

AKCİĞER BÜLTEN

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

Cilt: 7 • Sayı: 3 • Yıl: 2019



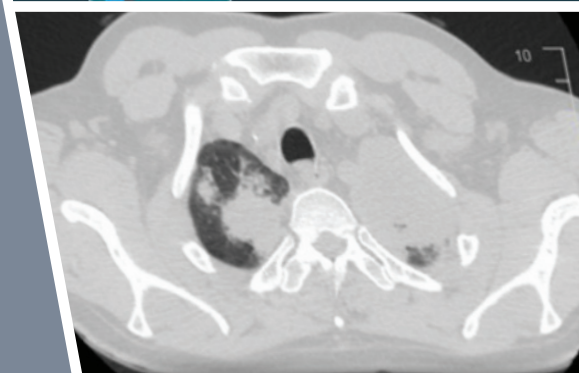
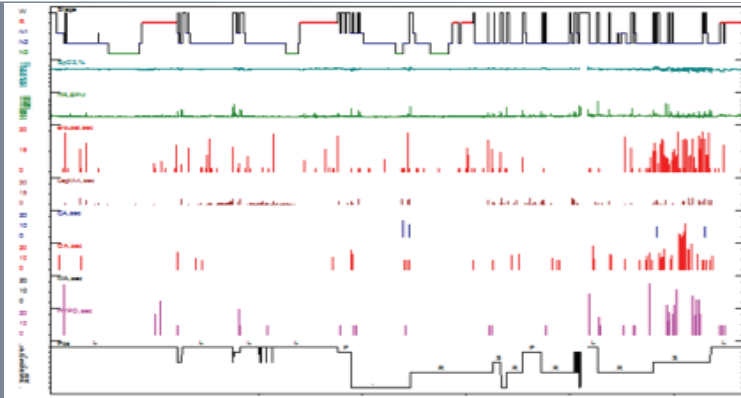
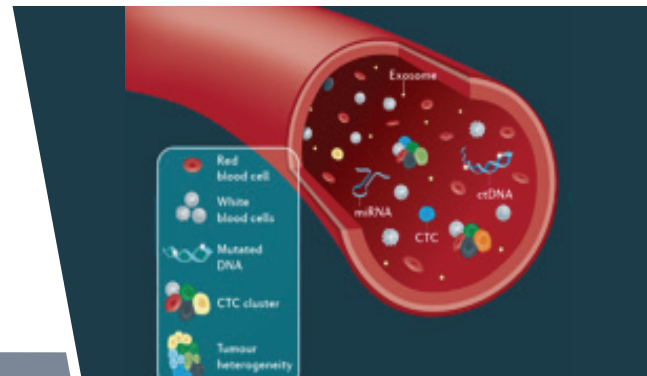
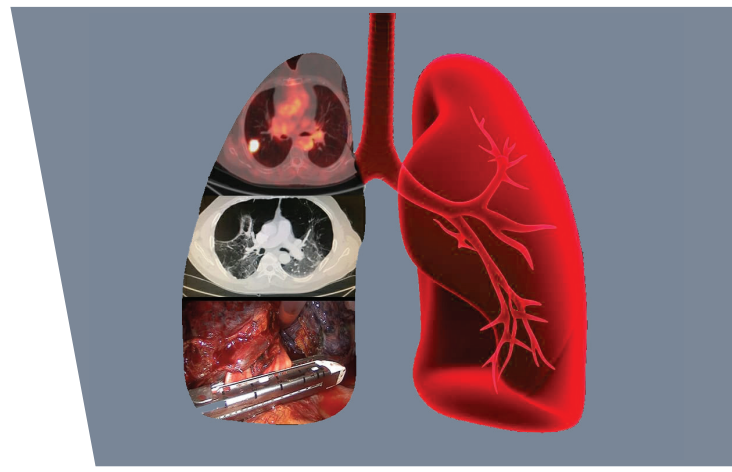
Uluslararası Katılımlı

ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ 2020

11-15 Mart 2020
Sueno Deluxe Hotel
Belek/Antalya

*Sizin Sesiniz,
Sizin Kongreniz...*

www.uask2020.com



5 Akciğer Kanseriinde Likit Biyopsi

Doç. Dr. Halide Nur ÜRER

23 GOLD 2019 ve GOLD 2020 Raporlarında Neler Değişti?

Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ

37 VATS Lobektomi

Prof. Dr. Muzaffer METİN
Op. Dr. Cemel AKER



ISSN: 2667-8020

Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına
Akın Kaya

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akın Kaya

Editörler

Gamze Kırkıl
Nuri Tutar

Yayın Kurulu

Ahmet Erbaycu	Muzaffer Metin
Aydın Çiledağ	Najib Rahman
Ayşegül Karelezli	Nurhan Saroğlu
Erdoğan Çetinkaya	Özlem Oruç
Gökhan Mutlu	Remzi Bağ
Halit Çıkarka	Serir Özkan
İnci Gülmez	Sibel Arınç
İnsu Yılmaz	Tevfik Özlü
Mehmet Bayram	Yılmaz Bülbül
Mehmet Karadağ	Yurdanur Erdoğan
Murat Kıyık	

Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

Yayın Adı

Akciğer Bülten

Yayın Türü

Yerel Süreli

Yayın Sekli

4 Aylık (Türkçe)

Yayın Tarihi

Aralık 2019

Yayın İdare Merkezi:

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

Basım Yeri

Sentez Matbaacılık
İstanbul Caddesi No: 48/10 İskitler, ANKARA
0530 823 45 94

İçindekiler

- 5 Akciğer Kanserinde Likit Biyopsi
Doç. Dr. Halide Nur ÜRER, Uzm. Dr. Neslihan FENER
- 9 Uyku Bozuklukları Skorlamada Yenilikler:
AASM 2018'de Skorlama El Kitabında Değişenler
Doç. Dr. Sertaç ARSLAN
- 13 2019 ESC Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavisi Rehberi
Yeni Rehberde Neler Değişti?
Doç. Dr. Nuri TUTAR, Dr. Nur Aleyna YETKİN
- 23 GOLD 2019 ve GOLD 2020 Raporlarında Neler Değişti?
Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ
- 31 Elektronik Sigara ve IQOS
Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ
- 37 VATS Lobektomi
Prof. Dr. Muzaffer METİN, Op. Dr. Cemal AKER
- 43 Pnömoni Tanısı ve Tedavi Yanıtını Belirlemede
Biyobelirteçlerin Yeri
Doç. Dr. Hülya GÜNBATAR
- 49 Maligniteyi Taklit Eden Granülomatöz Polianjitis Olgusu
*Uzm. Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA, Dr. Berat BAŞDEMİR,
Doç. Dr. Serhat EROL, Doç. Dr. Fatma ÇİFTÇİ,
Prof. Dr. Aydın ÇİLEDAĞ, Doç. Dr. Serkan ENÖN,
Prof. Dr. Akın KAYA*

Yazım Kuralları

1. Akciğer bülteni dergisi, Akciğer sağlığı ve yoğun bakım derneği (ASYOD) nin süreli yayını olarak yılda üç adet yayınlanmaktadır.
2. Derginin amacı; Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım alanında çalışan profesyoneller için, kolay okunabilen, uygulamaya dönük, yeni, spot bilgiler, olgular, pratik sorular, anekdotlar, haberler içeren bir süreli yayındır. Yazıların tablo ve şekiller içeren günlük pratikte uygulanabilir bilgiler içermesi gerekmektedir.
3. Dergiye davet üzerine yazı-olgu kabul edilmekte olup, bireysel başvurulara da açıktır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır (<http://tdk.org.tr>). Anatomi terimlerin Latince kullanılmasıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler tırnak içinde belirtilmelidir.
4. Yazıların hemen işleme konulabilmesi için belirtilen yazım kurallarına tam olarak uygun olması gereklidir. Editör ve yayın yürütme kurulu yayın koşullarına uymayan yazılar; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir.
5. Gönderilen yazılar yayın yürütme kurulu ve editör tarafından değerlendirilir.
6. Yazılardaki her bölümün bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazarına ait olacaktır. Metin içerisinde referans verilmeyecektir. Metinde kullanacağınız orijinal tablo, şekil ve algoritmaların alıntılanacağı kaynağı mutlaka altında dipnot şeklinde belirtmeniz gerekmektedir. Bunun dışında bölümlerin sonunda az sayıda önerilen kaynak liste şeklinde sıralanacaktır.
7. Bülten bölümleri en fazla 3-5 A4 sayfası (Times New Roman 12 Punto, tek satır aralığı, sayfanın 4 kenarından 2,5 cm boşluk kalacak şekilde) hacminde olacaktır. Online bülten uygun şekilde temel bilgiler ve görsel materyaller, tablolar ve şekiller kullanılmalıdır.
8. Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekil kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Bir Makale Nasıl Yazılır ve Yayınlanır (<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/mak-nasyaz/>)" kaynağına başvurulabilir.
9. Olgu sunumlarında; Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, Özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Kaynak sayısı 8'i geçmemelidir.
10. Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içinde atıfta bulunulan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Tablolar, şekil, grafik ve resimlerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.
11. Her bir tabloya kısa bir başlık verilmelidir. Açıklamalar başlıkta değil, dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡). Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.
12. Şekiller ve grafikler profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğraflanmalı, fotoğraflar dijital baskı kalitesinde olmalıdır. Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları kaydedilmeli ve kaydedilmeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir.
13. Röntgen, BT, MR filmleri ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik örneklerin fotoğrafları JPEG ya da GIF formatında, yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak elektronik dosya şeklinde kaydedilebilir. Resimlerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit, yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır. Resimler mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Eğer hasta(lar)ın fotoğrafı kullanılacaksa, ya hasta(lar) fotoğrafı tanınmamalı ya da hasta(lar) veya yasal olarak hasta(lar)dan sorumlu yakından yazılı izin alınmalıdır.
14. Makale yazarları; eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, şekil, grafik, resim vb. varsa, yayın hakkı sahibi ve yazarlardan yazılı izin almak ve bunu belirtmek durumundadır.
15. **Kaynak Yazımı**

Henüz yayımlanmamış veriler ve çalışmalar kaynaklar bölümünde yer almamalıdır. Bunlara metin içerisinde "isim(ler), yayımlanmamış veri, yıl" şeklinde yer verilmelidir.

Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri "Index Medicus" ve

"Ulakbim/Türk Tıp Dizini"ne göre kısaltılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır.

Kaynak bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazar bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlm-catalog>). Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

Örnek: Sharp JT, Drutz WS, Morsan M, et al. Postural relief of dyspnea. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 201-11.

Kaynak bir dergi iki ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html). Yıl;Cilt (Suppl. Ek sayısı);Silk sayfa numarası-Sson sayfa numarası.

Örnek: Andreoni M. Phenotypic resistance testing. Scand J Infect Dis 2003; 35 (Suppl 106): S35-S36.

Kaynak bir kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

Örnek: Green AB, Brown CD. Textbook of Pulmonary Disease. 2nd ed. London: Silver Books, 1982: 49.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı:Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örnek: Grey EF. Cystic fibrosis. In: Green AB, Bow CD (eds). Textbook of Pulmonary Disease. London: Silver Books, 1982: 349-62.

Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazar bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Varsa In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Toplantının adı; Tarihi; Toplantının yapıldığı şehrin adı, Toplantının yapıldığı ülkenin adı. Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

Örnek: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazar bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası. Elektronik olarak yayımlanma tarihi yıl ay ve gün.

Örnek: Lemmon GH, Gardner SN. Predicting the sensitivity and specificity of published real-time PCR assays. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008; 7: 18. Epub 2008 Sep 25.

Kaynak bir web sitesi ise;

Web sitesinin adı. Erişim tarihi. Available from: Web sitesinin adresi.

World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 9 Temmuz 2008. Available from: <http://www.who.int>

Kaynak tez ise;

Yazarın soyadı adının başharf(i). Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); Yılı.

Örnek: Bal ZÇ. Solunum sistemi örneklerinde Moraxella (Branhamella) catarrhalis sıklığı (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 1993.



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 okurlarımız;

2019 bitip, 2020 yılı başlarken hepimize mutlu, başarılı ve sağlıklı bir yıl diliyoruz. 2020 yılında 11-15 Mart tarihleri arasında yine Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresinde hep beraber bilgilerimizi tazeliyor ve 14 Mart Tıp Bayramını kutluyor olacağız, şimdiden UASK 2020 kongresinde yerinizi ayırtmanızı öneririz.

Akciğer bülteninin bu sayısında mümkün olduğu kadar güncel konular ve 2019 yılında yenilenen rehberlere yer vermeye çalıştık. GOLD 2019 rehberinin güncellemesini hazırlarken bir anda 2020 güncellemesi gelmesi üzerine bunu da konularımıza Dr. Gülistan KARADENİZ hocamız sayesinde eklemiş olduk. Yine yaklaşık beş yılda bir güncellenen ERS Pulmoner Emboli rehberinde öne çıkan başlıkları vurgulamaya çalıştık. Elektronik sigara ve diğer IQOS'lar konusunda Dr. Ayşegül KARALEZLİ hocamız bizleri güzel bir özet yazı ile bilgilendirdi. Uyku skorlama sistemindeki değişiklikleri içeren bilgileri sizlerle paylaştık. Ayrıca, VATS lobektomi ile ilgili görselliği çok önde olan bir yazıyı Dr. Muzaffer METİN ve Dr. Cemal AKER bizlere sundu. Yine pnömoni tanı ve tedavisini belirlemede biyo-belirteçleri içeren bir yazı ve maligniteyi taklit eden bir granülomatöz polianjitis olgusuna bu sayımızda yer verdik.

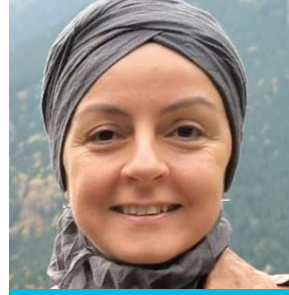
Keyifle okuyacağınız, birçok güncel bilgiye ulaşacağınız bu sayıyı sizlerle paylaşmaktan mutluluk duyuyoruz.

İyi okumalar...



Doç. Dr. Halide Nur ÜRER

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul



Uzm. Dr. Neslihan FENER

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Akciğer Kanserinde Likit Biyopsi

I. GİRİŞ

Yaşadığımız yüzyılda hızla ivme kazanan moleküler onkolojideki gelişmeler akciğer kanserli hastalarda çarpıcı bir sağ kalım avantajı sağlamıştır. Değişim ilk kez 2004 yılında akciğer adenokarsinomda hedefe yönelik bireyselleşmiş tedavi seçeneğinin keşfiyle başladı. Böylece aynı morfolojiye sahip kanser gruplarında farklı mutasyonlara özgün tedaviler gelişti. Mutasyonlar in vitro tümör dokusunun kullanıldığı çeşitli teknik yöntemlerle belirlenir. Çok sayıda farklı mutasyonun saptanması için yeterli patoloji örneği gereklidir. Bu örneklerde yeterli tümör hücresi elde edilene kadar ince iğne aspirasyon sitolojisinden geniş cerrahi rezeksiyonlarına kadar her türlü yöntem kullanılır. Makalemizde açıklanan likit biyopsi ise rutin patoloji dokularından farklı olarak vü-

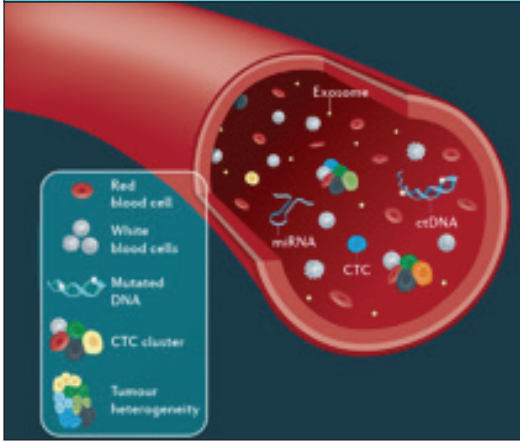
cut sıvılarda tümör genetik materyal ile belirli bir takım mutasyonel profilin elde edilmesi ve yöntemin akciğer kanserinde prognostik ve prediktif yeri açıklanacaktır (1).

Kanserin doğası kontrolsüz büyüme ve mitoz gösteren hücrelerin zamanla ana kitleden ayrılıp farklı yerde koloniler oluşturmaktır. Süreçte en önemli nakil yolu kan dolaşımıdır. İlk kez 1948'de kanda hücreden ayrı nükleik asid parçalarının izole edilmesiyle tanımlanmış ve 1977'de kanserli hücelere ait genetik materyalin yine kandan elde edilebileceği bildirilmiştir (2). Kan dolaşımında tümöre ait farklı yapılar bulunur. Bunlar ana kitleden ayrılan tek veya küçük gruplar halinde izole tümör hücresi, tümöre ait serbest tümör DNA'sı ve sekrete vesikül içinde RNA veya DNA'dır (Resim 1) (3).

