite riskinde %20-34 oranında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Ağır KOAH'lı hastalarda obezitenin olası koruyucu rolü, vücut ağırlığı ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda en yüksek sağkalım ve en düşük hastaneye yatış oranlarının obez KOAH'lı hastalarda olduğunu göstermiştir (16).

KOAH hastalarında obezite ve iyileşen sağkalım arasındaki bu ilişki obezite paradoksu olarak bilinmektedir. Obezite hasta özellikleri ve hastalık şiddeti ile birlikte KOAH prognozu üzerine farklı şekillerde etki etmektedir. İleri evre KOAH'da düşük yağsız vücut kitlesi mortalite için önemli bir risk faktörü iken obezite mortaliteden koruyucu etki gösterebilmektedir (17). Erken evre KOAH'da ise obezite ilişkili düşük dereceli inflamasyon ve metabolik sendrom artan kardiyovasküler ve tüm nedenli mortalite ile ilişkilidir.

Abdominal obezite de KOAH'lı hastalarda gözden kaçırılmaması gereken bir durumdur. Vücut kitle indeksi normal olup, düşük kas kitlesi ve abdominal obezitesi olan KOAH hastaları da artmış kardiyometabolik riske sahiptir (18). İskelet kasının oksidatif fenotipindeki kayıp ve visseral yağ dokusunun birikimi KOAH hastalarında tüm evrelerde artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (14). Normal ağırlığa sahip, ancak metabolik olarak obez olan KOAH hastalarının da tanınarak gerekli önlemlerin alınması hastalığın yönetiminde önemlidir.

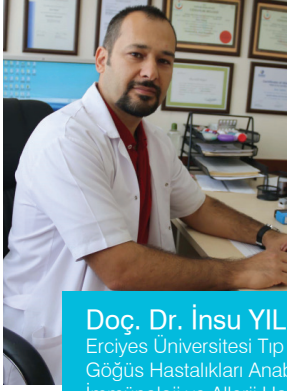
KAYNAKLAR

1. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129: S102-38.
2. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med* 2008; 102: 642-50.
3. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: Inventory of dyspnea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 84-91.
4. Cecere LM, Littman AJ, Slatore CG, et al. Obesity and COPD: associated symptoms health related quality of life and medication use. *COPD* 2011; 8: 275-84.
5. Ramachandran K, McCusker C, Connors M, Zuwallack R, Lahiri B. The influence of obesity on pulmonary rehabilitation outcomes in patients with COPD. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 205-9.
6. Lambert AA, Putcha N, Drummond B, et al. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest* 2017; 151: 68-77.

7. O'Donnell DE, Deesomchock A, Lam YM, et al. Effects of body mass index on static lung volumes in patients with airway obstruction. *Chest* 2011; 140: 461-8.
8. Ora J, Laveneziana P, Ofir D, et al. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 964-71.
9. Bautista J, Ehsan M, Normandin E, et al. Physiologic responses during six minute walk test in obese and non-obese patients. *Respir Med* 2011; 105: 1189-94.
10. Agusti A, Edwards LLD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012; 7: e37483.
11. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients and with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35-41.
12. Rutten EP, Breyer MK, Spruit MA, et al. Abdominal fat mass contributes to the systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2010; 29: 756-60.
13. van den Borst B, Gosker HR, Wesseling G, et al. Low grade adipose tissue inflammation in patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1504-12.
14. van den Borst B, Gosker HR, Schols AM. Central fat and peripheral muscle: partners in crime in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 8-13.
15. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856-61.
16. Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003; 123: 1460-6.
17. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 53-9.
18. Beijers RJHCG, van de Bool C, van den Borst B, et al. Normal weight but low muscle mass and abdominally obese: Implications for cardiometabolic risk profile in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 533-8.

Uzungöl





Doç. Dr. İnsu YILMAZ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları
Bilim Dalı, Kayseri

Astımda Kişiyeye Özgü Tedavi: Biyolojik Ajanlardan Kimler Fayda Görür?

Astımda hastalık yönetimi için yeni anlayış artık fenotip, endotip ve biyolojik belirteçlerin kullanılarak hedefe yönelik tedavilerin kullanılmasıdır. Bu nedenle astımda kişiyeye özgü biyolojik ajanların tedavisi için öncelikle fenotip, endotip ve biyolojik belirteçlerin belirlenmesi gerekmektedir.

Fenotip, hastalığın altta yatan patofizyolojisi ile direkt ilişkisi olmayan klinik olarak gözlemlenebilir özelliklerdir. Birçok fenotip epidemiyolojik veriler, semptom paterni, atopik durum, obstrüktif patern vs. temelinde tanımlanmıştır. Fenotiplerde overlap ve zaman içinde değişimler görülebilmektedir. Aslında astımda fenotipleme sistemi çok daha önceleri intrensek (allerjik olmayan) ve ekstrensek (allerjik) astım olarak iki grupta tanımlanmıştır. Günümüzde astımda fenotip kavramı ise oldukça geniş bir yelpazede gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmalar hastalığın altta yatan patofizyolojisinden ziyade hastalığın şiddeti, semptomların özellikleri, fizyolojik parametreler temelindedir. Birçok makale ya da derlemede farklı fenotiplerde astım sınıflandırmalarını görebilirsiniz. Hatta kendimiz bu fenotiplere eklemeler bile yapabiliriz (tabii ki doğrusu bu tür fenotiplerin küme analizleri ile elde edilmesidir). Örneğin; sigara içen, obez, atopisi olan erişkin yaş grubu astım hastası gibi. Burada birden fazla fenotipik özellik aynı hastada mevcuttur. Bu hasta grubunda olan kişilerin birtakım ortak özellikleri olmakla birlikte bu durum mevcut astımlarının altta yatan patofizyolojisine yönelik mekanizmayı ortaya koymamaktadır. İnflamasyona göre fenotiplere ayırmak (eozinofilik, nötrofilik, pauci-granülositik) ise astım patofizyolojisine daha yakın bir fenotipleme sistemidir. Fakat bu inflamasyonun da altta yatan mekanizmalarının araştırılması gerekmektedir. Ayrıca, bu durumun stabil kalıp kal-

madığı zaman içerisinde başka bir inflamasyona dönüşüp dönüşmediği halen kesin olarak belirlenebilmiş değildir.