Dolaşımdaki Tümör Hücreleri (Circulating Tumor Cell-CTC)

Kana karışan tümör hücresi uygun mikro çevrede tohumlanarak yeni tümör odakları oluşturur. Hücreler konak immün sistemi tarafında genelde tanınır ve hızla elimine edilir. Bu nedenle periferik kanda her 1.000.000 kan hücresi içinde ancak 1 tümör hücresi bulunur. Bu durum yöntemin kullanım alanını sınırlandırmaktadır. CTC özellikler ileri evre kanserli hastalarda daha kolay elde edilir. Tespit edilen tümör hücrelerinin cerrahi ve kemoterapi sonrası varlığını sürdürmesi hastalığın kötü prognozu gösterir.

Resim 1. Dolaşımda tümör dokusuna ait genetik materyaller.



Dolaşımda Serbest Tümör DNA'sı (Circulating Cell Free Tumor DNA-cftDNA)

Nekroz veya apoptozla gerçekleşen tümör hücrelerinin ölümünde açığa çıkan DNA kana karışır. DNA parçalarının uzunlukları değişkendir. Periferik kanda mevcut DNA hızlı parçalanmaya başladığı için 30 dakika içinde santrifüj edilmelidir. Bu nedenle hastanın kanı prosedürün uygulanacağı laboratuvarında alınmalı ya da EDTA tüpte korunarak transfer edilmelidir. Germinal mutasyonlar yanlış pozitiflik nedeniyle ayırıcı tanıda güçlük yaratır. cftDNA ve CTC fayda ve eksiklikleri Tablo 1'de karşılaştırıldı.

Likit biyopsiyle solid tümörlerde mutasyon tespiti özellikle cftDNA değerlerine daha göre kolay uygulanabilirliği nedeniyle tercih edilmektedir.

Dolaşımdaki Tümör Ekzozomları

Küçük sitoplazmik membranla çevrili RNA parçalarıdır. Periferik kanda çok hızlı parçalanmaları elde edilme güçlüğü yaratır. İleri evre kanserde

potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Benzer şekilde trombositler ve mikroRNA'lar alternatif RNA kaynaklarıdır.

Teknik

Likit biyopside yöntem tümör hücre veya genetik materyalin kullanımına göre değişir. Kanda CTC hücrenin boyutu, şekli, elektrik yükü veya özgül ağırlığına göre farklı platformlarda yakalanabilir. Hücre yüzeyinde bulunan EpCAM, CD138, HER2, MUC1 antikorları da hücre yakalama yöntemleri arasındadır (4). Antikorlara bağlanan manyetik özellikli partiküller sayesinde ortamdan ayrıştırılır. Yöntemde kandaki benign epitel hücreleri de izole edilir. Bu nedenle tümör hücrelerini saflaştırmak için farklı aşamalar uygulanır (Resim 2).

Likid biyopside DNA mutasyonunun tespiti gelişmiş analitik platformlara ihtiyaç duyar (Tablo 2).

II. KLİNİK UYGULAMA

Minimal Rezidüel Hastalık Takibi

Minimal rezidüel hastalık, tedavi sonrası devam eden, mevcut görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen kanser olarak tanımlanır. Bu nedenle kanserin ilerlemesinde gizli aşamadır.

Likid biyopsi az sayıda dolaşan tümör hücresi ya da az miktarda hücreli tümör DNA'sı tespitine dayanan yaklaşım olduğundan değişik tip kanserli hastalarda minimal rezidüel hastalık tespit edilebilir (6).

Tedaviye Cevap ve Moleküler Direnç

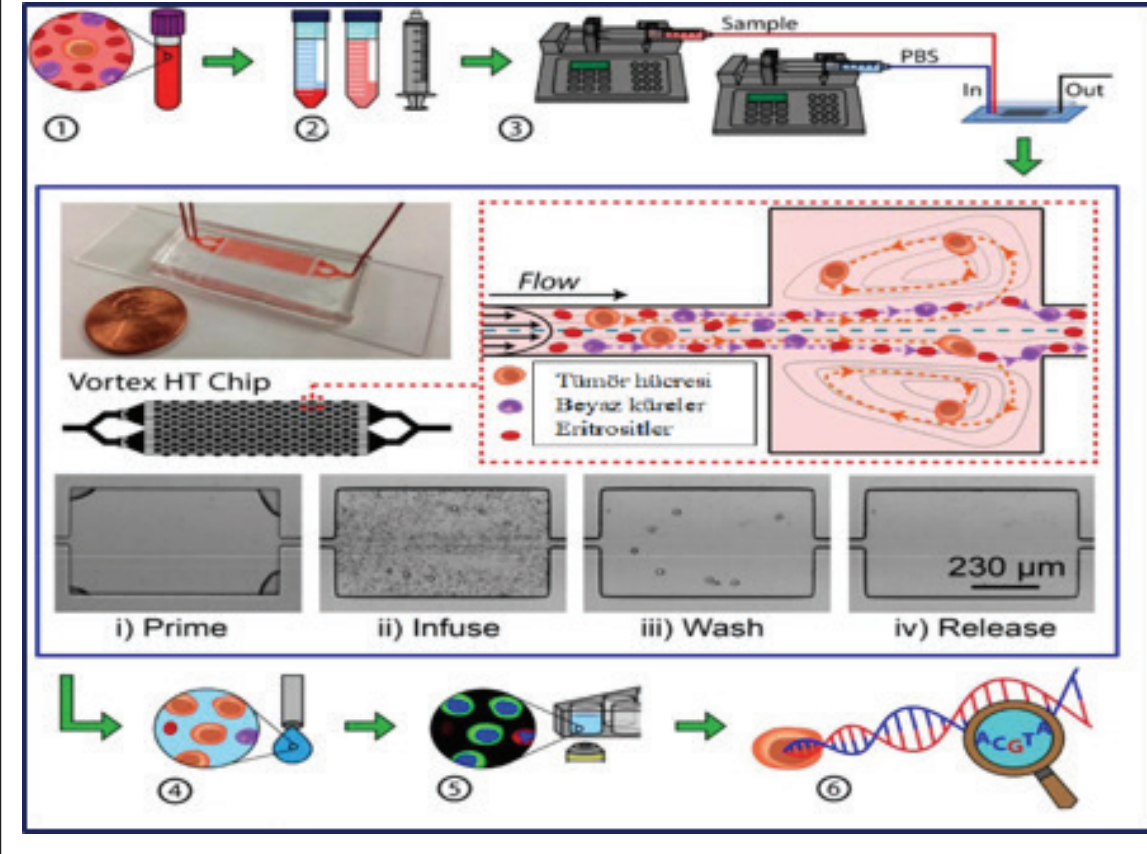
Doku biyopsilerinden mutasyonların tespiti her zaman mümkün olmamaktadır. Mutasyon analizi tespitinin başarısız olmasının nedenleri arasında çoğunlukla ilk biyopsi materyalinin az olması ve tümör alt tip tayini için immünohistokimyasal çalışmalar sırasında tükenmesi yer almaktadır. Ayrıca, komorbid hastalıkların varlığı, primer tümör ya da metastazının

Tablo 1. CTC ve cftDNA fayda ve eksiklikleri.

CTC	cftDNA
Tüm DNA	DNA parçaları
Kısıtlı hücre (10 mL kanda 1-10 CTC)	Elverişli
Komplike CTC süreci	Kolay prosedür
Mutasyon tespitinde düşük sensitivite	Mutasyon tespitinde yüksek sensitivite
Yüksek miktarda örnek gerekli	Sınırlı miktarda örnek yeterli
EpCAM ile EMT* tümör hücreleri yakalanamaz	Normal hücre DNA tespiti güçleştirir
Dolaşımdaki benign hücrelerden ayırım güç olabilir	Morfolojik değerlendirme yapılamaz

*Epitelyal mezenkimal transformasyon.

Resim 2. Vorteks mikrofluidik teknikle CTC tespiti. 1. Periferik kanda EDTA kaplı tüpe örnek alımı. 2. Kanın dilusyonu. 3. Vorteks HT sürcü. 4. Tümör hücrelerini saflaştırma. 5. İmmünohistokimya ile hücreleri işaretleme. 6. Mutasyon analizi (5).



Tablo 2. Teknikler ve analitik sensitivitelemi.

Metod	Analitik sensitivitesi (%)
BEAMing teknik	0.01
PCR tabanlı teknikler	
Real time PCR	0.025
Droplet digital PCR	0.0045
Next generation sekanslama (NGS)	0.2

biyopsi için uygun bölgede olmaması, hastanın kabul etmemesi gibi sebeplerle çoğu zaman yeni biyopsi de alınamamaktadır. Bu gibi nedenlerle mutasyon analizinin yapılamaması, hastanın sağ kalımına olumlu etki yapması beklenen hedefleyici tedavileri almasına engel olmaktadır.

Küçük hücreli dışı karsinom (KHDK) tedavisi sırasında hastaların büyük çoğunluğunda çeşitli kazanılmış rezistans mekanizmaları tanımlanmıştır. Ekzon 20'de lokalize T790M mutasyonu hastaların %50-60'ında bulunur. MET, HER2 amplifikasyonu, BRAF, KRAS ve PI3K mutasyonu, AXL gen regülasyonu gibi alternatif sinyal

aktivasyonu içeren diğer rezistans mekanizmaları da vardır. Küçük hücreli karsinom yönünde histolojik transformasyon ve epitelyal mezenkimal fenotip (EMT) daha az rastlanan kazanılmış direnç mekanizmalarıdır.

Moleküler Heterojenite

Ayrıca, süreç içinde gelişebilecek olan inter-int-ratümöral heterojenite moleküler profilde değişikliğe sebep olacağından takip gereklidir. Ancak bunun için sürekli doku biyopsisi alınması mümkün değildir. Moleküler testler için doku

biyopsisi altın standart olmakla birlikte tüm bu zorluklardan dolayı sürücü mutasyonların tespiti için tümör dokusuna alternatif yeni örneklerin değerlendirilmesine neden olmuştur. Likit biyopsi ile hasta kan plazma örneklerinde bu mutasyonların tespiti daha kolay ve hızlı yapılabilmektedir.

Sonuçta likit biyopsi akciğer kanseri tedavisinde yeni bir ufuk açmıştır. Kanserın patolojik tanısı, alt tiplendirme, immünolojik profil ve mutasyon analizi her zaman temel yapı taşlarıdır. Likit biyopsinin yeri ve zamanı bu süreçte iyi tanımlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sholl LM, Aisner DL, Allen TC, et al. Liquid biopsy in lung cancer: A perspective from members of the pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(8):825-829. doi:10.5858/arpa.2016-0163-SA
2. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: Towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(4):223-238. doi:10.1038/nrc.2017.7
3. Jain D, Roy-Chowdhuri S. Molecular pathology of lung cancer cytology specimens a concise review. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(9):1127-1133. doi:10.5858/arpa.2017-0444-RA
4. Kulaç İ, Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi J, Anabilim Dalı P. Sıvı Biyopsi: Dolaşımdaki Tümör Hücreleri Kavramı ve Prostat Kanseri Hastalarının Takip/Tedavisindeki Önemi Summary Özet. *Üroonkoloji Bülteni Bull Urooncology.* 2014;1313:196-200. doi:10.4274/uob.159
5. Renier C, Pao E, Che J, et al. Label-free isolation of prostate circulating tumor cells using Vortex microfluidic technology. *npj Precis Oncol.* 2017;1(1):1-10. doi:10.1038/s41698-017-0015-0
6. Pantel K, *Oncology CA-P-NRC, 2019 undefined. Liquid biopsy and minimal residual disease—Latest advances and implications for cure. nature.com. https://www.nature.com/articles/s41571-019-0187-3. Accessed November 13, 2019.*





Doç. Dr. Sertaç ARSLAN

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum

Uyku Bozuklukları Skorlamada Yenilikler:

AASM 2018'de Skorlama El Kitabında Değişenler

Uyku bozuklukları tanısı için polisomnografi (PSG) "altın standart" yöntemdir (1). Polisomnografi, uyku sırasında nörolojik, respiratuar, kardiyak ve diğer tüm fizyolojik parametrelerin gece boyunca aynı anda devamlı olarak kaydedilmesidir. Polisomnografi ile uyku evreleri ve pek çok fizyolojik parametre ayrıntılı olarak kayıt altına alınabilmektedir. Bu yöntemle çeşitli organ sistemlerinin uyku ve uyanıklık sırasındaki değişimleri hakkında bilgi elde edilebilmektedir.

Uyku evrelemesi ve uyku skorlamasında dünyada ve ülkemizde kabul gören kuralları Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM), "The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events" başlıklı el kitabı şeklinde yayınlamaktadır. Skorlama El Kitabı Yayın Kurulu, içeriği denetlemekte ve içerik değişikliklerine gerek duyulduğunda, yeni ortaya çıkan klinik durumlarda açıklamaya ihtiyaç duyulduğunda, yeni bir teknoloji ortaya çıktığında veya literatürdeki yeni gelişmeler sonucunda güncellemeye ihtiyaç duyulduğunda önerilerde bulunmaktadır. Bu öneriler doğrultusunda, AASM Yönetim Kurulu tarafından önerilerin onaylanması ile, AASM skorlama el kitabı ilk yayınlandığından günümüze çeşitli defalar güncellenmiş olup, son güncellemesi (Scoring Manual Version 2.5) 2

Nisan 2018 tarihinde yayınlanmıştır (2). AASM tarafından akredite edilen tüm uyku merkezlerinin 1 Ekim 2018 tarihine kadar yeni kuralları uygulaması gerektiği bildirilmiştir.

Polisomnografi yönteminin tek bir makalede özetlenmesi mümkün değildir. Nitekim uykuda solunum bozuklukları polisomnografide raporlanan parametreler, teknik gereklilikler, uyku skorlaması, solunum olaylarının skorlaması, kardiyak skorlama, hareket skorlaması, evde uyku apne testi gibi pek çok başlığı barındıran çok katmanlı bir konudur. Bu bölümde, okuyucuların halihazırda polisomnografi değerlendirme ve raporlama kurallarını bildikleri varsayılarak, 2018 yılında yayınlanan AASM Uyku Skorlama El Kitabı Versiyon 2.5'te yer alan yeni düzenlemelere değinilecektir.

AASM Uyku Skorlama El Kitabı Versiyon 2.5'te Yer Alan Yenilikler

AASM Uyku Skorlama El Kitabı Versiyon 2.5'te yer alan değişikliklerden biri, raporlanması gereken parametrelerden Toplam Uyku Süresi (Total Sleep Time/TST) parametresinin güncellenmesi oldu. Buna göre yeni versiyonda Toplam Uyku Süresi içinde N1 + N2 + N3 + REM evrelerinde geçen sürelerin de raporda belirtilmesi gerekmektedir.

Versiyon 2.5'te yer alan değişikliklerden biri de histogram ile ilgili oldu. Histogram tüm gece bo-

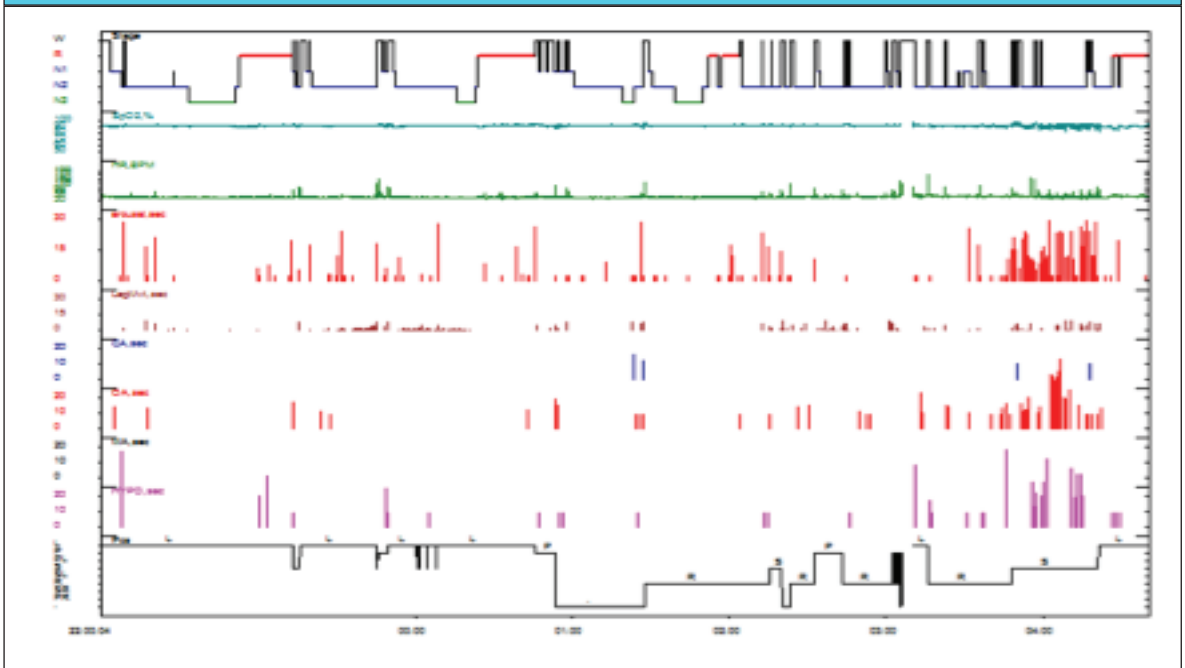
yunca alınan polisomnografi kaydının bir özeti niteliğindedir. Gece boyunca gerçekleşen solunumsal olayların, uyku evrelerinin dağılımının, ekstremitte hareketlerinin, arousalların ve vücut pozisyonunun aynı sayfada görülebildiği bir fotoğraf karesi gibidir (1). AASM El Kitabı'nın yeni versiyonuna göre histogram artık vücut pozisyonunu da içermelidir (Şekil 1).