Fenotipler klinik, fizyolojik, tedavi yanıtı, inflamatuvar özelliklerine göre sınıflandırılmakla birlikte altta yatan patolojik mekanizma hakkında bilgi vermezler. Oldukça heterojen olan astımın klinik fenotiplerinin hücresel, moleküler, immünojenik, patofizyolojik mekanizmalarla ilişkilendirilmesi endotip olarak adlandırılmaktadır. Bu patofizyolojik mekanizmaların ortaya konulması astım endotiplerini anlamamızı ve sınıflandırmamızı kolaylaştıracaktır. Astım endotipleri Tip 2 immün yanıt ile seyreden kompleks endotip (Th2 kaynaklı sitokin ve mediatörlerin rol aldığı inflamasyon) ve non-tip 2 yanıt ile seyreden kompleks endotip olmak üzere başlıca iki başlık altında sınıflandırılmıştır. Bu tip inflamasyonda rol alan temel sitokinler, mediyatörler ve hücreler ise allerjen spesifik IgE, IL-4, IL-5, IL-13, Thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-33, IL-25, eozinofil kemotaktik faktörler, mast hücreleri, Th2 tip lenfositler ve eozinofillerdir. Bu sitokinlerden her biri eozinofilik inflamasyon sürecine katkıda bulunabilir. Fakat burada önemli olan eozinofilik inflamasyona yol açan ana yolağı tespit etmektir. Örneğin; atopik astımda Tip 2 inflamasyondaki ana mekanizma mast hücreleri ve allerjen spesifik IgE'lerdir. Nazal polipli kronik rinosinüzitte ise IL-5 ve lökotrien sentez mekanizmasındaki anormalliklerdir. Nazal polipli kronik sinüziti ve atopisi olmayanlarda ise baskın yolak IL-13 aracılı gibi gözükmektedir. Fakat bunları kanıtlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Yukarıdaki örneklerde görüldüğü gibi belirli fenotiplerde altta yatan mekanizmaya göre endotipler ve bu endotiplerin de alt grupları oluşturulabilmektedir. Astımın endotip temelinde sınıflandırılması ile yapılacak epidemiyolojik, genetik ve ilaç çalışmaları çok daha spesifik ve tutarlı sonuçlar verebilecektir. Daha önce yapılan çalışmalarda sadece astım tanı kriterlerine göre hastaların çalışmaya alınması, belirli spesifik grupların (fenotip, endotip) alınmaması nedeniyle çok farklı epidemiyolojik, genetik sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, biyolojik ajanlarla yapılan ilk çalışmalarda fenotip ya da endotipe göre çalışma gruplarının belirlenmemesi bu çalışmaların sonuçlarının başarısız sonuçlanmasına neden olmuştur. Fakat bir fenotipin altta yatan patofizyolojisini saptamak ve endotipi ortaya koymak yeterli değildir. Ayrıca, bu endotipi yansıtabilecek klinik pratik-

te kullanılabilecek biyolojik belirteçlere de ihtiyaç bulunmaktadır. Böylece biyolojik belirteçlerle belirlenen fenotip (inflamasyona göre sınıflandırılanlarda) ya da endotipler bireyselleştirilmiş astım tedavi yönetiminin önünü açacaktır.

Biyolojik belirteçler; normal biyolojik sürecin, patojenik durumun ya da terapötik yaklaşıma olan farmakolojik yanıtın değerlendirilebildiği ölçülebilen belirteçlerdir. Bu belirteçlerin amacı; hastalık endotipini belirlemek, hastalık başlangıcını ve prognozunu saptamak, tedaviye yanıtı takip etmek, istenmeyen hastalık gelişimini tahmin etmektir. İdeal bir biyolojik belirteç aynı hastada tekrarlanabilir olmalı, yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olmalı, farklı popülasyonlarda kullanılabilir, tanısız testler için kullanışlı, basitçe ölçülebilir ve ulaşılabilir olmalıdır. Klinik pratikte normal ya da patolojik durumu yansıtan birçok biyolojik belirteci sık olarak kullanılmaktadır. Örneğin; bakteriyel infeksiyonlarda C-reaktif protein ve prokalsitonin kullanılması, pulmoner tromboembolide tanıyı dışlamak için düşük klinik şüpheye D-dimer kullanılması, yine pulmoner tromboembolide BNP, proBNP gibi kalp sağ ventrikül gerilmesine bağlı ortaya çıkan sub-masif embolinin indirekt göstergelerinin kullanılması gibi. Astımda ise en çok kullanılan biyolojik belirteçler; eozinofil, nötrofil, periostin, ekshale NO'dur. Kliniği yansıması açısından altta yatan mekanizma ile ilişkili valide edilmiş biyolojik belirteçlerin endotiple ilişkili olması gerekmektedir. İyi tanımlanmış bir endotip, klinik fenotipin ana patolojik mekanizması ile bağlantılı biyolojik belirteçlerle belirlenebilen endotiplerdir.

Astım için kullanılan biyolojik belirteçlerden birisi olan kan eozinofilisinin, balgam eozinofilisi ile karşılaştırıldığı zaman mepolizumab (anti-IL-5 monoklonal antikor) tedavisini belirlemede ve yanıtı değerlendirmede çok daha iyi bir belirteç olduğu yapılan çok merkezli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Aksine, artmış ekshale NO düzeyi IL-4/IL-13 aracılı bronşiyal mukozada lokalize olan eozinofilik inflamasyonu göstermektedir ve bu durumda inhaler kortikosteroid (İKS) ya da IL-4/IL-13 blokajına yanıtı belirlemektedir. Artmış ekshale NO düzeyi lebrikizumab (anti-IL-13 monoklonal antikor) tedavisine klinik yanıtı belirlemede serum periostin düzeyi ile birlikte çok iyi bir belirteç gibi gözükmektedir. Ayrıca, serum periostin düzeyi ağır astımda akciğer eozinofilisini (lokalize eozinofilik inflamasyon) belirlemede kan eozinofilisi ile karşılaştırıldığında çok daha iyi bir belirteçtir.

Günümüzde kolay anlaşılabilir, uygulanabilir fenotiplendirme ya da endotiplendirme sistemleri ulusal rehberler düzeyinde kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan birisi Çek Cumhuriyeti Astım Rehberi'dir. Astım hete-

rojenitesini yansıtan, biyolojik belirteçlerin kullanılmasını ve astım yönetimini kolaylaştıran, fenotip hedefli tedavi yaklaşımını ön plana alan ulusal astım rehberlerini hazırlamışlardır. Her astımlı hastada allerjinin ve eozinofilinin bulunup bulunmadığını değerlendiren pragmatik bir kavramdan yola çıkarak astım rehberlerini 3 astım fenotipi altında sınıflandırmışlardır. Bu fenotipler:

1. Eozinofilik allerjik astım,
2. Eozinofilik non-allerjik astım,
3. Non-eozinofilik non-allerjik astım şeklindedir.

Gerçekten bu şekilde fenotipleme sistemlerinin astım için uygulanması hasta yönetimini ve tedavi seçeneklerini uygun bir şekilde kullanabilmeyi oldukça basitleştirecektir. Özellikle zor astımda bu fenotiplemeye ve biyolojik belirteçlere göre mevcut biyolojik ajanların kullanımını (Omalizumab, mepalizumab, reslizumab) ya da önümüzdeki yıllarda rehberlere girme potansiyeli olan Dupilumab, Lebrikizumab gibi biyolojik ajanların kullanım endikasyonlarının belirlenmesini kolaylaştıracaktır.

Biz de kliniğimizde, astım fenotiplerini ikisi fenotip kombinasyonu olmak üzere beş başlık altında sınıflamaktayız. Bu fenotipleme sisteminin astım yönetimi

ve özellikle yeni biyolojik ajanların kullanımı noktasında kolaylık sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu fenotipler:

1. Atopik, non-eozinofilik,
2. Atopik, eozinofilik,
3. Non-atopik, eozinofilik,
4. Eozinofilik, nazal polipli kronik rinosinüzit komorbiditesi (atopik ya da nonatopik),
5. Non-atopik, non-eozinofilik (Tablo 1).

Aeroallerjen maruziyeti ile astım kliniği ortaya çıkan atopik astım hastalarının bir kısmında periferik eozinofili olmamakta bu gruptaki hastaların astımları daha selim seyretmektedir (Grup 1). Daha ağır atopik astımlılarda ise periferik eozinofili ortaya çıkmaktadır (Grup 2). Fakat atopik eozinofilik astım fenotipindeki (Grup 2) eozinofili hiçbir zaman eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit (Grup 4) olan hastaların eozinofili değeri kadar yüksek olmamaktadır (genellikle < %10). Non-atopik eozinofilik fenotip (Grup 3) ise daha çok ileri yaş kadın, nazal polipli kronik rinosinüzit komorbiditesi olmayan ve eozinofili düzeyleri genellikle < %10 seyre-

Tablo 1. Astım fenotipleri.

Fenotipler	Tedavi yönetimi*	Zor astım için biyolojikler
1. Atopik non-eozinofilik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Düşük doz budesonid/formoterol ya da düşük doz beklometazon/formoterol idame ve kurtarıcı ilaç ▪ İmmünoterapi ▪ Lökotrienler 	Anti-IgE
2. Atopik eozinofilik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Düşük doz budesonid/formoterol ya da düşük doz beklometazon/formoterol idame ve kurtarıcı ilaç ▪ İmmünoterapi ▪ Lökotrienler 	Anti-IgE, Anti-IL-4/IL-13
3. Non-atopik eozinofilik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fine partikül İKS ▪ Lökotrienler 	Anti-IL-5, Anti-IL-13
4. Eozinofilik, nazal polipli kronik sinüzit (atopik ya da non-atopik)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fine partikül İKS ▪ Lökotrienler ▪ Düşük doz OKS 	Anti-IL5
5. Non-atopik non-eozinofilik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiotropium ▪ Teofilin ▪ Azitromisin 	?

*Kliniğimizde GINA tarafından gelecekteki riski minimize etmek ve semptom kontrolünü sağlamak için önerilen basamak tedavilerindeki tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Fakat bazı tedavi stratejilerinin uygun basamaklarda uygun fenotiplerdeki hastalarda diğer fenotiplere göre daha etkili olabileceğini düşünerek kliniğimizde uyguladığımız tedavi yönetimidir.

IL: İnterlökin; İKS: İnhaler kortikosteroid; OKS: Oral kortikosteroid.

den olgulardan oluşmaktadır. Eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit komorbiditesi ile giden dördüncü grup, atopiden bağımsız olarak yüksek kan eozinofili değerlerine sahiptirler (genellikle > %10). Non-atopik non-eozinofilik olan beşinci grup ise daha çok fiks hava yolu obstrüksiyonun ön planda olduğu, bronşiyal kalınlaşmaların saptandığı (HRCT), inflamasyondan ziyade remodelling'in ön planda olduğu gruptur. Bu grupta atopi ve eozinofili olmadığı için nötrofilik inflamasyonu düşündürmektedir. Fakat klinik pratikte indükte balgam ya da bronkoalveolar lavaj ile hücre differansiyonu yapmadığımız için non-atopik non-eozinofilik olarak adlandırmaya devam etmekteyiz.

Bu şekilde fenotiplendirme yapılması hem ağır astım hem de diğer astım hastalarının tedavi yönetimini kolaylaştırmaktadır. Örnek olarak, allerjen maruziyeti ile astım kliniği ortaya çıkan tipik atopik astımı ve eozinofilisi olan zor astımlı bir olguda (Grup 1) Omalizumab kullanımının hastanın eozinofilisi olsa bile anti-IL-5 tedavisi kullanımından daha etkili olması beklenir. Buradaki tip 2 inflamasyondan ve eozinofiliden asıl sorumlu mekanizma allerjen spesifik IgE ve mast hücre degranülasyonudur. Eğer bu grupta kan periostin düzeyi de çok yüksek ise Dupilumab uygulanması açısından uygun grup olabilir. Çünkü atopinin olmadığı yerde IL-4 olmaz, IL-4'ün olmadığı yerde de atopi olmaz. Grup 3 hastalar için, ekshale NO ya da periostin çok yüksek ise anti-IL-13 (Lebrikizumab), kan eozinofil düzeyi çok yüksek ise anti-IL-5 daha uygun bir seçenek olacaktır. Fakat Omalizumab ya da dupilumab etkisi bu iki biyolojik ajan kadar etkili olmayacaktır. Grup 4 hastalar atopileri olsa bile kan eozinofili düzeylerinin yüksek seyretmesi ve bunun altında yatan tip 2 inflamasyonun ana nedeninin IL-5 ve lökotrien me-

tabolizma anormallikleri olması nedeniyle anti-IL-5 ve lökotrien tedavilerinden daha fazla fayda görecektir. Bu nedenle atopisi ve eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüziti olan zor astım olgularında da biyolojik ajan kullanımında öncelikli tercih anti-IL-5 tedavileri olacaktır. Son grup öksüz kalan non-atopik non-eozinofilik gruptur. Tip 2 inflamasyonun rol aldığı Tip 2 endotipleri (eozinofilik fenotip alt grupları) için geliştirilen biyolojik ajanlar rutin pratikte sık kullanılmaya başlandıktan ve hastaların kontrolü sağlandıktan sonra non-atopik non-eozinofilik fenotipe yönelik geliştirilecek yeni tedavi modaliteleri hız kazanacaktır. Şimdilik bu fenotipteki ağır astım olguları için en uygun tedaviler üç-altı aylık makrolid ya da seçilmiş hastalarda termoplasti (farklı fenotiplerde kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır) uygun gibi gözükmektedir.

Hastalıkların fenotiplerinin, endotiplerinin önemini anlamak, biyolojik belirteçleri belirlemek, tıpta kesinliğin en önemli komponentleridir. Bu bağlamda, astım endotipleri iyi bir şekilde tanımlanmadığı için uzun yıllardır yeni ilaçlar olmadan astım tedavi edilmekteydi. Fakat son yıllarda spesifik hasta gruplarının belirlenmesi, bu gruplarda patofizyolojiye yönelik çalışmaların yapılması, biyolojik belirteçlerin tespit edilmesi yeni ve etkili biyolojik ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. Burada dikkate alınması gereken en önemli nokta, bu biyolojik ajanların verileceği spesifik hasta gruplarının çok iyi belirlenmesidir. Ayrıca, özellikle Tip 2 inflamasyonun altta yatan mekanizma olduğu ağır astımda, hangi endotip alt grubu olursa olsun (mast hücre-spesifik IgE, IL-4/IL13, IL-5) en etkili ve çok daha ucuz tedavi seçeneği sistemik kortikosteroidlerdir. Fakat uzun süre kullanımından dolayı ortaya çıkabilecek yan etkiler bu ilaçların kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerdir. Bu nedenle yeni geliştirilmiş veya geliştirilecek olan biyolojik ajanların, özellikle sistemik kortikosteroid ihtiyacı çok sık olan ya da kesilemeyen ağır astım olgularında öncelikle tercih edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; 67: 835-46.
2. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int* 2016; 65: 243-52.
3. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 249-56.
4. Zissler UM, Esser-von Bieren J, Jakwerth CA, Chaker AM, Schmidt-Weber CB. Current and future biomarkers in allergic asthma. *Allergy* 2016; 71: 475-94.
5. Berry A, Busse WW. Biomarkers in asthmatic patients: Has their time come to direct treatment? *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1317-24.