Yeni el kitabında uyku evreleme kurallarında hızlı göz hareketlerinin (REM) tanımlandığı bölüme yeni bir figür eklendi (2). Hızlı göz hareketi elektrookulografi (EOG) sensöründen ölçülen, düzensiz, ani, keskin kenarlı bir dalga şeklinde saptanır. Yeni eklenen bu figürde, hızlı göz hareketinin başlangıç kısmında <500 milisaniye süren "initial deflection" (başlangıç sapma) kısmı görülmekte olup hızlı göz hareketinin daha anlaşılabilir hale getirilmesi amaçlanmaktadır (2) (Şekil 2, AASM El Kitabı v2.5, 2018).

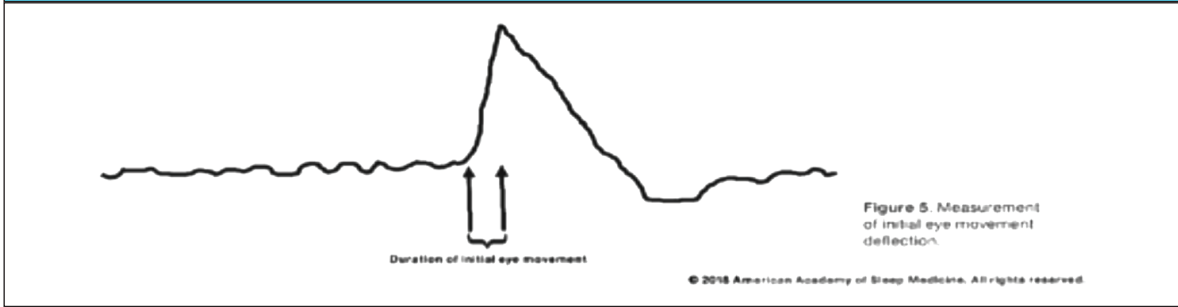
Solunum skorlamasında, hipopne ile uyumlu solunum olayı içinde apne kriterlerini karşılayan bir kısım olması durumunda bu olay hipopne olarak değil, apne olarak tek bir solunum olayı şeklinde skorlanır. Yeni el kitabına bu duruma bir örnek olarak ilgili kısımda geçen Not 2'yi görselleştiren yeni bir şekil eklendi (Şekil 3). Buna göre, bütününe bakıldığında hipopne kriterini karşılayan bir solunum olayının içindeki bir bölüm apne kriterini karşılıyorsa, bu solunum olayı tek bir olay olarak apne şeklinde skorlandığı şekilde görülmektedir.

Evde uyku apne testi (Home Sleep Apnea Test/HSAT) son yıllarda gündeme gelmiş ve giderek önem kazan-

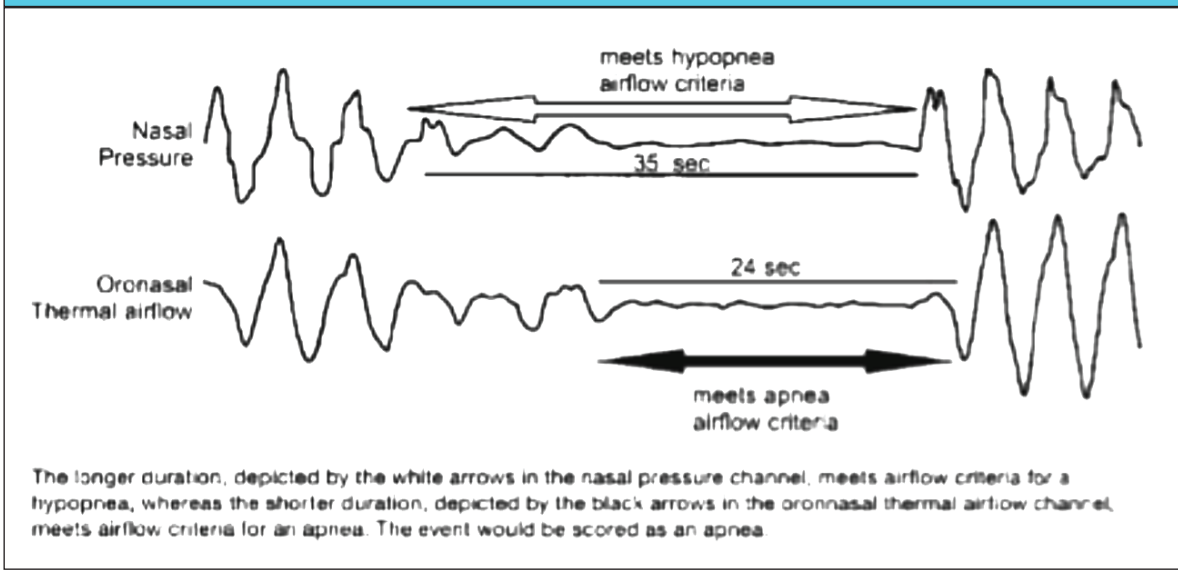
Şekil 1. Vücut pozisyonunu gösteren histogram (Doç. Dr. Sertaç Arslan arşivi).



Şekil 2. Hızlı göz hareketinin başlangıcında < 500 msaniye "initial deflection" (2) (AASM El Kitabı v2.5, 2018).



Şekil 3. Hipopne içinde apne kriterini karşılayan bölüm olması halinde, solunum olayı apne olarak skorlanır (AASM El Kitabı v2.5, 2018) (2).



miş bir uyku testi çeşididir. Evde uyku testinin önem kazanması ve giderek yaygınlaşmasında uyku laboratuvarlarının uzun randevu tarihleri ve laboratuvarında polisomnografi testinin yüksek maliyeti gibi nedenler önde gelmektedir. HSAT önceleri bir tarama testi gibi düşünülse de zamanla tanısal testler arasında yerini almaya doğru değişim göstermektedir. El kitabının yeni versiyonunda daha önce HSAT için ayrılan kısım genişletildi ve ayrıntılı hale getirildi.

Karşılaştırma yapılabilmesi ve yeni düzenlenen versiyonda hangi kısımların önemsendiğinin daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle eski versiyonda HSAT'ta raporlanması gereken kayıtlı veriler aşağıda sıralanmıştır:

- Kayıt başlangıç saati (gerekli)
- Kayıt bitiş saati (gerekli)
- Toplam kayıt süresi (gerekli)
- Monitör süresi (izlem süresi) (Monitor Time) (MT) (gerekli): Respiratuar olay indeksi (Respiratory Event Index/REI) hesaplamak için kullanılan süredir. Top-

lam kayıt süresinden artefakt sürelerinin ve hastanın uyanık olduğu sürelerin çıkarılması ile hesaplanır. Hastanın uyanık olduğu süre aktigraf, vücut pozisyon sensörü, solunum paterni ya da hasta günlüğü ile saptanır.

- Toplam uyku süresi (Total Sleep Time/TST) (opsiyonel)
- Kalp hızı (gerekli)
- Solunum olaylarının sayısı (gerekli)
- Apne sayısı (gerekli)
- Hipopne sayısı (gerekli)
- Obstrüktif, santral ve mikst apne sayısı (opsiyonel)
- Respiratuar Olay İndeksi (REI) (gerekli) (monitör zamanına göre hesaplanır): (solunum olay sayısı x 60)/MT (dakika)
- Apne-Hipopne İndeksi (AHI) (gerekli): ((apne sayısı + hipopne sayısı) x 60)/TST (dakika) (uyku kaydı yapılmışsa)
- Supin ve non-supin AHI veya REI (opsiyonel)

- Santral apne indeksi (opsiyonel): (santral apne sayısı x 60)/MT (dakika)
- Oksijen saturasyon ölçümü (gerekli)
- Horlama (kaydedilmişse) (opsiyonel)

El kitabının yeni versiyonunda, HSAT'ta raporlanması gereken kayıtlı veriler bölümü iki kısma ayrıldı;

1. Uyku kaydedilmedi ise raporlanacaklar
2. Uyku kaydedildi ise raporlanacaklar

1. Uyku kaydedilmedi ise raporlanacaklar:

- Kayıt başlangıç saati (gerekli)
- Kayıt bitiş saati (gerekli)
- Toplam kayıt süresi (gerekli)
- Monitör süresi (gerekli)
- Kalp hızı (gerekli)
- Solunum olaylarının sayısı (gerekli)
- Apne sayısı (gerekli)
- Hipopne sayısı (gerekli)
- Obstrüktif, santral ve mikst apne sayısı (opsiyonel)
- Respiratuar Olay İndeksi (gerekli)
- Supin ve non-supin REI (opsiyonel)
- Santral apne indeksi (opsiyonel)
- Oksijen saturasyon ölçümü (gerekli)
- Horlama (kaydedilmişse) (opsiyonel)

2. Uyku kaydedildi ise raporlanacaklar:

- Kayıt başlangıç saati (gerekli)
- Kayıt bitiş saati (gerekli)
- Toplam kayıt süresi (gerekli)
- Toplam uyku süresi (Total Sleep Time / TST) (gerekli)
- Kalp hızı (gerekli)
- Solunum olaylarının sayısı (gerekli)
- o Apne sayısı (gerekli)
- o Hipopne sayısı (gerekli)
- o Obstrüktif, santral ve mikst apne sayısı (opsiyonel)
- Apne-Hipopne İndeksi (AHI) (gerekli)
- Supin ve non-supin AHI (opsiyonel)

KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Uyku solunum bozukluklarında tanı yöntemleri ve polisomnografi. In: Solunum sistemi ve hastalıkları. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (Eds). İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2010.p.2109-25.
2. Berry RB, Albertario CL, Harding SM, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2018.

- Santral apne indeksi (opsiyonel)
- Oksijen saturasyon ölçümü (gerekli)
- Horlama (kaydedilmişse) (opsiyonel)

Yukarıdaki parametreler incelendiğinde, el kitabının yeni versiyonunda geçerli HSAT raporlamada, uyku kaydı yapılmışsa Apne Hipopne İndeksi'nin (AHI) değerlendirilmeye alınması, uyku kaydı yapılmamışsa Respiratuar Olay İndeksi'nin (REI) değerlendirilmeye alınması önerilmektedir.

HSAT raporlama ile ilgili değişikliklerden biri de; önceki versiyonda HSAT özet kısmında horlama olup olmadığının belirtilmesi "gerekli" olarak geçerken, yeni versiyonda "opsiyonel" olarak güncellendi.

Eski versiyonda, HSAT tetkikinde solunum olaylarının kaydedilmesi için gerekli teknik özellikler arasında, solunum eforunun tespiti için tek ya da çift torakoabdominal RIP kemerleri kullanılması "gerekli" koşullardan biri idi; ancak, yeni versiyonda çift torakoabdominal RIP kemerleri "gerekli", tek torakoabdominal RIP kemeri "kabul edilebilir" olarak değiştirildi.

HSAT skorlamasında periferel arteriyel tonometri kullanımında, eski versiyonda uyku ilişkili solunum olaylarının sayısı raporlanırken; yeni versiyonda Respiratuar Olay İndeksi (REI) parametresi raporlanması gerektiği yönünde değiştirilmiştir.

Sonuç

Uyku tıbbı ve uykuda solunum bozuklukları giderek daha da önem kazanan, yeni bilgilerin ve teknolojilerin ortaya çıkmasıyla sürekli gelişim gösteren, pek çok hastalığın etiopatogenezinde rolü olması nedeniyle tedavi edilmesi önemli klinik yararlar sağlayan; bununla birlikte, etkin tedavisi çoğunlukla mümkün olan bir alanı ifade etmektedir. Teknoloji ile içiçe olan ve hızlı gelişim gösteren diğer alanlarda da olduğu gibi, uyku tıbbı konusunda güncel gelişmeleri yakından takip etmek ve polisomnografi kayıtlarını güncel kılavuzlara uygun şekilde elde etmek ve yorumlamak önem taşımaktadır. Bu yazıda sizlere Nisan 2018'de yayınlanan AASM Uyku ve İlişkili Olaylar Skorlama El Kitabı'nın son güncel versiyonu olan V2.5'te ortaya konulan yenilikleri özetledim. Yeni versiyonlar yayımlandıkça, yeni yöntemler ve teknolojiler geliştirilmeye devam edildikçe bu alanda güncellemeler devam edecektir.



Doç. Dr. Nuri TUTAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri



Dr. Nur Aleyna YETKİN

Kayseri Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

2019 ESC Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavisi Rehberi

Yeni Rehberde Neler Değişti?

1. GİRİŞ

Klinik olarak derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) olarak ortaya çıkan venöz tromboembolizm (VTE), global olarak miyokard infarktüsü ve inmenin ardından üçüncü en sık akut kardiyovasküler sendromdur. Epidemiyolojik çalışmalarda, PE için yıllık insidans oranları 100.000 popülasyonda 39-115; DVT için insidans oranları 100.000 popülasyonda 53-162 arasındadır. Kesitsel veriler, VTE insidansının 80 yaş üzeri bireylerde, yaşamın beşinci dekadında olan bireylere göre neredeyse sekiz kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika popülasyonlarındaki zaman eğrileri analizleri, akut PE'nin fatalite oranlarının düşebileceğini göstermektedir. Daha etkili tedaviler ve müdahalelerin artan kullanımı ve rehberlere daha iyi uyulması, büyük olasılıkla son yıllarda PE'nin prognozu üzerinde önemli bir olumlu etki yapmıştır. Bununla birlikte, modern çağda (subsegmental PE ve hatta PE olmayan vakalar) PE'nin aşırı teşhisine yönelik bir eğilim de vardır ve bu toplam PE sayısını şişirerek ölüm oranlarında yanlış bir düşüşe yol açabilir.

2. TANI

Venöz tromboembolik hastalık farkındalığının artması ve başta bilgisayarlı tomografi (BT) pulmoner anjiyografisi (BTPA) olmak üzere, invaziv olmayan görüntüleme testlerinin sürekli artan

kullanılabilirliği, klinisyenler için PE tanısına yönelik geçmişte olduğundan daha fazla klinik şüphe ve tanısal çalışma yapılması yönünde bir eğilim yaratmıştır. Klinik olasılığın tahmini için Geneva ve Wells skorlarının basitleştirilmiş hali klinik pratikte kullanılır. Tanısal testlerin gereksiz

kullanımını önlemek için Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri geliştirilmiştir. D-dimer'in şüpheli PE'de özgüllüğü, 80 yaşından büyük hastalarda yaşla birlikte yaklaşık %10'a kadar kararlı bir şekilde azalır. Yeni rehberde yaşa göre ayarlanmış bir D-dimer "cut-off" değerinin kullanılması veya klinik olasılığa uyarlanmış bir D-dimer testinin

Tablo 1. ESC 2019 kılavuzunda yeni/revize kavramlar.

2019'da yeni/revize kavramlar
Tanı
Yaş veya klinik olasılık için ayarlanan D-dimer cut-off değerleri sabit cut-off değerlere alternatif olarak kullanılabilir.
BT anjiyografi ve akciğer taraması kullanılırken güncel radyasyon dozları hakkında bilgi verilir
Risk Değerlendirmesi
Hemodinamik instabilite ve yüksek riskli PE'nin net bir tanımı sağlandı.
Komorbidite/ağırlaştırıcı koşullar ve genel ölüm yerine PE şiddetinin ve erken PE ile ilişkili riskin değerlendirilmesi tavsiye edilir.
Klinik risk skorlamasına göre "düşük riskli" hastalarda RV işlev bozukluğunun olabileceğine dair net bir uyarı vardır ve bu erken taburculukları etkiler.
Akut fazda tedavi
Yüksek riskli PE için hemodinamik ve solunum desteği ile ilgili bölüm gözden geçirildi.
Yüksek riskli PE için özel bir yönetim algoritması önerilmiştir
YOAK'lar uygun hastalarda antikoagülasyon için ilk seçenek olarak önerilmektedir; VKA, YOAK'a alternatiftir.
Risk ayarlı yönetim algoritması, klinik PE şiddetini, ağırlaştırıcı koşulları/komorbidesini ve sağ ventrikül (RV) fonksiyon bozukluğunun varlığını göz önünde bulundurarak revize edildi.
İlk 3 aydan sonra Kronik Tedavi
VTE rekürrensi için risk faktörleri yüksek, orta ve düşük rekürrens risk faktörlerine göre sınıflandırıldı
Uzatılmış antikoagülasyon için PE endeksi için küçük bir geçici veya geri dönüşümlü risk faktörü varlığını, herhangi bir kalıcı risk faktörü veya tanımlanabilir bir risk faktörü yokluğunu içeren potansiyel endikasyonlar tartışılmıştır.
Rehberlerin desteklediği "Provoke" ve "Unprovoke" terimleri potansiyel olarak yanıltıcı ve antikoagülasyonun süresiyle ilgili karar vermede yardımcı olmadığından artık kullanılmıyor.
VTE rekürrens skorları, antikoagülasyon tedavisi alan hastalar için kanama skorlarına paralel olarak sunuldu ve tartışıldı.
Tedavinin ilk 6 ayından sonra uzatılmış antikoagülasyon için daha düşük bir apixaban veya rivaroksaban dozu düşünülmelidir.
Kanserde PE
Edoxaban veya rivaroksaban, NOAC'larla artan kanama riski nedeniyle gastrointestinal kanserli hastalar dışında dikkatle DMAH'a alternatif olarak düşünülmelidir.
Gebelikte PE
Gebelikte şüpheli PE için özel bir tanı algoritması önerilmiştir.
Gebelikte PE tanısında kullanılan prosedürlerle ilgili radyasyon maruziyeti hakkında güncel bilgiler verilmektedir
Uzun süreli sekeller
Hastaneden topluma dönüşü en uygun şekilde sağlamak için PE sonrası entegre bir hasta bakımı modeli önerilmiştir.
Hasta bakımı konusundaki öneriler, sadece KTEPH'ye değil, tüm PE sonrası belirtiler ve fonksiyonel sınırlama spektrumuna genişletilmiştir.
Akut PE sonrası hastanın takibi için yeni bir kapsamlı algoritma önerilmiştir.