6. Agache I, Strasser DS, Klenk A, et al. Serum IL-5 and IL-13 consistently serve as the best predictors for the blood eosinophilia phenotype in adult asthmatics. *Allergy* 2016; 71: 1192-202.
7. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.
8. Ortega H, Li H, Suruki R, Albers F, Gordon D, Yancey S. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1011-7.
9. Terl M, Sedlák V, Cap P, et al. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy* 2017 Mar 22. doi: 10.1111/all.13165.
10. Pavord ID, Hilvering B, Shrimanker R. Emerging biologics in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 609-23.
11. Parulekar AD, Diamant Z, Hanania NA. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: What have we learned so far? *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23: 3-11.
12. Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Sep 15; (9).
13. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-RACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1347-58.

Göletan Selalesi





Doç. Dr. Talat KILIÇ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

KTEPH İçin Balon Anjiyoplastiye Karşı Medikal Tedavi: Bir Sistemik Derleme ve Meta-Analiz

Medical Therapy Versus Balloon Angioplasty for CTEPH: A Systematic Review and Meta-Analysis

Phan K, et al. *Heart, Lung and Circulation*, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.01.016>

GİRİŞ

Anlamli sayıda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu (KTEPH) hastalar inoperabldrlar. Sonuçların değerlendirildiği yayınlanmış az sayıdaki çalışmaya rağmen, medikal tedavi ve balon pulmoner anjiyoplasti (BPA); inoperable KTEPH'li hastalar için alternatif tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Bu nedenle bu çalışma, inoperable KTEPH'li hastalarda medikal tedavi ile BPA'ı karşılaştırmayı ve değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

METOD

Altı veri tabanının elektronik bir taraması gerçekleştirildi. Arama sonuçları, bu çalışmaya dahil edilmek üzere belirlenmiş kriterlere göre tarandı. Veriler çıkarıldı ve verilerin analizinde meta-analitik teknikler kullanıldı.

BULGULAR

Randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ) elde edilen veriler, placebo ile karşılaştırıldığında medikal tedavinin en az bir fonksiyonel sınıfta anlamlı iyileşme sağladığını gösterdiler ($p=0.038$). Pulmoner hemodinamiklerle ilgili olarak; medikal tedavi aynı zamanda hem ortalama pulmoner arter basıncında (mPAP) ($p=0.002$) hem de pulmoner vasküler dirençte (PVR) ($p<0.001$) anlamlı düzeyde azalma sağladı. Gözlemsel çalışmaların dahil edildiği çalışmalardan elde edilen veriler, medikal tedaviyi takiben altı dakikalık yürüme mesafesinde (6MWD) % 22.8'lik ($p<0.001$) anlamlı bir artış olduğunu gösterdi. KTEPH hastaları için, 6MWD'de toplanmış iyileşme, medikal tedavi ile karşılaştırıldığında BPA grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Medikal tedavi ve BPA'nın uygulandığı ulaşılabilen gözlemsel çalışmalardan toplanmış veriler,

müdahale öncesi ve sonrası karşılaştırmalı değerlendirildiğinde, mPAP ve PVR'de anlamlı düzeltilmeler olduğunu gösterdiler. PVR ($p=0.002$) ve mPAP ($p=0.002$) deki iyileşmeler medikal tedavi ile karşılaştırıldığında BPA müdahalesinde anlamlı olarak daha fazla idi.

SONUÇLAR

Yüksek kaliteli kanıtlar, inoperabl KTEPH'li hastalarda hemodinamiğin iyileştirilmesinde he-

deflenen tıbbi tedavinin kullanılmasını desteklemektedir. Hem hemodinamik hem de egzersiz kapasitesinin iyileştirilmesinde, BPA'nın etkinliğini destekleyen gözlemsel araştırmalardan elde edilen sadece orta derece kaliteli kanıtlar bulunmaktadır. İnoperable KTEPH'li hastalarda, BPA ve medikal tedavinin karşılaştırılacağı daha fazla prospektif gözlemsel çalışmalar ve RKKÇ'lere ihtiyaç vardır.

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyonlu İnoperable Hastalar İçin Balon Pulmoner Anjiyoplasti: İlk Alman Deneyimi

Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The initial German experience. Eur Respir J 2017; 49: 1602409. doi: 10.1183/13993003.02409-2016.4.

Balon pulmoner anjiyoplasti (BPA); inoperable kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu (KTEPH) hastalar için acil bir tedavidir.

Bu prospektif çalışmada, iki Alman enstitüsünde 266 BPA (ortalama, her hasta için 5) uygulanan ardışık 56 hasta alındı. Tüm hastalara başlangıçta ve son müdahaleden 24 hafta sonra sağ kalp katerizasyonu da içeren geniş bir tanıtıl işlem uygulandı.

BPA ile ortalama pulmoner arter basıncında %18 ve pulmoner vasküler dirençte %26'lık azalmayı da içeren sağ ventrikül fonksiyon ve hemodinamisinde düzeltme, altı dakika yürüme mesafesinde (ortalama değişim, +33 m) ve WHO fonksiyonel sınıflamada iyileşme sağlan-

dı. İşlem ile alakalı istenmedik olaylar, müdahalelerin %9.4'ünde meydana geldi. En sık karşılaşılan komplikasyonlar, pulmoner vasküler hasar ve ardışık pulmoner kanama ile ilgili idi. Bu olayların çoğu asemptomatik ve kendini sınırlayan nitelikte idi. Ancak bir olgu pulmoner kanama nedeniyle kaybedildi. Mortalite hızı; %1.8 olarak tespit edildi.

Sonuç olarak; BPA, hemodinamik ve klinik iyileştirmeler sağladı ancak bir ölümcül pulmoner kanama da dahil olmak üzere önemli sayıda komplikasyon ile ilişkili bulundu. BPA'nın sağkalım üzerine olan etkileri bilinmediğinden, uygun risk-yarar değerlendirmelerinin tespiti için, inoperable KTEPH'li hastalarda BPA ile onaylanmış medikal tedavileri karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına izin verilmesi gerekmektedir.

Dr. Sevket ÖZKAYA¹, Dr. Adem DİRİCAN², Dr. Ömer Serdar BEKDEMİR³,
Dr. Canan YÜKSEL⁴, Dr. Seda GÜN⁵, Dr. Fatma YILDIRIM⁶

¹ Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul

² Samsun Medikalpark Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Samsun

³ Samsun Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, Göğüs Cerrahi Bölümü, Samsun

⁴ Gazi Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, Samsun

⁵ Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun

⁶ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Ailesel Plöroparankimal Fibroelastozis

ni sınıflaması içinde "nadir interstisyel akciğer hastalığı" başlığı altında sınıflandırılmıştır (1). Plevral fibrozis ve alttaki parankimin fibroelastozisi ile karakterizedir, özellikle üst lobları etkilemektedir. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte hastalığa eşlik eden durumlar; infeksiyonlar, kemik iliği transplantasyonu, otoimmünite ve olası genetik yatkınlıktır. Bu yazıda genetik/ailesel kabul edilebilecek PPF'E'li üç kardeşi sunmayı ve tartışmayı amaçladık.