Tablo 2. ESC 2019 kılavuzunda önerilerde yapılan değişiklikler.

Önerilerde Yapılan Değişiklikler 2014–2019		
Öneriler	2014	2019
Hemodinamik olarak kötüleşen hastalar için kurtarma trombolitik tedavisi önerilmektedir.	IIa	I
Cerrahi embolektomi veya katetere yönelik tedavi, hemodinamik olarak kötüleşen hastalarda kurtarma trombolitik tedavisine alternatif olarak düşünülmelidir.	IIb	IIa
D-dimer ölçümü ve klinik öngörü kuralları, hamilelik veya doğum sonrası dönemde PE'yi ekarte etmek için düşünülmelidir.	IIb	IIa
KTEPH için artmış risk altındaki asemptomatik PE hastalarında için ileri değerlendirme düşünülebilir.	III	IIb

kullanılması, sabit cut-off seviyesine bir alternatif olarak önerilmiştir (> 50 yaş hastalarda yaş x10 µg/L) (Kanıt 2A). Klinik olasılığı yüksek olan hastalarda D-dimer dışlama kriteri olarak kullanılmamalıdır (Kanıt 3A).

Akciğer grafisi normal olanlarda sadece perfüzyon taraması yeterlidir, bu durumda herhangi bir perfüzyon kusuru bir uyumsuzluk olarak kabul edilir. Yıllarca altın standart kabul edilen Pulmoner anjiyografinin yerini daha az invaziv olan BTPA (benzer tanısal doğruluk sağladığı için)ya bırakmıştır.

Planar akciğer taraması sonuçları sıklıkla Pulmoner Emboli Teşhisi Konusunda Prospektif Araştırma (PIO-PED) çalışmasında belirlenen kriterlere göre sınıflandırılır. Bu kriterler tartışma konusu olup, revize edilmiştir. Klinisyenler ile iletişimi kolaylaştırmak için üç aşamalı bir sınıflandırma tercih edilir; normal tarama (PE dışlanır), yüksek olasılık tarama (çoğu hastada PE için tanısal olarak kabul edilir) ve nondiagnostik tarama. PIOPED II çalışmasından yapılan bir analiz, yüksek olasılıklı bir V/Q taramasının PE'yi doğrulayabileceğini öne sürse de, diğer kaynaklar yüksek olasılıklı bir akciğer taramasının pozitif prediktif değerinin, düşük klinik olasılığı olan hastalarda PE'yi doğrulamak için yeterli olmadığını ortaya koymaktadır.

PE tanısında PIOPED II çalışmasında (esas olarak dört dedektörlü) BTPA için %83 duyarlılık ve %96 özgüllük gözlemlendi. Düşük-orta klinik olasılıklı hastalarda veya PE olası olmayan hastalarda normal BTPA başka teste gerek kalmadan, PE'yi dışlar (Kanıt 1A). Yüksek klinik olasılıkta veya PE olası durumda BTPA normal ise, PE'yi dışlamak düşünülebilir. (Kanıt 2A). Bu nedenle, klinisyenler klinik değerlendirme ile BTPA sonucu arasında bir uyumsuzluk olması durumunda daha ileri testleri düşünmelidir.

Klinik şüpheli hastada doppler ultrasonografide proksimal venlerde trombus gösteriyorsa VTE (ve PE) kabul edilir (Kanıt 1A). Şayet distal venlerde trombus gösteriyorsa PE tanısı için ek testlere ihtiyaç vardır (Kanıt 2A).

Hipotansiyon veya şok tablosundaki hastalara yaklaşım bir önceki kılavuzdakinden farklı olarak ilk transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya BTPA önerilmektedir (Kanıt 1C). Eğer pulmoner BT anjiyografi olanak dışı ise yüksek-riskli PE tedavi uygulanması önerilir. Kiloya göre ayarlanmış bir bolus enjeksiyon dahil olmak üzere UFH ile IV antikoagülasyon, yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda gecikmeden başlatılır (Kanıt 1C).

Hemodinamisi bozulmamış PE şüphesi yüksek-orta olan hastada tanısal çalışma devam ederken gecikmeden antikoagülasyonun başlatılması önerilir (Kanıt 1C).

3. PE ŞİDDETİ-SINIFLAMASI-MORTALİTE RİSKİ

4. AKUT FAZDA TEDAVİ

Orta-yüksek klinik olasılık olan hastalarda testler sonuçlanmadan DMAH, fondaparinux veya unfraksiyone heparin (UFH) ile tedaviye başlanmalıdır. DMAH ve fondaparinux başlangıç tedavi için daha az majör kanamayı artırması ve heparin indükleyici trombositopeni yapması nedeniyle UFH'e üstündür. UFH kreatin klirensi (CrCl) ≤ 30 mL/dakika olan hastalarda ve ağır obez olan hastalarda önerilir. YOAK'lar uygun hastalarda antikoagülasyon için ilk seçenek olarak önerilmektedir; vitamin K antagonisti (VKA), YOAK'a alternatiftir. Dabigatran, rivaroxaban, and apixaban CrCl 30-60 mL/dakika olanlarda doz ayarlamasına gerek olmadan verilebilir. Edoksaban bu hastalarda 30 mg verilmelidir.

Reperfüzyon tedavisi: Pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistansta UFH ne göre çok daha hızlı düzelme sağlar. İlk 48 saatte en yüksek etkiyi gösterir ama 6-14 güne kadar etkilidir. Meta-analizde %9.9 ciddi kanama yaptığı ve %1.7 intrakranial kanama yaptığı gösterilmiştir. Yüksek riskli PE hastalarında Kanıt 1B olarak önerilmektedir. Yüksek risk hastalarda

Tablo 3. ESC 2019 kılavuzunda yeni ana tavsiyeler.	
2019 Ana Yeni Tavsiyeler	
Tanı	
Yaşa göre ayarlanmış bir D-dimer cut-off değerinin kullanılması veya klinik olasılığa uyarlanmış bir D-dimer testinin kullanılması, sabit cut-off seviyesine bir alternatif olarak düşünülmelidir.	IIa
PE'yi onaylamak için pozitif bir proksimal kompresyon ultrasonografisi kullanılıyorsa, risk değerlendirmesinin tedavi yönetimine yol gösterici olduğu düşünülmelidir.	IIa
PE tanısı için V/Q SPECT düşünülebilir.	IIb
Risk Değerlendirmesi	
Sağ ventrikülün görüntüleme veya laboratuvar biyobelirteçleri ile değerlendirilmesi, düşük PESI veya sPESI'nin varlığında bile göz önünde bulundurulmalıdır.	IIa
Klinik, görüntüleme ve laboratuvar prognostik faktörlerini birleştiren geçerli skorlamalar, PE şiddetini derecelendirmek için düşünülebilir.	IIb
Akut fazda tedavi	
YOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban veya rivaroksaban) için uygun olan PE'li bir hastada oral antikoagülasyon başlatıldığında, antikoagülan tedavi için önerilen tedavi şekli YOAK'dır.	I
Her hastanede mevcut olan kaynak ve uzmanlığa bağlı olarak yüksek riskli ve seçilmiş orta risk PE vakalarının yönetimi için multidisipliner ekiplerin kurulması düşünülmelidir.	IIa
ECMO, cerrahi embolektomi veya katetere yönelik tedavi ile kombinasyon halinde, refrakter dolaşım kollapsı veya kardiyak arrestte düşünülebilir.	IIb
Kronik tedavi ve nüksün önlenmesi	
Antifosfolipid antikor sendromlu hastalarda warfarin ile süresiz tedavi önerilmektedir.	I
İndeks PE olayı için tanımlanabilir bir risk faktörü olmayan hastalar için uzatılmış antikoagülasyon düşünülmelidir.	IIa
Antifosfolipid antikor sendromu dışında kalıcı risk faktörü olan hastalarda uzatılmış antikoagülasyon düşünülmelidir.	IIa
İndeks PE olayı için minör bir geçici/geri dönüşlü risk faktörü olan hastalarda genişletilmiş antikoagülasyon düşünülmelidir.	IIa
İlk 6 aydan sonra apixaban veya rivaroksaban dozunun azaltılması düşünülmelidir.	IIa
Kanserde PE	
Edoxaban veya rivaroxaban, gastrointestinal kanserli hastalar hariç, düşük molekül ağırlıklı heparine (DMAH) alternatif olarak düşünülmelidir.	IIa
Gebelikte PE	
Hamile veya postpartum kadınlarda, açıklanamayan hemodinamik instabilite veya solunum bozukluğu ve dissemine intravasküler koagülasyon varlığında amniyotik sıvı embolisi düşünülmelidir.	IIa
Yüksek riskli PE'si olan hamile kadınlar için tromboliz veya cerrahi embolektomi düşünülmelidir.	IIa
YOAK'lar gebelik veya emzirme döneminde tavsiye edilmez.	III
PE sonrası bakım ve uzun süreli sekeller	
Akut PE'den 3-6 ay sonra rutin klinik değerlendirme önerilmektedir.	I
Hastaneden ambulatuar tedaviye optimal geçişi sağlamak için akut PE'den sonra entegre bir bakım modeli önerilir.	I
Akut PE'den 3 ay sonra V/Q taramasında uyumsuz perfüzyon defekti(mismatch) olan semptomatik hastaların ekokardiyografi, natriüretik peptid ve/veya kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçlarını dikkate alarak pulmoner hipertansiyon/KTEPH uzman merkezine yönlendirilmesi önerilir.	I

Tablo 4. Pulmoner emboli şiddetinin sınıflandırılması ve erken (hastanede ya da 30 günlük) ölüm riski.

Erken Mortalite Riski		Risk Göstergeleri			
		Hemodinamik instabilite	PE şiddeti ve / veya komorbiditenin klinik parametreleri:	TEE'de veya BTPA'da RV disfonksiyon bulguları	Artmış Kardiyak Troponin seviyesi
Yüksek		+	(+) ^d	+	(+)
Orta	Orta-Yüksek	-	+ ^e	+	+
	Orta-Düşük	-	+ ^e	Biri(veya hiçbiri) pozitif	
Düşük		-	-	-	Değerlendirme isteğe bağı, değerlendirilirse negatif

- a Aşağıdaki klinik sunumlardan biri : kardiyak arrest, obstrüktif şok (sistolik TA < 90 mmHg veya uç organ hipoperfüzyonuyla birlikte yeterli bir dolun durumuna rağmen TA ≥ 90 mmHg elde etmek için vazopressör ihtiyacı) veya kalıcı hipotansiyon (yeni başlayan aritmi, hipovolemi veya sepsisten kaynaklanmayan, 15 dakikadan uzun süreli, sistolik TA <90 mmHg olması veya sistolik TA ≥ 40 mmHg'dan fazla düşüş).
- b Akut PE'li hastalarda prognostik olarak ilişkili görüntüleme (TTE veya CTPA) bulguları ve buna bağlı cut-off seviyeleri.
- c NT-proBNP ≥ 600 ng/L, H-FABP ≥ 6 ng/mL veya copeptin ≥ 24 pmol/L gibi ileri laboratuvar biyobelirteçlerinin yükseltilmesi ek prognostik bilgi sağlayabilir. Bu belirteçler kohort çalışmalarında onaylanmıştır, ancak randomize kontrollü çalışmalarda tedavi kararlarını yönlendirmek için henüz kullanılmamıştır.
- d Hemodinamik instabilite ile birlikte BTPA'da PE doğrulanması ve/veya TTE'de RV işlev bozukluğu kanıtı, bir hastayı yüksek riskli PE kategorisine sınıflandırmak için yeterlidir. Bu durumlarda, ne PESI'nin hesaplanması ne de troponinlerin veya diğer kardiyak biyobelirteçlerin ölçümü gerekli değildir. PESI ≤ 2 ise düşük riskli PE'nin belirtecidir.

sistemik trombolitik tedavi kontrendike olduğu veya başarısız olduğu durumlarda cerrahi trombektomi önerilmektedir (Kanıt 1C). Yüksek risk hastalarda sistemik trombolitik tedavi kontrendike olduğu veya başarısız olduğu durumlarda perkütan kateter aracılıklı tedavi kullanılabilir (Kanıt 2aC).

4.1. Düşük Riskli Hastalarda Yönetim

PE'ye bağlı erken ölüm veya ciddi komplikasyon riski düşükse, ciddi komorbidite ve agreve edecek bir durum yoksa, uygun ve ayaktan antikoagüle edilebilecek hastaysa, hastanın (beklenen) uyumunu, sağlık sistemi ve sosyal altyapının sunduğu olanakları göz önünde bulundurarak ayaktan tedavi verilebilir. Hestia kriterleri, PE şiddeti, komorbidite ve evde tedavinin fizibilite yönlerini bütünleştirir. Onbir tane sorudan ≥ 1 evet ise erken taburculuk önerilmez. Hestia kriterleri ile karşılaştırıldığında, PESI daha standart hale getirilmiştir, ancak daha az kapsamlıdır. Ayrıca, PESI, kanserli hastaları düşük riskli kategoride tutmaması ile Hestia kriterlerinden ayrılır. Şu anda mevcut olan kanıtlar hem Hestia kriterlerinin hem de PESI veya sPESI'nin düşük PE ile ilişkili risk altında olan ve ciddi komorbiditesi bulunmayan hastaları güvenilir bir şekilde tanımlayabildiğini göstermektedir. Tanısal çalışma devam ederken, PE'nin orta-yüksek klinik olasılığı olan hastalarda gecikmeden antikoagülasyon başlatılması önerilir (Kanıt 1C). Parenteral başlanıyorsa, DMAH veya fondaparinux

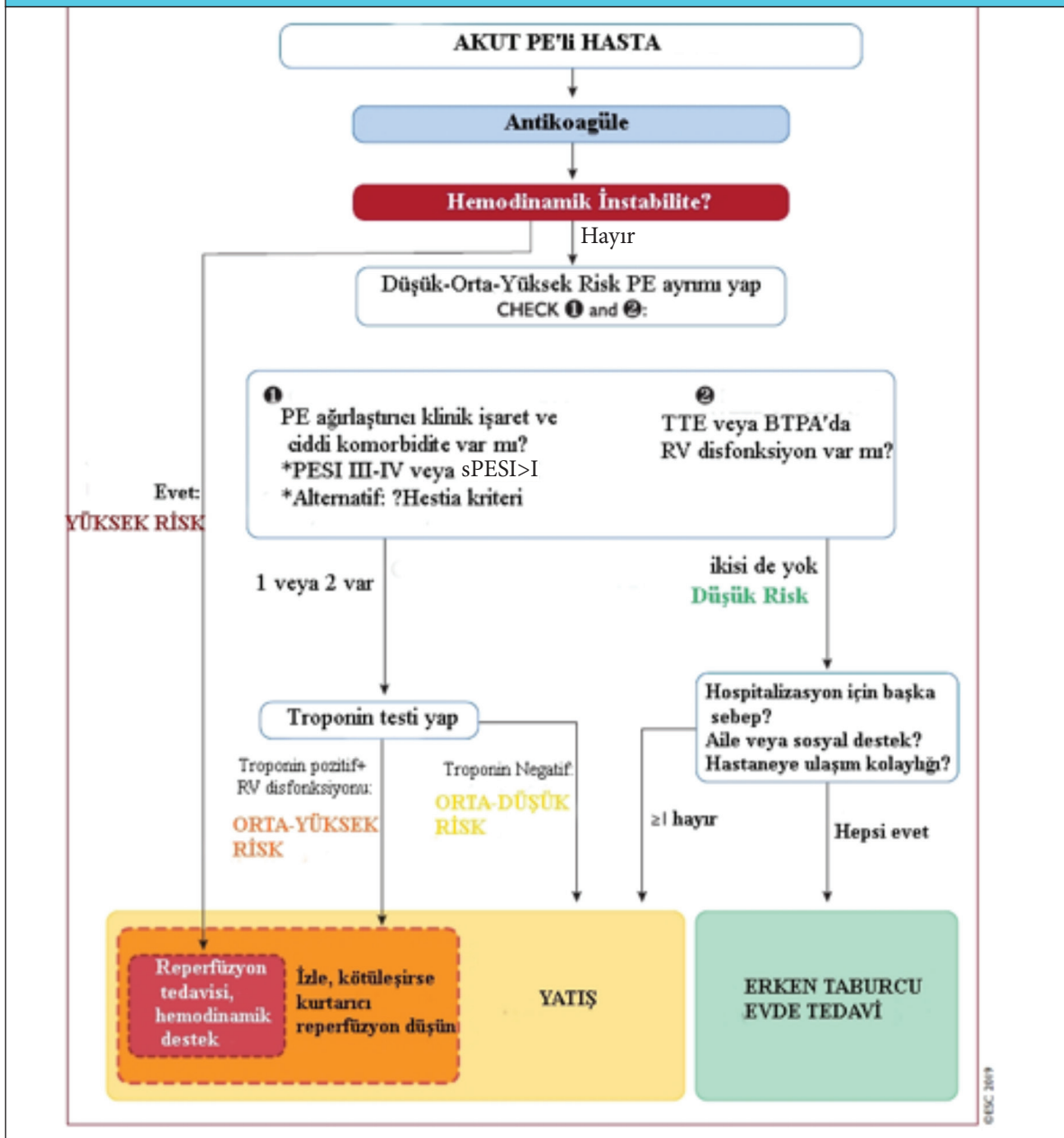
(UFH'e üstün) önerilir (Kanıt 1A). Yeni oral anti-koagülanlar için uygun PE'li kişilerde, YOAK'lar VKA'ya üstündür (Kanıt 1A). VKA ile hastalar tedavi edildiğinde INR 2,5 (2-3 arasında) olana kadar parenteral antikoagülasyon önerilir (Kanıt 1A). Yeni oral antikoagülanlar ciddi renal yetmezlik, gebelik, antifosfolipit sendromlu hastalarda önerilmez (Kanıt 3C).