1.OLGU

Otuzaltı yaşında erkek hasta hiperkapnik solunum yetmezliği ile hastaneye başvurdu. Arter kan gazı değerleri; pH: 7.01, PaCO₂: 163 mmHg, PaO₂: 26 mmHg ve SaO₂: %99.4 idi. Kronik solunum yetmezliği olan hastanın solunumu, ev tipi mekanik ventilasyon ile destekleniyordu. Anamnezinden bir yıl önce kriptojenik siroz nedeni ile karaciğer transplantasyonu yapıldığı öğrenildi. Transplantasyon sonrası hipoksemik, hiperkapnik solunum yetmezliği geliştiği ve hipoventilasyon nedeni ile entübe edildiği, tidal volümün çok düşük olması nedeni ile ventilatörden ayrılamadığı öğrenildi. O dönemde çekilen akciğer grafisi ve toraks BT'de bilateral apikal düzensiz plevral kalınlaşma, akciğer parankiminde özellikle apekslerde subplevral nodüler ve retiküler opasiteler, interlobüler septal kalınlaşma tespit edildi (Resim 1-3). Weaning başarısızlığı nedeni olarak öngörülen düşük tidal volümün plevral kalınlaşmaya bağlı olduğu düşünülen hastada dekortikasyon planlandığı, iki kez dekortikasyon yapılmasına rağmen weaningin başarısız olduğu öğrenildi. Dekortikasyon örneklerinin histopatolojik incelemesinde; visseral ve pariyetal

ÖZET

Plöroparankimal fibroelastozis (PPFE), akciğer ve plevranın nadir görülen bir hastalığıdır ve Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği'nin yayınladığı idiyopatik interstisyel pnömoni sınıflaması içinde "nadir interstisyel akciğer hastalığı" başlığı altında sınıflandırılmaktadır. Plevral fibrozis ve alttaki parankimin fibroelastozisi ile karakterizedir, özellikle üst lobları etkilemektedir. Bu yazıda genetik/ailesel kabul edilebilecek PPF'E'li üç kardeşi sunmayı ve tartışmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Plöroparankimal fibroelastozis, solunum yetmezliği, ailesel, kardeş.

GİRİŞ

Plöroparankimal fibroelastozis (PPFE), akciğer ve plevranın nadir görülen bir hastalığıdır. Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği'nin 2013 yılında yayınladığı rehberde idiyopatik interstisyel pnömo-



Resim 1. Birinci olgunun akciğer grafisinde bilateral apikal kalınlaşma ve volüm kaybı.

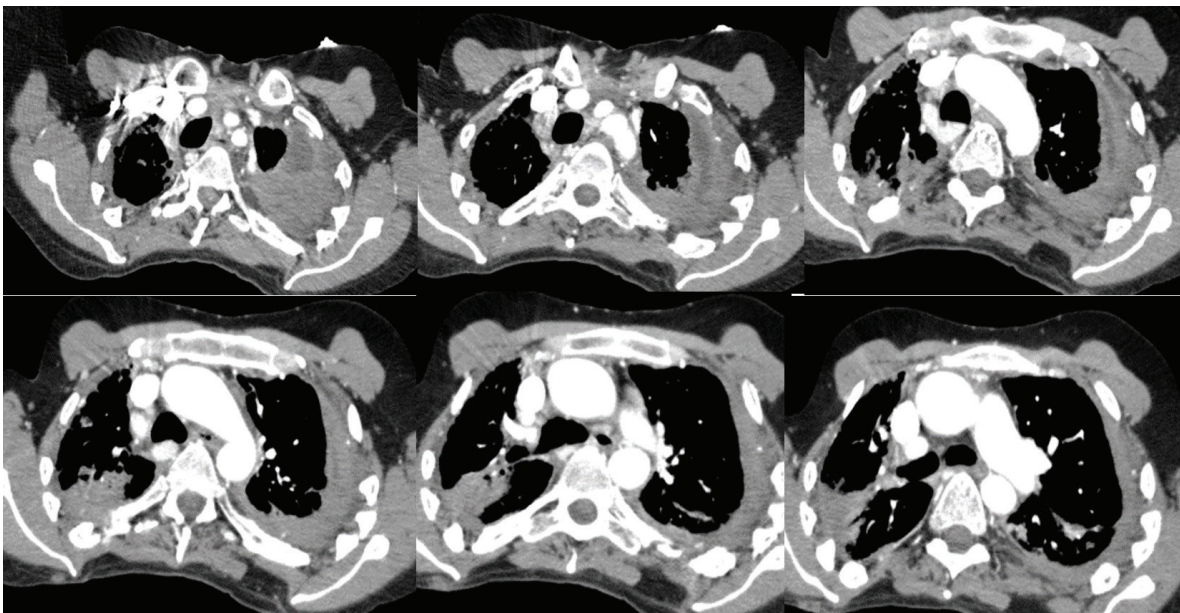
plevrada yoğun fibrozis ve subplevral fibrozis saptanan hastada plöroparankimal fibrozisi açıklayabilecek romatolojik veya spesifik bir neden saptanamadığı öğrenildi. Weaning başarısızlığı nedeni ile trakeostomi açılan hasta ev tipi mekanik ventilatör ile taburcu edilmişti. Hasta iki gün sonra solunum yetmezliği nedeni ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Hastanın klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları tekrar değerlendirildi ve hastaya "Plöroparankimal fibroelastozis" tanısı kondu. Hastaya kortikosteroid tedavisi başlandı ve iyi yanıt alındı, solunum yetmezliği geçici olarak düzeldi. Hasta dört ay sonra hiperkapnik ve hipoksemik solunum yetmezliği nedeni ile tekrar başvurdu ve ex oldu. Tanı sonrası survey 14 ay idi.