Hemodinamisi kötüye giden antikoagüle edilmiş düşük-orta riskli PE hastalarında kurtarıcı trombolitik tedavi düşünülebilir (Kanıt 1B). Cerrahi embolektomi veya perkütan kateter tedavisi, kurtarıcı trombolitik tedaviye alternatif düşünülebilir (Kanıt 2aC). Bu hastalarda primer olarak sistemik trombolitik kullanımı kanıt 3B düzeyinde yeni rehberde önerilmemektedir.

4.2. Yüksek Riskli Hastalarda Yönetim

Yeni rehberde göre yüksek riskli hastalarda akut fazda tedavi olarak, ağırlık ayarlı bolus UFH enjeksiyonu ile antikoagülasyonun gecikmeden başlanması önerilir. Yüksek riskli PE hastaları için trombolitik tedavi öneri-kanıt düzeyi ise 1B'dir. Trombolitik tedavinin kontrendike veya başarısız olduğu yüksek riskli PE hastalarında perkütan katetere yönelik tedavi düşünülmelidir. Gerekirse norepinefrin ve/veya dobutamin

Tablo 5. Akut PE hastasında risk ve yönetim algoritması.



infuzyonu başlanabilir. Yeni rehberde ekstra-korporal membran oksijenasyonu (ECMO) gündeme gelmiştir. Cerrahi embolektomi veya katetere yönelik tedavi ile birlikte, PE ile refrakter dolaşım kollapsı veya kardiyak arrest olan hastalarda ECMO önerilmiştir (2b).

4.3. Kronik Tedavi ve Rekürrensten Koruma

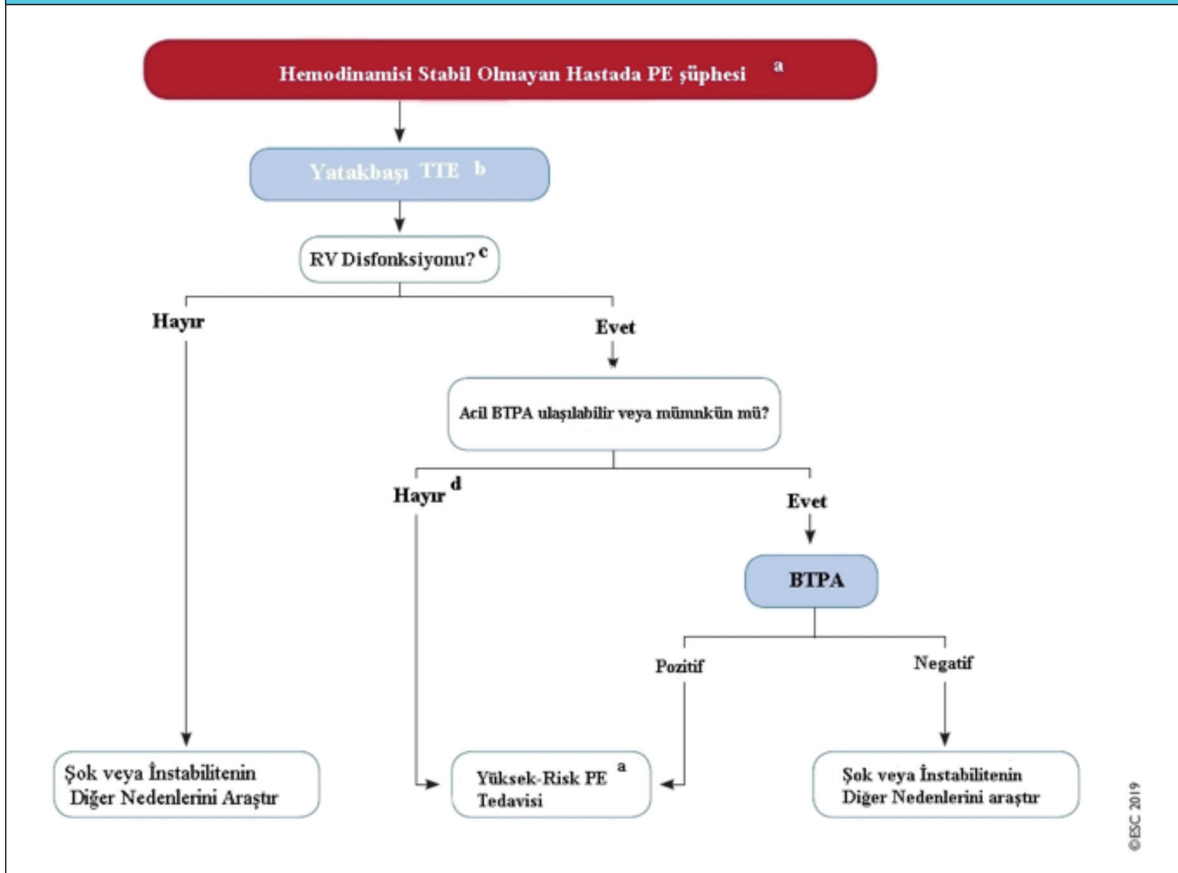
Sekonder VTE önlenmesine odaklanan son 15 yıldaki randomize antikoagülasyon çalışmaları, antikoagülan tedavinin kesilmesinden sonra hastaları VTE nüks riskine göre farklı gruplara ayırmıştır. Bu gruplar;

i. En sık majör geçici (travma veya büyük cerrahi) veya reversibl bir risk faktörü olan hastalar akut (indeks) ataktan sorumlu tutulan hastalar,

ii. İndeks bölümünün kısmen zayıf (küçük) geçici veya geri dönüşlü bir risk faktörü varlığında açıklanabileceği veya tromboz için non-malign bir risk faktörü devam eden hastalar,

iii. İndeks bölümünün tanımlanabilir herhangi bir risk faktörü olmadığında meydana geldiği hastalar (mevcut kılavuz "provoked" ve "idiyopatik" VTE tanımından kaçınılmıştır),

Tablo 6. Hemodinamik İnstabil olan yüksek-risk pulmoner embolili hastalarda tanı algoritması.



a Hemodinamik instabilite ve yüksek risk emboli tanımı için yukarı bakınız.

b Yardımcı yatakbaşı görüntüleme testleri pulmoner arterde ve ana dallardaki trombüsü saptayabilen Transözefageal Eko ve DVT ve dolayısıyla VTE'yi destekleyen bilateral kompresyon US'yi içerir.

c Şüpheli yüksek riskli PE'nin acil durumunda, RV disfonksiyonunun ekokardiyografik bulguları, temel olarak > 1.0 olan RV/LV çap oranını ifade eder.

d Hastanın durumunun o kadar kritik olduğu vakaları içerir ki, sadece yatak başı tanı testlerine izin verir. Bu gibi durumlarda, RV'nin disfonksiyonu ekokardiyografik bulguları yüksek riskli PE olduğunu onaylar ve acil reperfüzyon tedavisi önerilir.

iv. Bir veya daha fazla önceki VTE atağı olan hastalar ve antifosfolipid antikor sendromu gibi önemli bir kalıcı trombotik durumu olan hastalar,

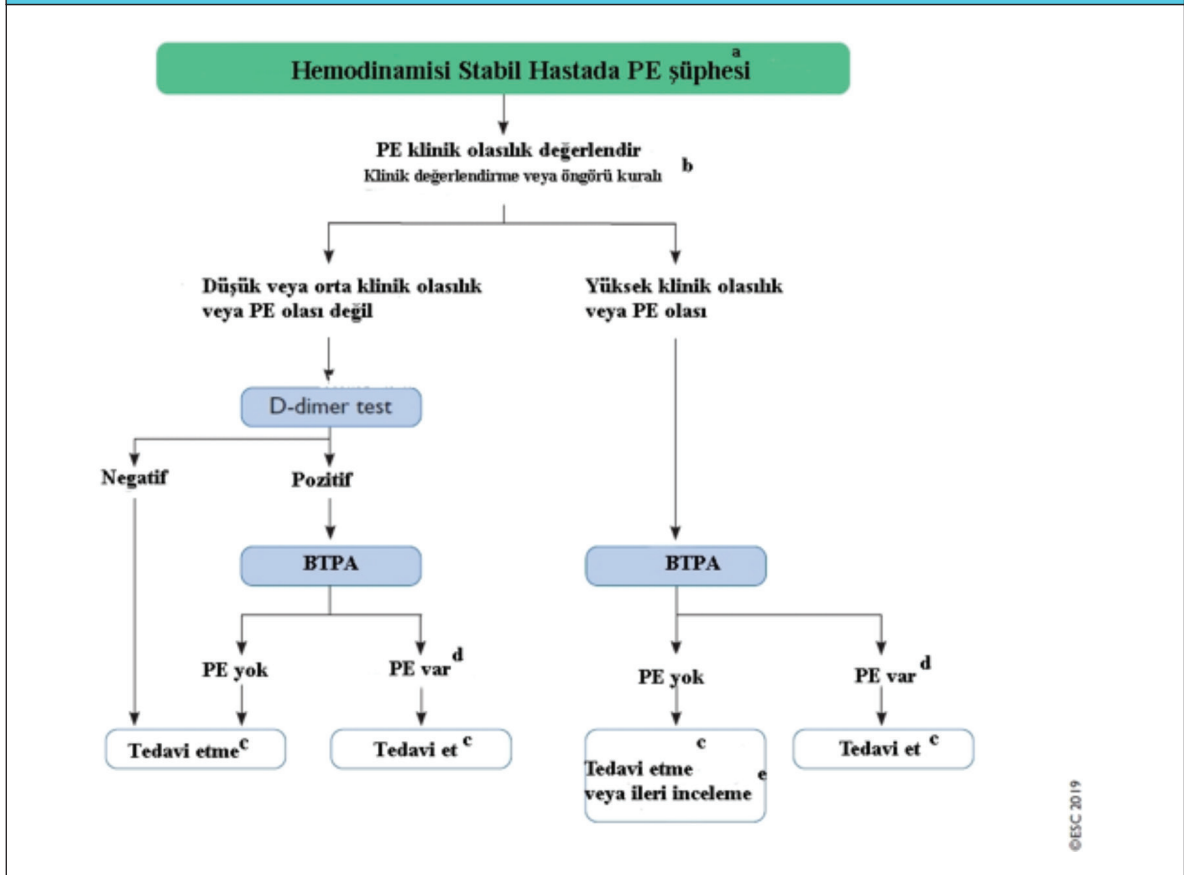
v. Aktif kanseri olan hastalar.

Genel olarak, önemli bir geçici veya geri dönüşlü risk faktörü yokken, akut PE sonrası VTE nüks riskinin değerlendirilmesi karmaşık bir konudur. Bazı kalıtsal trombofil biçimlerinin taşıyıcıları olan hastalar, özellikle de antitrombin, protein C veya protein S eksikliği doğrulanmış olanlar, homozigot faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A mutasyonu olan hastalar, genellikle ilk PE epizodundan sonra uzun süreli antikoagulan tedavisi için adaydır. Heterozigot faktör V Leiden veya protrombin 20210A mutasyon taşıyıcıları için genişletilmiş antikoagulan tedavisinin klinik yararına dair yeterli kanıt yoktur. Bu dönemde YOAK

kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Çalışmalar ilk 3-12 aylık tedavide YOAK'ların VKA'ne göre majör kanamayı yaklaşık %40 azalttığını göstermiştir. Mevcut kanıtlara dayanarak, kanama için risk faktörleri; > 75 yaş hastalar, anemisi olan veya önceden (düzeltilbilir veya tedavi edilebilir nedenle) kanama öyküsü olanlar, aktif kanser, geçirilmiş iskemik veya hemorajik stroke, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği, eşlik eden antiplatelet tedavi veya NSAİ kullanımı (mümkünse kaçınınız), başka ciddi akut veya kronik hastalık, zayıf antikoagülasyon kontrolü olanlar.

Majör geçici/geri dönüşümlü risk faktörüne sekonder olan ilk PE/VTE'li hastalar için, üç ay sonra terapötik oral antikoagülasyonun kesilmesi önerilir (Kanıt 1B). Uzun süreli antikoag

Tablo 7. Hemodinamik stabil hastalarda tanı algoritması.



a Akut PE şüphesi olan hamile kadınlar için önerilen tanı stratejisi daha önce ele alınmıştır.

b Klinik olasılık değerlendirmesi için iki alternatif sınıflandırma programı kullanılabilir, yani üç seviyeli bir şema (düşük, orta veya yüksek olarak tanımlanan klinik olasılık) veya iki aşamalı bir şema (PE olası veya PE olası değil). Orta derecede duyarlı bir test kullanıldığında D-dimer ölçümü düşük klinik olasılık veya PE-olası bir sınıflamaya sahip hastalarla sınırlandırılmalıdır. Yüksek duyarlılık ve yüksek prediktif değer nedeniyle PE'nin orta klinik olasılığı olan hastalarda da yüksek hassasiyetli testler kullanılabilir. Plazma D-dimer ölçümünün hastanede yatan hastalarda meydana gelen şüpheli PE'de sınırlı kullanım olduğunu unutmayın.

c PE için antikoagülasyon tedaviye dayanır.

d BTPA, segmental veya daha fazla proksimal düzeyde PE gösteriyorsa PE tanısı olarak kabul edilir.

e Klinik olasılığı yüksek olan hastalarda negatif bir BTPA olması durumunda, PE'ye özel tedaviyi kesmeden önce daha ileri görüntüleme testleriyle inceleme yapılabilir.

gölasyon, majör geçici veya geri dönüşümlü risk faktörü ile ilişkili olmayan tekrarlayan VTE (yani, en az bir önceki PE veya DVT ile) hastalarda önerilir (Kanıt 1B). Antifosfolipid antikor sendromu olan hastalarda uzun süreli VKA ile oral antikoagulan tedavisi önerilmektedir (Kanıt 1B). Bu hastalarda YOAK'lar önerilmez. Tanımlanabilir bir risk faktörü olmayan birinci PE atağı olan hastalarda uzun süreli genişletilmiş oral antikoagülasyon düşünülmelidir (Kanıt 2aA). Antifosfolipid antikor sendromundan başka kalıcı bir risk faktörü ile ilişkili ilk PE atağı olan hastalarda uzun süreli uzatılmış oral antikoagülasyon düşünülmelidir (Kanıt2aC). Küçük bir geçici ya da geri dönüşümlü risk

faktörü ile ilişkili birinci PE atağı olan hastalarda uzun süreli uzatılmış oral antikoagülasyon düşünülmelidir (Kanıt2aC). Kanser olmayan bir hastada PE'den sonra genişletilmiş oral antikoagülasyona karar verilirse, altı aylık terapötik antikoagülasyondan sonra YOAK'lardan apixaban (2.5 mg BİD) veya rivaroksaban (10 mg o.d.) dozunun azaltılması düşünülmelidir (Kanıt 2aA). Herhangi bir oral antikoagülanı tolere edemeyen veya kullanmayı reddeden hastalarda, aspirin veya sulodexide, genişletilmiş VTE profilaksisi için düşünülebilir (Kanıt 2bB). Uzatılmış antikoagülasyon alan hastalarda, ilaç toleransları, hepatik ve böbrek fonksiyonları ve kanama risklerinin düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmesi önerilir (Kanıt 1C).