2. OLGU

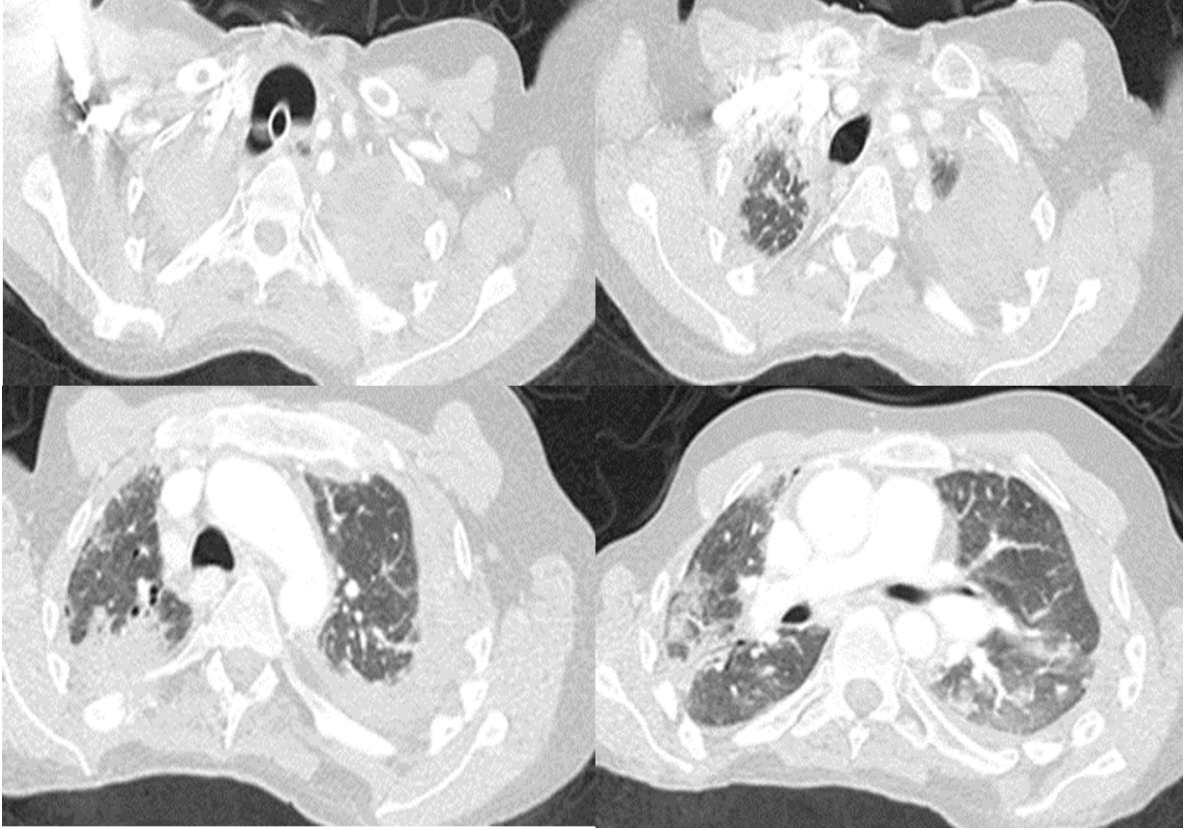
Birinci olgunun 34 yaşındaki erkek kardeşi öksürük şikayeti nedeni ile hastaneye başvurdu. Akciğer grafisi ve toraks BT'de, ağabeyinde olduğu gibi, bilateral apikal düzensiz plevral kalınlaşma, akciğer parankiminde özellikle apekslerde subplevral nodüler, retiküler opasiteler ve interlobüler septal kalınlaşma tespit edildi (Resim 4). Solunum fonksiyon testi sonuçları; FVC 1250 mL (%28), FEV₁ 1200 mL (%32) ve FEV₁/FVC oranı %96 idi. Hastaya VATS uygulanması planlandı, ancak plevranın çok kalın olması nedeni ile minitorakotomi yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede visseral ve pariyetal plevrada yoğun fibrozis ve subplevral fibrozis saptandı, bu bulgular plöroparankimal fibroelastozis ile uyumlu idi (Resim 5). Hastaya kortikosteroid ve kolşisin başlandı. Taburcu olduktan birkaç gün sonra hiperkapnik ve hipoksemik solunum yetmezliği ile tekrar hastaneye başvurdu ve ex oldu. Tanı sonrası survey altı ay idi.

3. OLGU

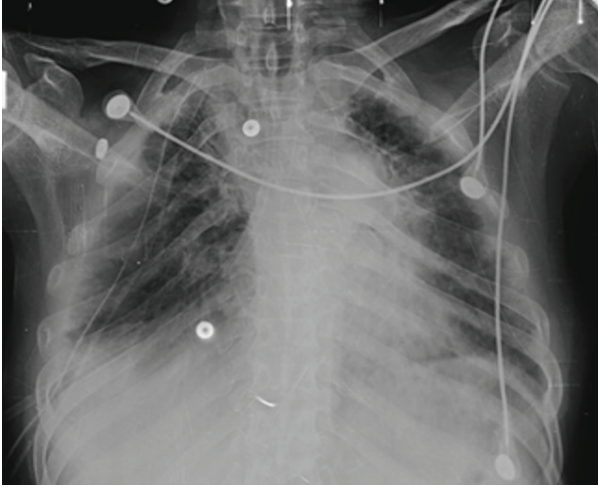
Bir ve ikinci olgunun ablası olan 39 yaşındaki kadın hasta herhangi bir şikayeti olmaksızın hastanemize başvurdu, sağlık durumundan endişe ediyordu. Solunum sistemi muayenesinde solunum seslerinin azaldığı saptandı. Akciğer grafisi ve toraks BT'de, kardeşlerinde olduğu gibi, bilateral apikal düzensiz plevral kalınlaşma, akciğer parankiminde özellikle apekslerde subplevral nodüler, retiküler opasiteler ve interlobüler septal kalınlaşma tespit edildi (Resim 6). Solunum fonksiyon testi sonuçları; FVC 1660 mL (%47), FEV₁ 1560 mL (%51) ve FEV₁/FVC oranı %93.9 idi. Hastaya tanıyı kesinleştirmek için



Resim 2. Birinci olgunun toraks BT'sinde yaygın bilateral plevral kalınlaşma ve volüm kaybı.



Resim 3. Birinci olgunun toraks BT'sinde yaygın bilateral plevral kalınlaşma ve akciğer parankimi içine fibrotik invazyon ve volüm kaybı.

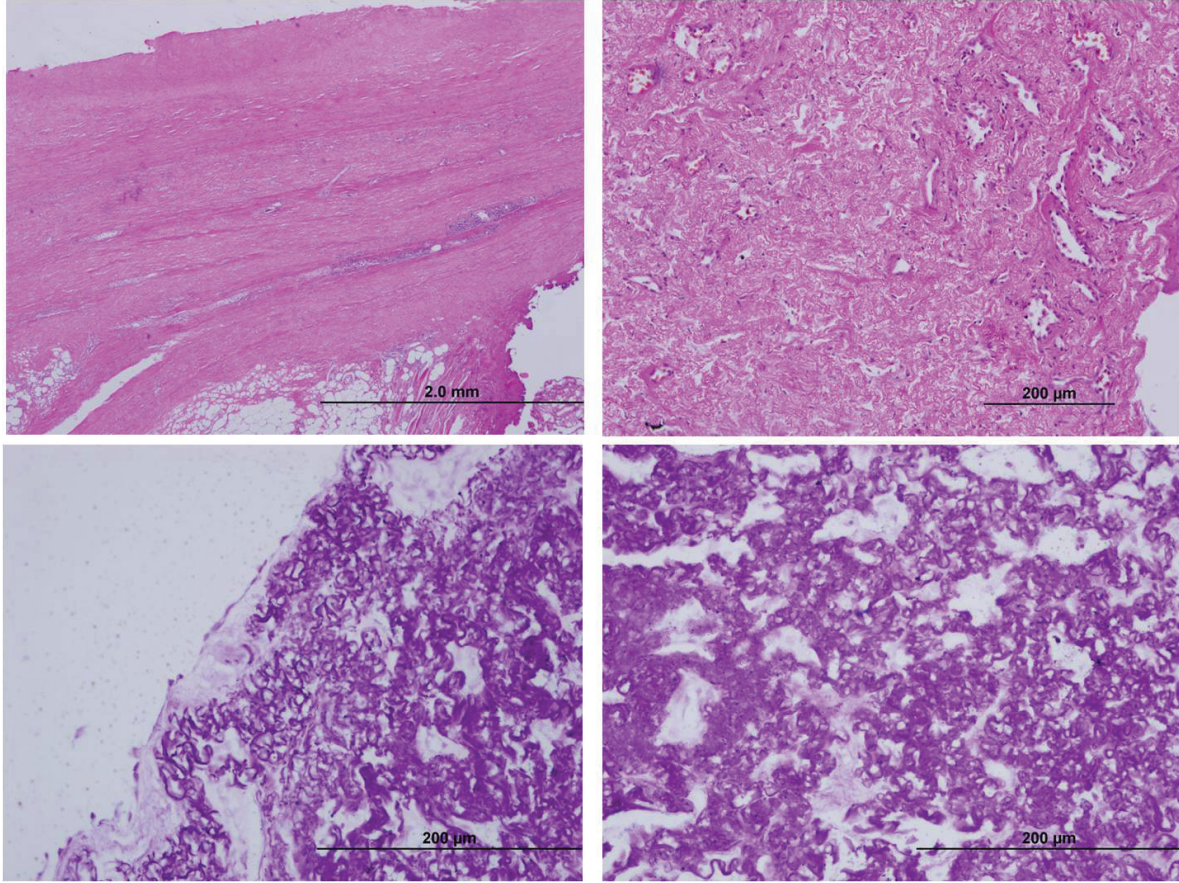


Resim 4. İkinci olgunun akciğer grafisinde bilateral plevral kalınlaşma, parankimde retiküler opasiteler ve volüm kaybı.

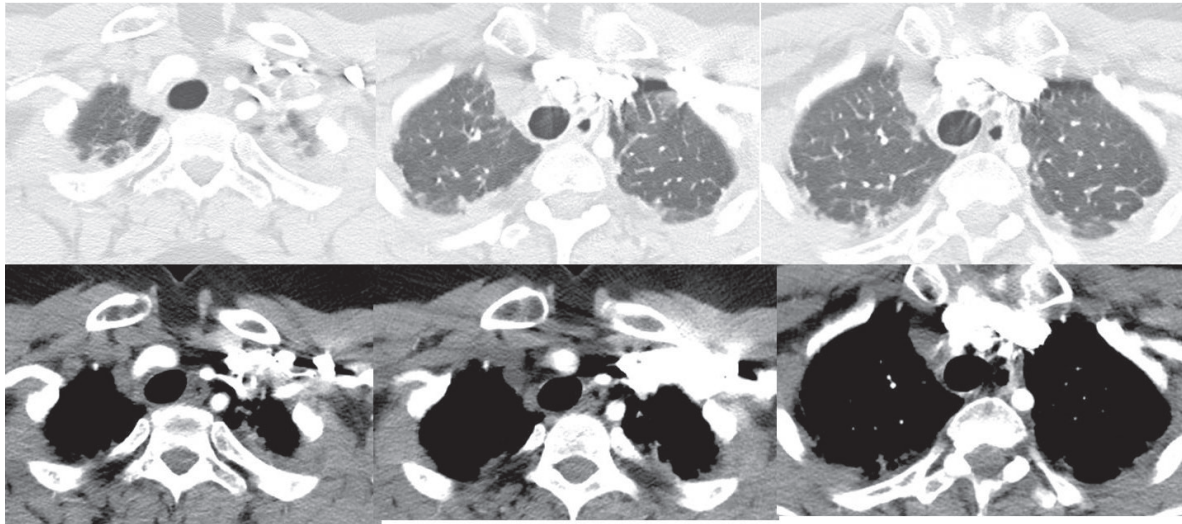
biyopsi alınması önerildi, ancak kabul etmedi. Hastaya ailesel plöroparankimal fibroelastozis tanısı ile kortikosteroid başlandı. Tedaviden üç ay sonra hastanın spirometrik parametrelerinde düzelme saptandı. FVC değeri 2265 mL (%64)'ye yükseldi. Hasta halen takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Tartışma bölümüne başlamadan önce şunu belirtmek istiyoruz; bu üç kardeşin anne ve babaları akraba (kuzen) idi. Aile üyelerinin genetik araştırması devam ediyor. Frankel ve ark. 2004 yılında yeni bir klinikopatolojik durum tanımladılar; "idiyopatik PPFE" (2). Yazarlar, kronik interstisyel pnömonisi olan ve daha önce tanımlanmış hiçbir idiyopatik interstisyel pnömoni grubuna girmeyen beş hasta tanımladılar. Bu hastalarda plevrada, özellikle de üst zonlarda, belirgin kalınlaşma mevcuttu (3). Güncellenen Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği idiyopatik interstisyel pnömoni sınıflamasında, PPFE nadir görülen durumlar başlığı altında tanımlanmıştır. PPFE etiyolojisi hakkında bilinenler azdır ve birçok olgu idiyopatik olarak kabul edilmektedir. Az sayıda PPFE olgusu kardeşler arasında ortaya çıkmıştır (4). Ayrıca, PPFE'nin, kök hücre transplantasyonuna veya akciğer transplant alıcılarında kronik akciğer rejeksiyonuna eşlik ettiği bildirilmiştir (5,6). Son dönemde, Reddy ve ark. idiyopatik PPFE kriterlerinin tamamını taşıyan 12 hastanın patolojik ve görüntüleme bulgularını değerlendirdiler. Rekürren enfeksiyonlar ile genetik veya otoim-



Resim 5. Akciğer parankimi ve plevra biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi; alveolar yapının fibrozis ve elastozis nedeni ile bozulması (PPFE ile uyumlu olarak) (H&E stain).



Resim 6. İkinci olgunun toraks BT'sinde yaygın bilateral plevral kalınlaşma, konsolidasyon ve akciğer parankimi içine fibrotik invazyon ve volüm kaybı.

münite arasında bir ilişki olduğunu düşünseler de hipotezleri doğrulanmadı (7). PPFE tanımından sonra bildirilen ilk olgu serisi bizim olgularımızdır. PPFE nedeni olarak ilaç tedavisinin rolü daha önce tartışılmamıştır. Bizim olgularımız

göz önünde bulundurulduğunda, hastalığın genetik bir zemini olabileceği ve infeksiyon, kemik iliği transplantasyonu, otoimmünite veya ilaçlar gibi tetikleyici faktörler ile açığa çıkabileceği düşünülebilir.

PPFE tanısı klinik, radyolojik ve spirometrik bulgular ile konabilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de; özellikle üst ve orta zonlarda bilateral düzensiz plöroparankimal kalınlaşma, eşlik eden subplevral retiküler patern PPFE'li hastalarda görülen bulgulardır. Ayırıcı tanıda; tüberküloz, sarkoidoz, asbestos, kollajen doku hastalığı, radyasyon pnömonisi ve ilaç ilişkili akciğer hastalığı düşünülmelidir. Tüberküloz, özellikle sık saptanan ülkelerde, ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim olgularımızda tespit edilen tüm radyolojik bulgular tüberkülozu düşündürülebilir.

Spirometride ağır restriksiyon görülmesine rağmen, hastalar dispneden şikayetçi olmayabilirler. Ağır restriksiyon ile birlikte spesifik radyolojik bulgular, bizim olgularımızda olduğu gibi, tesadüfen saptanabilir.