5. ÖZEL DURUMLAR

5.1. Kanserli Hastalarda PE Yönetimi

Mevcut kanıtlara dayanarak yeni rehberde akut PE ve kanserli hastalarda, özellikle gastrointestinal kanserli hastalarda, DMAH'ı \geq 3-6 ay boyunca sürdürmeye teşvik edilmesi önerilir. Bu aynı zamanda alım veya emilim problemleri nedeniyle oral tedavinin uygun olmadığı hastalar ve ciddi böbrek yetmezliği olanlar için de geçerlidir. DMAH ve edoxaban veya rivaroxaban arasındaki seçim, hekimin takdirine ve hastanın tercihine bırakılmıştır. Edoxaban, gastrointestinal kanseri olmayan hastalarda kilo ayarlı subkütan DMAH'ye alternatif olarak düşünülmelidir. Nüks riski yüksek olduğu için kanserli hastalar, VTE'nin ilk bölümünden sonra uzun süreli antikoagülasyon almalıdır. Mevcut kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, kanser tedavi edildikten sonra nüks riskinin azaldığı ve antikoagülasyonun durdurulabileceği düşünülebilir.

Tedavi edilmiş kanserin tanımı her zaman net değildir. İlk üç-altı aylık tedavi sonrasında uzatılmış antikoagülasyon, DMAH'nin devamı veya oral antikoagülana geçişi içerebilir. Kesin kanıtların bulunmaması durumunda, DMAH ile devam etme ya da VKA ya da YO-

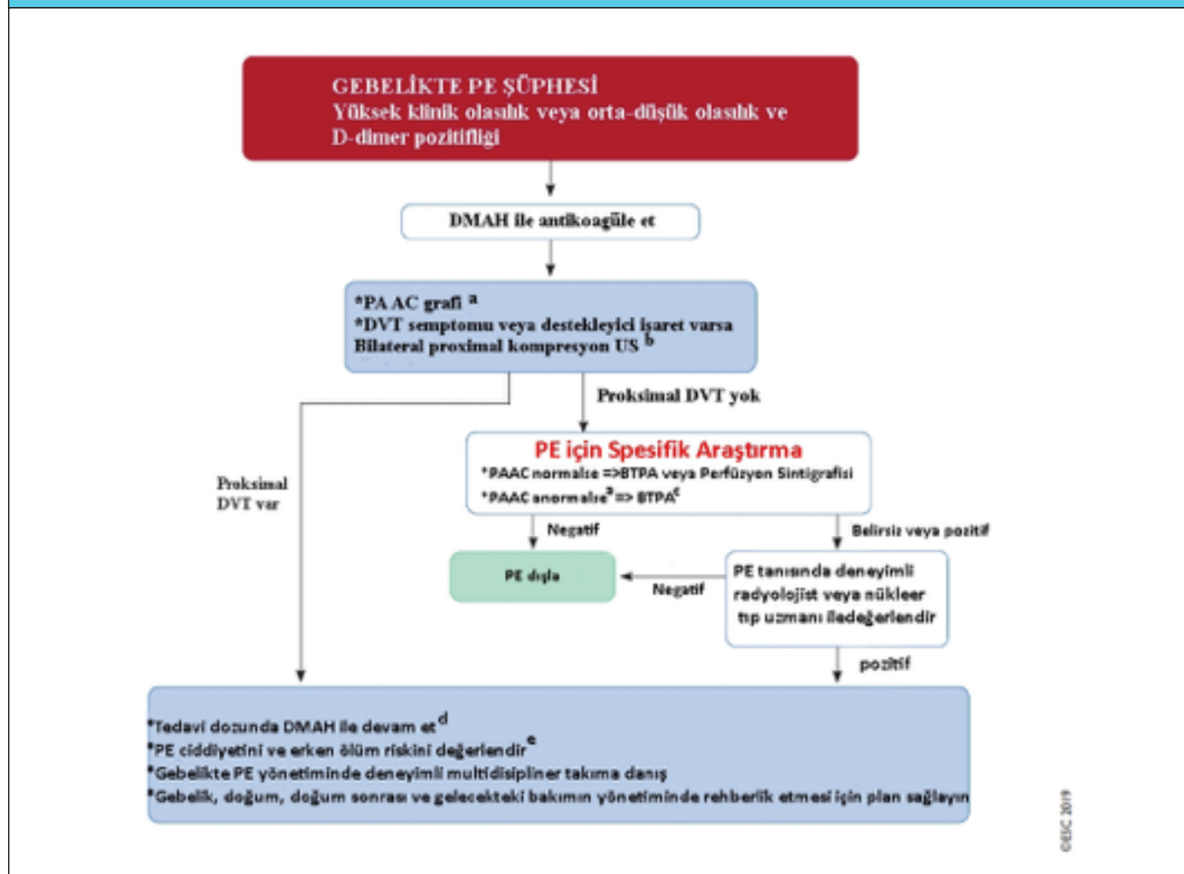
AK'a geçme kararı, antikanser tedavisinin başarısı, VTE'nin nüks etme riskinin ön görülebildiği durumda, kanama riski ve hastanın tercihi göz önüne alındığında verilmelidir.

5.2. Gebelerde PE Yönetimi

VTE riski hamile kadınlarda benzer yaşta hamile olmayan kadınlara göre daha yüksektir. Hamilelikte artar, doğum sonrası dönemde zirveye ulaşır. Gebelik sırasındaki PE tanısı, belirtiler sıklıkla normal hamilelik belirtileriyle çakıştığı için zor olabilir. D-dimer düzeyleri hamilelik sırasında sürekli artar ve üçüncü trimesterde hamile kadınların neredeyse dörtte birinde VTE "ekarte etme" eşliğinin üzerindedir.

Perfüzyon sintigrafisi veya BTPA (düşük radyasyon doz protokolü ile) hamile kadınlarda şüpheli PE'yi ekarte etmek için düşünülmelidir; Göğüs röntgeni anormal ise, BTPA ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Manyetik rezonans için, gadolinyum kontrastının fetüs üzerindeki uzun vadeli etkileri bilinmemektedir. Yetersiz görüntüleme ve neticelenmeyen tarama sonuçlarının yüksek oranı nedeniyle gebe PE şüphelilerde

Tablo 8. Gebelikte ve doğum sonrası altı haftaya kadar şüpheli pulmoner emboli teşhisi ve yönetimi.



başlangıçta önerilmemektedir. Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, fetusu daha yüksek radyasyona maruz bırakır (2.2-3.7 mSv).

Gebelikte PE'de DMAH tercih edilmelidir. VKA ve YOAK'ların aksine plasentayı geçmez, fetal hemoraji ve teratojenik etkisi yoktur. Her ne kadar minör transplasental geçiş bildirilip yeterli veri mevcut değilse de eğer bir allerji veya advers reaksiyon gelişirse fondaparinux tercih edilebilir. Tedavi alan gebede regional anestezi öncesinde 24 saatten önce tedavi kesilmelidir. Yüksek riskli durumlarda, örneğin yakın zamanda PE'li hastalarda, DMAH'nin doğumdan > 36 saate önce UFH dönüştürülmesi önerilir. Antikoagulan tedavi doğumdan sonra > 6 hafta ve en az üç ay tedavi süresinde uygulanmalıdır. Emziren annelere DMAH ve warfarin verilebilir; YOAK kullanımı tavsiye edilmez.

Gebelerde yüksek- risk veya hayatı tehdit eden PE nadirdir. Bu durumlarda trombolizis ve em-

bolektomi önerilir (IIa öneri). Ancak hayatı tehdit eden durum dışında trombolitik tedavi peri-partum kullanılmamalıdır. Tipik olarak, UFH, yüksek riskli PE'nin akut tedavisinde kullanılır. Vena kava filtrelerinin endikasyonları gebe olmayan hastalara benzerdir.

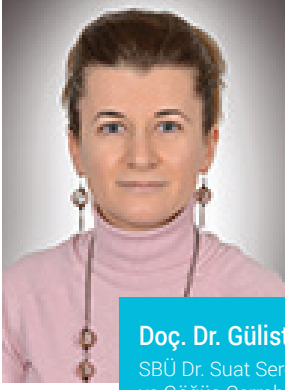
6. AKUT PE SONRASI TAKİP

Akut PE olayından üç-altı ay sonra hastaların rutin klinik değerlendirmeleri önerilir. Hastaneden toplum bakımına en uygun şekilde geçişi sağlamak için PE sonrası entegre bir hasta bakımı modeli önerilir. Üç aylık tedavi sonrasında akut PE'li hastalar semptomatikse ve V/Q defektleri uyumsuzluğu mevcutsa, TTE, natriüretik peptid düzeyleri ve/veya kardiyopulmoner egzersiz testleri sonuçları dikkate alındıktan sonra PH/KTEPH(kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) merkezine yönlendirilmelidir. PE sonrası persistan veya yeni başlangıçlı dispne/egzersiz sınırlaması olan hastalarda ileri tanısal değerlendirme göz önünde bulundurulmalıdır. KTEPH için risk faktörleri olan asemptomatik hastalarda ileri tanısal değerlendirme düşünülebilir.

KAYNAK

1. Konstantinides SM, Meyer G, Becattini C et al (2019) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>





Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ

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

GOLD 2019 ve GOLD 2020 Raporlarında Neler Değişti?

Yıllardır KOAH hastaları basit spirometrik sınıflandırma ile değerlendirilirken 2011 GOLD Güncellemesi'nde hastaların semptomları, alevlenme riskleri ve hava akımı kısıtlılıkları baz alınarak kombine değerlendirilen "ABCD" gruplandırması önerildi. Ancak bu "ABCD" değerlendirmesinin mortaliteyi öngörme ve diğer önemli sağlık sonuçları için spirometrik sınıflamadan daha iyi olmadığı görüldü. Bunun üzerine GOLD 2017 Raporunda "ABCD" gruplarından spirometrik sınıflandırma çıkartıldı ve sadece semptom ve alevlenme riski baz alınarak değerlendirilen "ABCD" gruplandırması tavsiye edildi. Spirometrik değerlendirmeyi hastaların tanısı, prognozu ve non-farmakolojik tedavileri için önerdi. Bazı yanlış yorumlamalar olması üzerine GOLD Komitesi 2019 Raporunda 'ABCD' değerlendirmesinin sadece tanı anında başlangıç tedavisinde kullanılmasını ve takip tedavisinden çıkartılmasını önerdi. Takip tedavisinde hastanın semptom ve/veya alevlenme gibi ana tedavi edilme özellik(leri) baz alınarak, kullandığı tedaviye göre arttırma-azaltma-devam-cihaz veya molekül değişimi gibi öneriler yapıldı. Ayrıca, GOLD 2019 raporunda kan eozinofil sayısı, alevlenmeleri önlemede inhaler kortikosteroidlerin etkisini tahmin etmek için bir marker olarak eklendi. GOLD 2020 Raporunda ise ana prensiplerde pek değişiklik olmadı. Yapılan değişiklikler ise; non-farmakolojik tedavilerin kullanımı düzenlendi, inhaler kortikosteroidlerin

etkisi için bir marker olarak eozinofillerin rolü ile ilgili bazı bilgiler ve ek şekil eklendi ve ilgili alternatif tanımlar tanımlanarak alevlenmelerin ayırıcı tanısı sınıflandırıldı. Ayrıca, artık Astım ve KOAH birlikteliğini (ACO) bahsetmedikleri, bunun yerine eozinofili ve reversibilite derecesi gibi klinik bulgular ve bazı ortak özelliklere rağmen Astım ve KOAH'ın farklı hastalıklar olduğu vurgulandı.

Şimdi her bölümde yapılmış olan başlıca değişiklikleri biraz daha detaylı inceleyelim.

Bölüm 1. Tanım ve Genel Bakış

GOLD 2019 Raporunda Bölüm 1 için eklenmiş olan başlıca bilgiler. Pişirme sırasında kullanılan modern ve geleneksel yakıtlarla iç ortam biomas maruziyetinin gelişmekte olan bir çok ülkede kadınlarda KOAH gelişimine neden olabileceğinin artan kanıtı olduğu belirtilmiştir.

Yoksulluğun tutarlı olarak hava akımı obstruksiyonu ile ilişkili olduğu ve düşük sosyoekonomik durumun KOAH gelişiminin artmış bir riski ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

HIV hastalarında HIV negatif kontrol ile karşılaştırıldığında artmış bir KOAH riski olduğunun kanıtı bahsedilmiştir.

GOLD 2020 Raporunda Bölüm 1'de ise anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

Bölüm 2. Tanı ve ilk Değerlendirme

GOLD 2019 Raporunda Bölüm 2'de eklenmiş olan çalışmalar. Birinci basamakta elektronik sağlık kayıtlarından gelen rutin verilere dayanan bir risk puanının vaka bulmayı kolaylaştırabildiği belirtilmiştir. Ek olarak birinci basamakta bir tarama anketinin postalanması yoluyla sistematik aktif vaka bulma, tanı konmamış KOAH hastalarını belirlemede etkili bir yol olarak bulunduğu bahsedilmiştir.

GOLD 2020 Raporunda Bölüm 2'de ise "Ek incelemeler" kısmında "Biyobelirteçler" başlığı ile alevlenme sırasında balgam renginin bakteri yükü için oldukça spesifik ve sensitif olmasına rağmen, son çalışmaların antibiyotik kullanımını kısıtlamak için CRP ve prokalsitonin kullanımını desteklediği belirtilmiştir. Ayrıca, günümüzde eozinofillerin değerlendirilmesinin, özellikle bazı alevlenmelerin önlenmesinde kortikosteroidlerin kullanılması açısından en iyi rehberlik sağladığı vurgulanmıştır.

Bölüm 3. Koruma ve İdame Tedaviyi Destekleyen Kanıtlar

GOLD 2019 Raporunda Bölüm 3'te;

Oniki randomize çalışmanın değerlendirildiği KOAH hastalarında enjektabl aşılardan sistematik bir derlemede, pnömokokkal pnömoniye azalttığına dair kanıt olmamasına rağmen enjektabl polivalan pnömokok aşının toplumdan edinilen pnömoniye karşı anlamlı koruma sağladığı gözlemlenmiştir. Aşılamanın KOAH alevlenme riskini azalttığı ve orta derece kanıt ile KOAH hastalarında pnömokokkal aşının faydalarını desteklediği vurgulanmıştır. Ayrıca, farklı tip pnömokok aşı tiplerinin karşılaştırılması için kanıt yetersiz olarak belirtilmiştir.

LABA/LAMA kombinasyonları ile ilgili çoğu çalışma, düşük alevlenme oranına sahip hastalarda yapılmıştır. Alevlenme öyküsü olan hastalarda yapılan bir çalışma, uzun etkili bronkodilatör kombinasyonunun alevlenmeleri önlemek için uzun etkili bronkodilatör monoterapisinden daha etkili olduğunu göstermiştir. Bir başka büyük çalışma, bir LABA'nın LAMA ile birleştirilmesinin beklenenden daha fazla azaltmadığını bulmuştur. Alevlenme öyküsü olan hastalarda yapılan bir başka çalışma, LABA/LAMA kombinasyonunun alevlenmeleri IKS/LABA kombinasyonundan daha fazla azalttığını doğrulamıştır. Ancak alevlenme riski yüksek bir popülasyonda yapılan bir başka çalışma (bir önceki yılda ≥ 2 alevlenme ve/veya 1 hospitalizasyon), IKS/LABA'nın kan eozinofil konsantrasyonu daha yüksek olduğunda bir LABA/LAMA kombinasyonundan alevlenmeleri daha fazla azalttığını bildirmiştir.

Orta KOAH'ta, tek başına veya vilanterol ile kombine flutikazon furoat, plasebo veya tek başına vilanterol ile karşılaştırıldığında FEV₁'de daha yavaş düşüş ile ilişkili bulunmuştur (ortalama 9 mL/yıl).

GOLD 2020 Raporunda Bölüm 3'te;

İnhaler Kortikosteroid (IKS) tedavisine başlarken dikkat edilmesi gereken faktörler için Şekil 3.1 adında yeni bir şekil eklenmiştir (Şekil 1). IKS tedavisine bir veya iki uzun etkili bronkodilatör ile kombinasyon şeklinde başlarken;

* Son bir yılda alevlenme nedeniyle hospitalizasyon öyküsü varsa veya ≥ 2 orta derece alevlenme geçirmişse, kan eozinofil sayısı >300 h/ μ L veya eşlik eden Astım öyküsü bulunuyorsa güçlü destek ile başlanması öneriliyor.

Şekil 1. İnhaler Kortikosteroid (İKS) tedavisine başlarken dikkat edilmesi gereken faktörler (GOLD 2020 Raporunda yeni eklenmiş olan Şekil 3.1).