Çıkarılmış akciğer dokusunun patolojik incelemesinde; farklı band tarzında interstisyel fibrozis, subplevral ve paraseptal dağılım ile üst loblarda traksiyon bronşektazileri, volüm kaybı ile fibrozisin varlığı ve akciğer bazallerine doğru hastalık bulgularının azaldığı tespit edilir. Histopatolojik olarak viseral ve parietal plevrada kalıcı ve belirgin fibroelastik bağ dokusu artışı ve subplevral fibrozisin alveolar yapılara doğru ilerleyerek alve-

olar yapıdan kesin sınırlarla ayrılmış ve alveolar dokuyu sıkıştıran bağ dokusu artışı izlenmektedir (8).

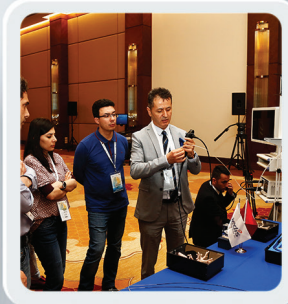
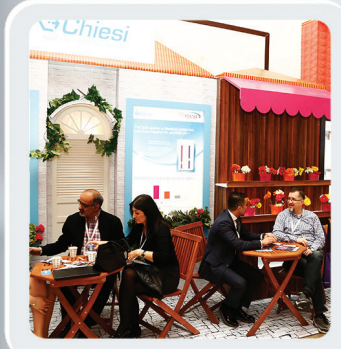
PPFE prognozu öncülük eden etkene (ailesel/genetik, transplantasyon vb.) göre değişkenlik gösterir. İdiyopatik PPFE'nin genellikle yavaş progresyon gösterdiği ve steroid veya immünsüpresif ilaçlara dirençli olduğu bilinmektedir. Prednizolonun faydalı etkisi olduğu, PaO₂ değerini yükselttiği bildirilmiştir (9,10). Bizim olgularımızda olduğu gibi solunum fonksiyon testlerinde ve solunum yetmezliğinde geçici düzelmeler görülebilir. Genel anestezi solunum yetmezliğini tetikleyebileceği için PPFE'li hastalarda cerrahi işlemlerin genel anestezi ile yapılmasını önermiyoruz.

Sonuç olarak; PPFE plevra ve akciğerin nadir görülen bir hastalığı olsa da, eğer aklımıza getirebilirsek gerçek sıklığını görebiliriz. Hastalıkta genetik yatkınlığın olabileceğini ve bazı faktörler (enfeksiyonlar, kemik iliği nakli, otoimmünite, ilaçlar vb.) ile tetiklenebileceğini düşünüyoruz. Bu hastaların aileleri asemptomatik olsa bile taranmalıdır. PPFE tanısı konan hastalarda kortikosteroid tedavi faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
2. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004; 126: 2007-13.
3. Piciocchi S, Tomassetti S, Casoni G, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res* 2011; 12: 111.
4. Azoulay E, Paugam B, Heymann MF, et al. Familial extensive idiopathic bilateral pleural fibrosis. *Eur Respir J* 1999;14: 971-3.
5. von der Thu'sen JH, Hansell DM, Tominaga M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol* 2011; 24: 1633-9.
6. Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? *Eur Respir J* 2012; 41: 243-45.
7. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: A spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012; 40: 377-85.
8. English JC, JR, Levy R, Yee J, Leslie KO. Pleuroparenchymal fibroelastosis: A rare interstitial lung disease. *Respirol Case Rep* 2015; 3: 82-4.
9. Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013; 9: 229-37.
10. Jingu K, Kawana A, Furihata K, et al. Two cases of marked pulmonary fibrosis in the upper lung field. *Kokyu* 1999; 18: 318-23.

Bir kongre daha böyle geçti..



*uask2017 kongresi
başarıyla tamamlandı.*

FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

38

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 1988 yılında Prof. Dr. Oktay Karakaş başkanlığında kurulmuştur. Ardından Prof. Dr. Mehmet Hamdi Muz ve günümüzde Prof. Dr. Figen Deveci başkanlığında çalışmalarına devam etmektedir. Şu anda dört öğretim üyesi (Prof. Dr. Figen Deveci, Prof. Dr. Teyfik Turgut, Prof. Dr. Gamze Kırkil, Yrd. Doç. Dr. Erdal İn) ve 5 asistan hekim (Dr. Önsel Öner, Dr. Özge Altaş, Dr. Dilek Temiz, Dr. Aydın Duyu, Dr. Siahmet Atlı) bu anabilim dalında görev yapmaktadır.

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı dönem 5 öğrencilerine üç haftalık stajlar halinde eğitim vermektedir. Her yıl yaklaşık 12 grup öğrenci Göğüs Hastalıkları stajı almaktadır. Dönem 6 öğrencileri iki hafta süre ile klinik ve poliklinikte staj eğitimlerini yapmaktadır.

Anabilim dalımız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin 8. katında 13 adet servis yatağı, dört adet 2. basamak yoğun bakım yatağı olmak üzere toplam 17 yatak ile hizmet vermektedir. Klinik içerisinde toraks USG cihazı bulunmaktadır, torasentezler USG eşliğinde





de yapılmaktadır. Ayrıca, medikal torakoskopi uygulaması ameliyathanede Yrd. Doç. Dr. Erdal in tarafından yapılmaktadır.

Uyku Laboratuvarı

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin dördüncü katında bulunan dört yataklı "Uyku bozuklukları Tanı ve Tedavi Merkezi" Göğüs Hastalıkları, KBB ve Nöroloji klinikleri ile ortak olarak hizmet vermektedir. Polisomnografi yanı sıra titrasyon işlemleri de yapılmaktadır.

Poliklinik Hizmetleri

Fırat Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda iki poliklinikte günde yaklaşık 80 hasta muayene edilmektedir. Bu polikliniklerden biri genel göğüs hastalıkları polikliniğidir, diğeri haftanın belli günlerinde astım,

interstisyel akciğer hastalıkları polikliniği olarak hizmet vermektedir. Poliklinik içerisinde allerji test odası bulunmaktadır. Bu bölümde aeroallerjen, besin deri testleri yapılmaktadır.

Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı

Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarımızda bir adet solunum fonksiyon cihazı, bir adet body pletismograf bulunmaktadır.

Bronkoskopi Ünitesi

Bronkoskopi ünitemizde fiberoptik bronkoskopi cihazları ile standart bronkoskopi işlemleri yapılmaktadır. Ayrıca, konvansiyonel iğne aspirasyonu, endobronşiyal USG uygulamaları yapılmaktadır.



www.asyod.org

UASK 2018
uask2018.com



www.akad.org.tr

*Sizin Sesiniz,
Sizin Kongreniz...*



ULUSAL AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

14-18 Mart 2018
Kaya Palazzo Resort Hotel
Belek/Antalya

OCT
Organisation Congress Travel

Organizasyon Sekreteryası
OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.
Meşrutiyet Mah. Büyükdere Cad.
Balçık Tarlası Sok. Tanlı Han
No: 1 Kat: 2 Şişli/İstanbul
Tel: +90 212 291 15 05
+90 541 620 20 99
Faks: +90 212 246 46 16
info@uask2018.com