İKS TEDAVİSİNE BAŞLARKEN DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN FAKTÖRLER		
İKS tedavisine bir veya iki uzun etkili bronkodilatör ile kombinasyon halinde başlanırken dikkat edilmesi gereken faktörler (İKS'nin kesilmesi göz önüne alındığında durumun farklı olduğuna dikkat edilmeli)		
GÜÇLÜ DESTEK	KULLANMAYI DÜŞÜN	KULLANMAYI DÜŞÜNME
<ul style="list-style-type: none"> . KOAH Alevlenme nedeniyle hospitalizasyon öyküsü # . ≥ 2 orta KOAH alevlenmesi/yılda # . Kan eozinofil sayısı >300 h/μl . Eşlik eden Astım öyküsü 	<ul style="list-style-type: none"> . 1 orta KOAH alevlenmesi/yılda # . Kan eozinofil sayısı 100-300 h/μl 	<ul style="list-style-type: none"> . Tekrarlayan pnömoni olayları . Kan eozinofil sayısı <100 h/μl . Mikobakteriyal enfeksiyon öyküsü
<p># uygun uzun etkili bronkodilatör devam tedavisine rağmen (Tavsiyeler için Tablo 3.4 ve Şekil 4.3 'e bakınız); *Kan eozinofillerinin bir devamlılık olarak görülmesi gerektiğini unutmayın; alıntılanan değerler yaklaşık kestirim noktalarını temsil eder; eozinofil sayıları dalgalanma eğilimindedir</p>		
<p>Belirtilmiş olan yayının izni ile... © ERS 2019; <i>European Respiratory Journal</i> 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018 Published 13 December 2018 GOLD 2020 Şekil 3.1</p>		

- * Yılda 1 orta derece alevlenme öyküsü varsa veya kan eozinofil sayısı 100-300 h/ μ L arasında ise başlanılabileceği belirtiliyor.
- * Ancak tekrarlayan pnömoni olayları varsa, kan eozinofil sayısı < 100 h/ μ L veya mikobakteriyal enfeksiyon öyküsü varsa başlanılmaması gerektiği vurgulanıyor (Şekil 1).

Bölüm 4. Stabil KOAH Yönetimi

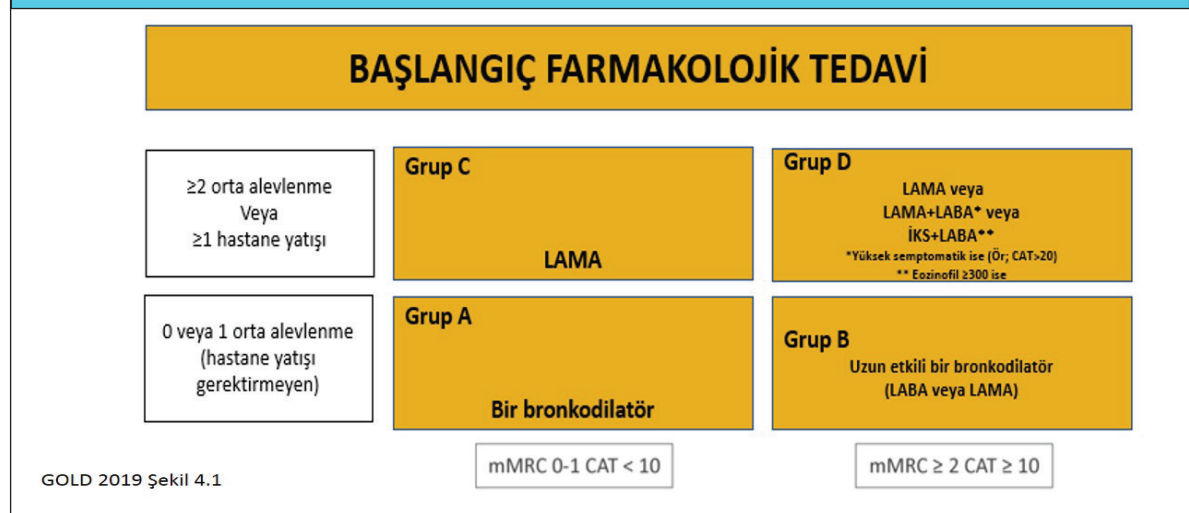
GOLD 2019 Raporunda Bölüm 4'te; farmakolojik tedavinin başlangıç ve takip yönetimi için algoritmalar düzenlenmiş ve yeni şemalar (Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3 adları

ile) literatürdeki son gelişmeler dahil edilerek oluşturulmuştur. Yeni tanı konulan KOAH hastalarında başlangıç farmakolojik tedavi stratejilerini destekleyen yüksek kalitede kanıtlar eksik olmasına rağmen Şekil 4.1 ulaşılabilen en iyi kanıt kullanılarak klinik rehberlik sağlamak üzere önerilmiştir.

Başlangıç Farmakolojik Tedavi Yönetimi (Şekil 2)

- * Tüm Grup A hastalarına nefes darlığına etkisi nedeniyle bronkodilatör tedavisi (kısa veya uzun etkili bir bronkodilatör) önerilmektedir.

Şekil 2. Başlangıç Farmakolojik Tedavi (GOLD 2019 Raporunda yeni olan Şekil 4.1) (GOLD 2020 Raporunda Şekil 4.2).



- Grup B hastalarda ilk tedavi uzun etkili bir bronkodilatörden (LABA veya LAMA) oluşmalıdır. Bir uzun etkili bronkodilatörü diğerine öneren kanıt yoktur. Ağır nefes darlığı olan hastalarda ikili bronkodilatör ile başlangıç tedavisi düşünülebilir.
- Yapılan çalışmalarda LAMA, alevlenmeyi önleme konusunda LABA'dan daha üstün olması nedeniyle Grup C hastalarda LAMA ile tedaviye başlanması önerilmektedir.
- Grup D hastalarda genel olarak, hem nefes darlığı hem de alevlenme üzerine etkisi olduğu için, bir LAMA ile tedaviye başlanabilir. Ancak dispnesi ve/veya egzersiz dispnesi fazla olan (CAT \geq 20) hastalarda LAMA/LABA kombinasyon tedavisi ilk tedavi olarak seçilebilir. Ayrıca, kan eozinofil sayısı \geq 300 hücre/ μ L hastalar ile astım öyküsü olan KOAH hastalarında LABA/IKS ile başlangıç tedavisi ilk seçenek olabilir.

Tedavinin uygulanmasından sonra, hastalar tedavi hedeflerine ulaşması ve başarılı bir tedavi için olabilecek engellerin belirlenmesi için yeniden değerlendirilmelidir (Şekil 4.2). Bunun için Yönetim Döngüsü önerilmiştir (Şekil 3).

Gözden geçir: Semptom ve alevlenme yönünden gözden geçirilmeli.

Değerlendir: İnhaler teknik ve uyum ile non-farmakolojik yaklaşımlar açısından değerlendirilmeli.

Düzenle: Tedavinin devamı, basamak arttırma-azaltma, cihaz veya molekül değişikliğinin düzenlenmesi ihtiyacı için değerlendirilmelidir (Şekil 3).

Hastanın tanıdaki ABCD grubuna bağlı olmaksızın takip tedavisi için ayrı bir algoritma hazırlanmıştır (GOLD 2019 Şekil 4.3). Bu takip önerileri ilk tedaviden sonra veya yıllarca takip edildikten sonra uygulanabilir. Öneriler klinik çalışmalardan elde edilen son kanıtların birleşmesinden ve alevlenmeyi önlemek için IKS tedavi önerisi için eozinofil düzeyinin kullanılmasından oluşmaktadır. Şekil 4.3 güvenlik kadar etkinlik temeline dayalı arttırma ve azaltma stratejilerini içerir. Tedavi artışına verilen yanıt her zaman gözden geçirilmeli ve klinik fayda eksikliği ve/veya yan etkiler meydana gelirse, azaltma düşünülmelidir. Tedavide azaltma semptomları düzelen veya daha az tedavi gereken hastalarda düşünülebilir. Tedavi modifikasyonu yapılan hastalar, özellikle azaltma yapılan hastalar yakın takip edilmelidir. Tedavi artışı sistematik olarak test edilmemiştir; tedavide azaltma çalışmaları ise sınırlı olup, sadece IKS tedavisini içerir.

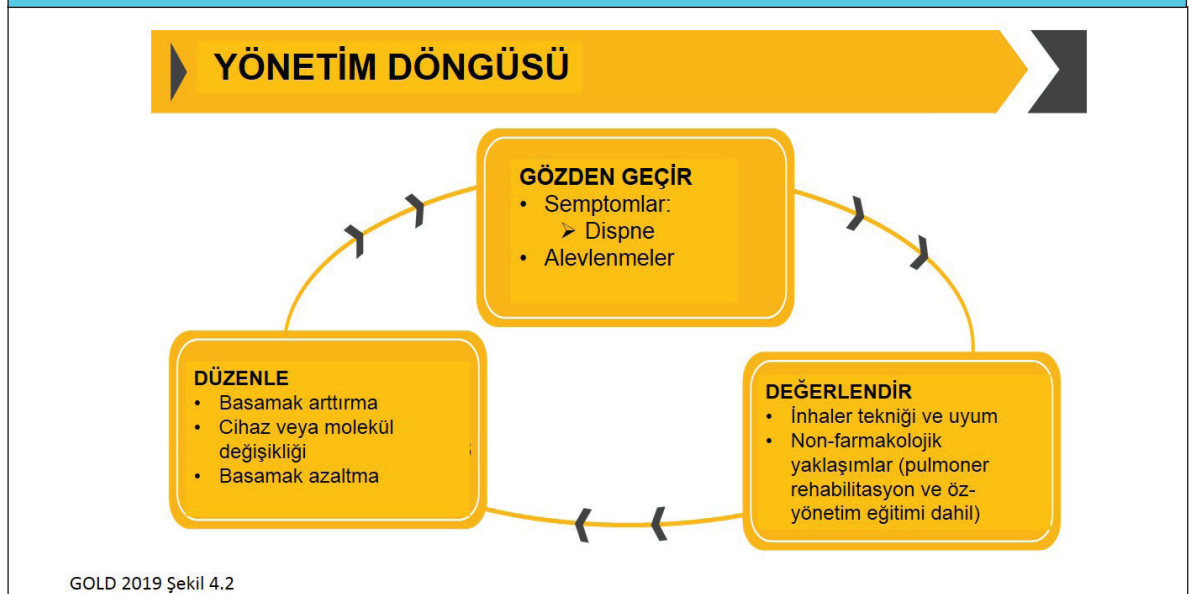
Takip Farmakolojik Tedavi Yönetimi (Şekil 4)

Hasta kullandığı tedaviye veya başlangıç tedavisine yanıt veriyorsa devam edilmeli, yanıt vermiyorsa dispne veya alevlenmeleri önleme ihtiyacı değerlendirilmeli, eğer hem dispne hemde alevlenmesi olan bir hasta ise alevlenme algoritması uygulanmalıdır.

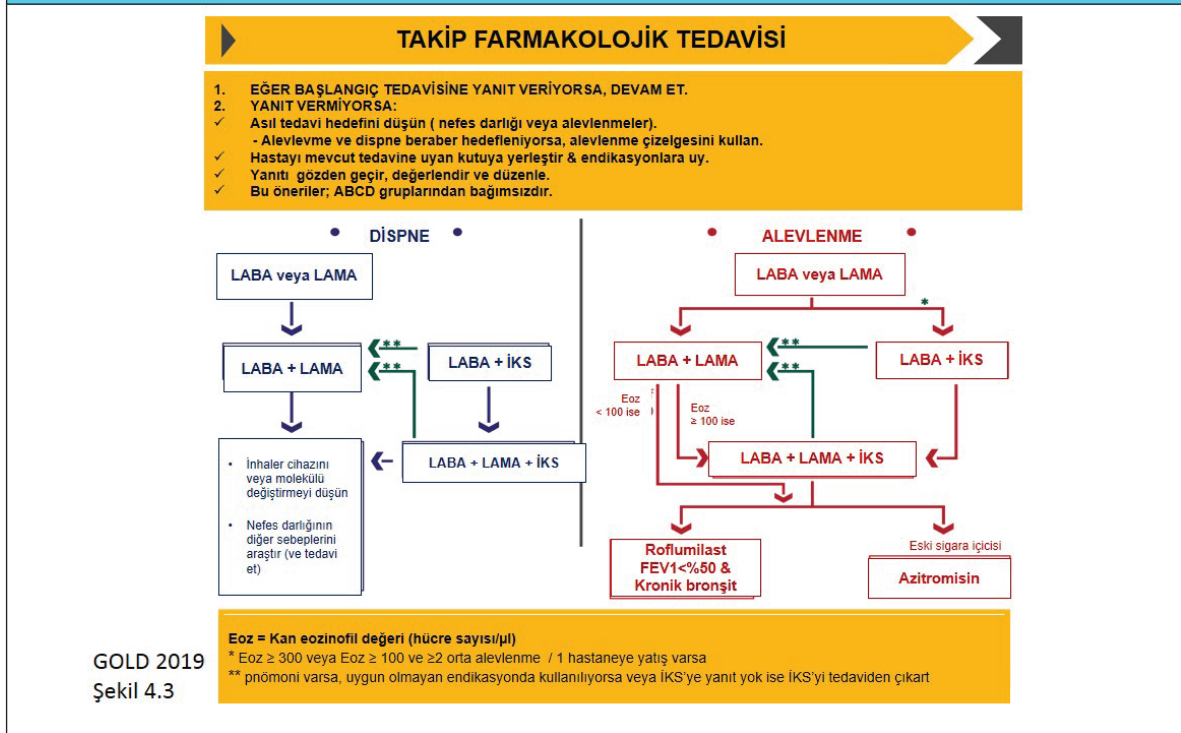
Dispne

- Uzun etkili bronkodilatör monoterapi kullanan persistan dispne veya egzersiz kısıtlılığı olan hastalara ikili bronkodilatör(bd) kullanılması öneriliyor.

Şekil 3. Yönetim Döngüsü (GOLD 2019 Raporunda yeni eklenen Şekil 4.2) (GOLD 2020 Raporunda Şekil 4.3).



Şekil 4. Takip Farmakolojik Tedavi (GOLD 2019 Raporunda yeni eklenen Şekil 4.3) (GOLD 2020 Raporunda Şekil 4.4).



* İkinci uzun etkili bd eklenmesi semptomları iyileştirmezse tekrar monoterapiye basamak azaltılabilir. Ayrıca, inhaler cihaz veya molekülün değişimi de düşünülebilir.

• LABA/İKS kullanan ve persistan dispnesi veya egzersiz kısıtlılığı olan hastalar için, için, tedaviye LAMA eklenebilir.

* Alternatif olarak eğer İKS için endikasyon uygun değilse; LABA/İKS'den LAMA/LABA'ya geçiş düşünülebilir (alevlenme öyküsü olmayıp semptomları varsa, İKS tedavisine cevap eksikliği düşünülüyorsa veya İKS yan etkileri varsa).

• Tüm aşamalarda KOAH dışı diğer dispne nedenleri araştırılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. İnhaler teknik ve uyum yetersiz tedavi yanıtının nedeni olabileceği düşünülmelidir.

Alevlenmeler

• Uzun etkili bd monoterapi kullanıp persistan alevlenmeleri olan hastalar için ya LABA/LAMA veya LABA/İKS tedavi arttırımı önerilir. LABA/İKS astımı düşündürülen öykü veya bulguları olan hastalar için tercih edilebilir. Yılda bir alevlenmesi olup periferik kan eozinofil ≥ 300/µL olan hastalar için, LABA/İKS tedavisine yanıt verme olasılığı daha yüksektir. Yılda ≥ 2 orta alevlenme veya önceki yıl hastanede yatmayı gerektiren en az bir ağır alevlenmesi olan hastalar

için, LABA/İKS tedavisi kan eozinofil sayımında ≥ 100 hücre/µL olan hastalar için düşünülebilir, çünkü İKS etkileri alevlenme sıklık ve/veya ağırlığı daha fazla olan hastalarda daha belirgindir.

• LABA/LAMA tedavisi kullanıp fazla alevlenmesi olan hastalarda iki alternatif yol önerilmektedir.

* LABA/LAMA/İKS'ye yükseltmek. Eozinofil sayısı ≥ 100 hücre/µL olan hastalarda İKS eklendikten sonra faydalı bir cevap görülebilir, kan eozinofil sayısı daha yüksek olanlarda daha fazla yanıt olma olasılığı daha yüksektir.

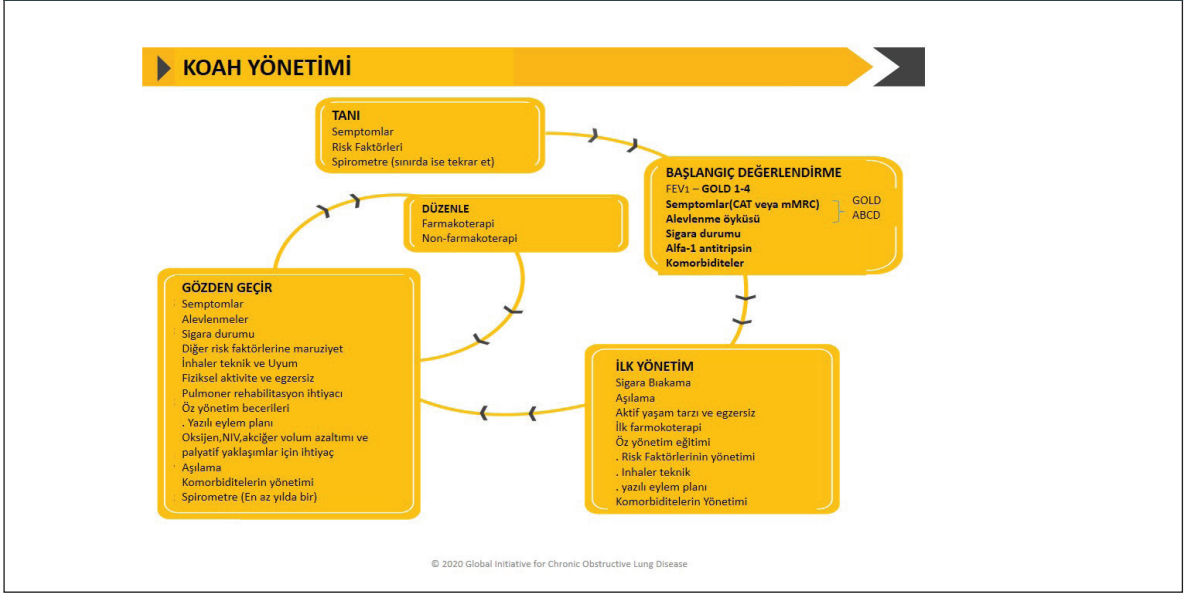
* Kan eozinofilleri < 100 hücre/µL ise roflumilast veya azitromisin ekleyin.

• LABA/İKS kullanan ve fazla alevlenmesi olan hastalarda LAMA eklenerek LABA/LAMA/İKS üçlü tedaviye yükseltilmesi önerilmektedir. Alternatif olarak, İKS tedavisine cevap yoksa veya İKS yan etkileri kesilmeyi gerektiriyorsa, tedavi LABA/LAMA olarak değiştirilebilir.

• LABA/LAMA/İKS ile hala alevlenmeleri olan hastalarda;

* Roflumilast eklemek; FEV₁ < %50 ve kronik bronşiti olan, özellikle önceki yılda bir alevlen-

Şekil 5. KOAH Yönetimi (GOLD 2020 Raporunda yeni eklenmiş olan Şekil 4.1).



me için en az bir kez hospitalizasyon öyküsü olanlarda düşünülebilir.

- * Makrolid eklemek; mevcut en iyi kanıt, özellikle halen sigara içmeyenlerde, azitromisin kullanımı için mevcuttur. Karar vermeden önce dirençli organizmaların gelişimi açısından dikkat edilmelidir.
- * IKS kesmek; Pnömoni gibi yan etkiler ve etkinlik eksikliği varsa düşünülebilir. Bununla birlikte kan eozinofil $\geq 300/\mu\text{L}$ olan hastalar IKS kesilmesinden sonra alevlenme gelişme olasılığı en yüksek olan hastalar olup yakından takip edilmesi gereken hastalardır.

GOLD 2020 Raporunda Bölüm 4'te;

Artık astım-KOAH overlap (ACO) bahsetmedikleri, bunun yerine eozinofil ve reverzibilite derecesi gibi bazı ortak özellikler ve klinik bulgular olabilmesine rağmen astım ve KOAH'ın farklı hastalıklar olduğuna vurgu yapmışlardır. Bireysel bir hastada astım ve KOAH birlikte bulunabilir. Eşzamanlı astım şüphesi varsa, farmakoterapi primer astım rehberine göre yapılmalı, fakat KOAH için farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımlara ihtiyaç duyulabileceği belirtilmiştir.

KOAH Yönetimine rehberlik etmek için hastalarda hava akımı kısıtlılığının derecesi, semptomlar, alevlenme öyküsü, risk faktörlerine maruziyet, farmakolojik-nonfarmakolojik tedaviler ve komorbiditelerin değerlendirildiği Şekil 4.1 adı ile yeni şekil eklenmiştir (Şekil 5). Ayrıca,

non-farmakolojik tedavi takibi için yeni Tablo 4.9 ilave edilmiştir (Şekil 6).

Bölüm 5. Alevlenmelerin Yönetimi

GOLD 2019 Raporunda Bölüm 5'de değişiklikler;

Tek başına nebülize budesonid bazı hastalarda alevlenmelerin tedavisi için uygun bir alternatif olabilir ve bu opsiyonlar arasındaki tercih lokal maliyet konularına bağlı olabilmesine rağmen IV metilprednizolona benzer faydalar sağladığı bahsedilmiştir.

Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) başlangıcında 10 gün yoğun IKS/LABA kombinasyon tedavisi özellikle ağır hastalığı olan hastalarda alevlenmelerin azalması ile ilişkili olabilir.

Son randomize kontrollü bir çalışmada (RKÇ), ayaktan tedavi verilen hastalara oral kortikosteroide doksikiklin eklenmesi gelecek alevlenmeye kadar olan zamanı uzatmamıştır.

Küçük bir pilot randomize kontrollü çalışma altı hafta yüksek akım nazal kanul oksijen tedavisinin hiperkapnik stabil KOAH hastalarında hiperkapniyi azalttığı ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini iyileştirdiğini raporlamıştır.

Hastalar iyileştiğinde ve en az dört saat desteksiz nefes almayı tolere edebildiğinde, NIV herhangi bir "weaning" periyoduna gerek kalmadan doğrudan kesilebilir.

Son bir RKÇ telemonitörizasyonun KOAH hastalarında hospitalizasyon veya alevlenme oranlarını değiştirdiğini göstermiştir.

Şekil 6. Non-farmakolojik tedavi takibi (GOLD 2020 Raporunda yeni eklenmiş olan Tablo 4.9).

NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİ TAKİBİ

1. İLK TEDAVİYE CEVAP UYGUN İSE, ONU SÜRDÜR VE ÖNER:

- . Heryıl grip aşısı ve rehberlere göre tavsiye edilen diğer aşılarda
- . Özyönetim eğitimi
- . Sigara bırakma ve çevresel maruziyetler gibi davranışsal risk faktörlerini değerlendir

Garanti et

- . Fiziksel aktivite ve egzersiz programının sürdürülmesi
- . Yeterli uyku ve sağlıklı bir diyet

2. DEĞİL İSE, HEDEF İÇİNÖNCELİKLİ TEDAVİ EDİLEBİLİR ÖZELLİĞİ DÜŞÜN

<p>• DİSPNE •</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Özyönetim eğitimi (yazılı eylem planı) • Nefes darlığı ve enerji koruma teknikleri ve Stres yönetim stratejileri ▶ Pulmoner Rehabilitasyon(PR) programı ve/veya PR sonrası egzersiz programının sürdürülmesi 	<p>• ALEVLENMELER •</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Kişiselleştirilmiş özyönetim eğitimi (yazılı eylem planı) • Tetikleyici faktörlerden kaçınmak • Semptomların kötüleşmesi nasıl izlenir/ yönetilir • Alevlenme durumunda iletişim bilgisi
---	--

İleri KOAH'lı tüm hastalarda yaşam sonu ve palyatif bakım desteği düşünülmesi gerekir

GOLD 2020 Tablo 4.9

Şekil 7. KOAH Alevlenmesinin Ayırıcı Tanıları (GOLD 2020 Raporunda yeni eklenmiş olan Tablo 5.1).

KOAH ALEVLENMESİNİN AYIRICI TANILARI

Aşağıdaki akut durumların klinik şüphesi olduğunda, takip eden incelemeleri düşün

- ▶ PNÖMONİ
 - . Göğüs Radyografisi
 - . CRP ve/veya prokalsitoninin değerlendirilmesi
- ▶ PNÖMOTORAKS
 - . Göğüs Radyografisi veya ultrason
- ▶ PLEVRAL EFÜZYON
 - . Göğüs Radyografisi veya ultrason
- ▶ PULMONER EMBOLİ
 - . D-Dimer veya alt ekstremitte Dopler sonografi
 - . Pulmoner emboli protokolü ile Toraks Tomografisi
- ▶ KARDİYAK DURUMLARA BAĞLI PULMONER ÖDEM
 - . Elektrokardiyografi veya kardiyak ultrasonografi
 - . Kardiyak enzimler
- ▶ KARDİYAK ARİTMİLER- ATRİYAL FİBRİLASYON/FLATTER
 - . Elektrokardiyografi

GOLD 2020 Tablo 5.1

GOLD 2020 Raporunda Bölüm 5'te;

KOAH alevlenmesinin ayırıcı tanıları için Tablo 5.1 eklenmiştir (Şekil 7).

Bölüm 6. KOAH ve Komorbiditeler

Bu bölümde anlamlı bir değişiklik olmamakla birlikte GOLD 2020 Raporunda eklenmiş olan bilgiler: KOAH hastalarında, KOAH olmayan kişilere göre suisid girişiminin 1.9 kat daha olması olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, Akciğer Kanseri

hastalarında KOAH varlığının post-operatif komplikasyonların artmış oranı ve kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu eklenmiştir. İlave olarak KOAH hastalarında anemi ve D vitamini eksikliğinin kontrol edilmesi önerilmiştir.

Sonuç olarak en belirgin değişiklikler; GOLD 2019 Raporunda başlanğıç ve takip tedavilerinin birbirinden ayrılması ile başlanğıç ve takip farmakolojik tedavi algoritmalarında yapılmış, GOLD 2020 Raporunda ise İKS tedavisine başlamak için yapılan öneriler ile KOAH yönetim şeması ve alevlenme ayırıcı tanı tablosunda olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019 report. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020 report. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.1wms.pdf>
3. Sana A, Somda SMA, Meda N et al. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2018;5:e000246.
4. Townend J, Minelli J, Mortimer K et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1601880.
5. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;6(2):e193
6. Haroon S, Adab P, Riley RD et al. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the TargetCOPD score. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1602191.
7. Jordan RE, Adab P, Sitch A et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):720
8. Walters JA, Tang JN, Poole P et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1: Cd001390.
9. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(5):337
10. Lipson DA, Bamhart F, Brealey N et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18):1671.
11. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(1):47
12. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β_2 -Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(9):1136.
13. Van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(6):492
14. Nagata K, Kikuchi T, Horie T et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(4):432.
15. Sellares J, Ferrer M, Anton A et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2017;50(1):1601448.
16. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P et al. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(5):620
17. Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino IM et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2019;151:11
18. Lin H, Lu Y, Lin L et al. Does chronic obstructive pulmonary disease relate to poor prognosis in patients with lung cancer?: A meta-analysis. *Medicine(Baltimore)* 2019; 98(11):e14837.



Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Elektronik Sigara ve IQOS

GİRİŞ

Elektronik sigara (e-sigara) bir nikotin salıverici sistemdir. Electronic Nicotin Delivering System (ENDS) olarak tanımlanmaktadır. Nikotin yanarak değil, çok yüksek ısıyla ısıtılarak elde edilmektedir ve zararlı katkı maddeleri içermektedir. Bilimsel gerçekler bunu desteklemese de E-sigaranın daha az zararlı olduğu ve sigara bırakmak için kullanılabileceği ileri sürülmektedir. IQOS "I Quit Ordinary Smoking" cümlesinin baş harflerinden oluşmaktadır. Tütünün kendisi bir işlemde geçirilerek bu cihazla yüksek ısıyla ısıtılarak salınan dumanın inhalasyon yoluyla alınması esasına dayanmaktadır.

Günümüzdeki e-sigaranın ilk formu Herbert A. Gilbert tarafından 1965 yılında patent almıştır. Son e-sigara

cihazı ise, 2003 yılında Çinli Eczacı Hon Lik tarafından geliştirilmiştir. 2013 yılında da U.S'de patent almıştır. ABD'de e-sigara satışları 2007'den beri hızla artmıştır. Reklamlar ve internetten pazarlama biçimleri hem yetişkinler hem de gençler arasında e-sigara kullanımında büyük bir artışa neden olmuştur. 2013 yılında ruhsat almasından sonra ise normal sigara satışları azalırken e-sigara satışlarında artış olduğu dikkati çekmektedir.

E-Sigara Cihazları

Çok farklı e-sigara ürünleri vardır (Resim 1). E-sigara cihazları batarya, solüsyonun konduğu bir rezervuar, bir ısıtıcı parçası, bir atomizer ve bir ağızlık kısmından oluşmaktadır. Nikotin içeren ve nikotin içermeyen solüsyonlar kullanılmaktadır. E-sigara solüsyonlarında propilen glikol ve/veya sıvı gliserin, diacetyl ve tatlandırıcılar vardır. Dört kuşak e-sigara cihazı vardır.

Üçüncü ve dördüncü kuşak e-sigara cihazları tamamen ileri teknoloji kullanılarak yapılmış cihazlardır (Resim 2,3). Bunun en iyi örneği JUUL pod cihazıdır.

Tütün yapraklarında bulunan nikotin tuzu benzoik asit ile işleme tâbi tutulduğunda sigaradaki kadar hızla nikotinin kan düzeyinin yükselmesini sağlayan bir karışımdan oluşmaktadır. U.S'de JUUL laboratuvarlarında üretilmiştir. Sigara

Resim 1. Çeşitli e-sigara ürünleri.



Resim 2. JUUL pod cihazı.



Resim 3. Sourin pod.



içmeyi terk edemeyenlere, sigara yerine kullanılmak üzere geliştirilmiş bir cihazdır. Flash bellek şeklinde olduğu için gençler ve çocuklar arasında dikkat çekmeden sınıflarda bile rahatlıkla kullanılabilir. CDC uyarılarıyla satış ve reklamına düzenlemeler yapılmıştır.

E-Sigaradaki Zararlı Maddeler

Nikotin

E-sigara bazılarının nikotinsiz olmakla beraber çoğunda farklı oranlarda nikotin mevcuttur. E-sigaradan vücuda alınan nikotin miktarı için değişik faktörler söz konusudur:

- e-likitteki nikotin dozu,
- Kullanılan cihaz,
- Kullanıcının ne sıklıkla kullandığı ve inhalasyon derinliği.

Propilen Glikol ve Gliserol

Propilen glikol (1,2-propandiol) bazı farmösetiklerde, kozmetiklerde, gıda maddelerinde nem tutucu olarak bulunur. Nem tutucu özelliğinden dolayı normal sigaralarda da kullanılmaktadır. Tiyatro oyunlarında sis ve duman oluşturan maddedir. E-sigarada, gliserolle beraber duman oluşturmaktadır. Ancak propilen glikolün fizyolojik özelliğinden dolayı ilk kullanımda öksürük yapıcı etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda e-sigara kullananların bunun zamanla geçtiğini ifade etmektedirler.

Tatlandırıcılar

E-sigara sıvı tatlandırıcıları oldukça çeşitlidir. Bunlar bitkisel olarak tanımlanmakta ve izinli katkı maddeleri olarak sunulmaktadır. Gıda katkısı olarak izinli olmalarına rağmen sanki solunum yoluyla alınmasına izin verilmiş olarak tanımlanmaktadır. Uzun dönemde inhalasyon yoluyla kullanımında ne gibi etkileri olacağı bilinmemektedir.

- Bir araştırmada, 30 e-sigara markasında, tatlandırıcı kimyasallarda aldehitler saptanmıştır. Bunların 17'sinde solunum yollarına primer iritan olarak bilinen vanilin ve etil vanilin bulunmuştur. Bunların bazılarının konsantrasyonları toksikolojik olarak endişe verici düzeyde olarak yorumlanmıştır.
- Bazı araştırmalarda e-sıvıdaki tatlandırıcılarda tarçın kabuğunun esansiyel yağından elde edilen ve antikanser, insektisit ve bakterisid olarak kullanılmakta olduğu ifade edilen iki kimyasal (cinnamaldehyde ve 2 met-hoxycinnamaldehyde) bulunmuştur. Bunlar birçok gıda ve kokuda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır.

Formaldehit ve Asetaldehit

- Formaldehit karsinojen bir maddedir ve International Agency for Research on Cancer(IARC) tarafından 1985 yılında grup 1 karsinojen olarak ilan edilmiştir. Formaldehit, propilen glikolün parçalanmasıyla açığa çıkmaktadır. Ayrıca, propilen glikol/gliserol birleşiminin buharlaşmasıyla formaldehit hemiasetal oluşmaktadır. Formaldehit hemiasetal, formaldehit salan ajandır ve endüstriyel biosit olarak kullanılmaktadır.

Tütüne Özgü Nitrozaminler ve Diğer Karsinojenler

- Bazı çalışmalarda e-sigara duman ve sıvılarında yüksek oranda tütüne özgü nitrozaminler saptanırken bazılarında ise sigaradan daha düşük oranda saptanmıştır (Tablo1).
- Tatlandırıcılarda Diacetyl ve Acetyl Propionyl de bulunmaktadır. Diacetyl bazı gıdalarda doğal olarak bulunmaktadır. Ancak sentetik olarak da elde edilmektedir. Diacetyl bu iş kollarında çalışanlarda hem kronik obstrüktif akciğer hastalığı hem de bronşiolitis obliteransa neden olmaktadır. Mikrodalga fırınlarda patlatılan "popcorn"fabrikası çalışanlarında geri dönüşü olmayan bronşiolitis obliterans yapabilmektedir (popcorn akciğer hastalığı). Diacetyl yerine kullanılan Acetyl propionyl'in de havayolu epiteline benzer hasar verdiği gösterilmiştir.

- Acrolein nazal kaviteye iritan bir maddedir, akciğerlere hasar yapar ve kardiyovasküler hastalıklara katkısı olduğu düşünülmektedir. E-sigara kullanıcılarının en önemli yakınmalarından biri boğazda iritasyon ve öksürük yapmasıdır. Cravo ve arkadaşlarının çalışmasında e-sigara kullananların %27.8'de boğaz ağrısı ve %17'de öksürük saptanmıştır. Bu yan etkiler sigara içenlerde ise sırasıyla %8.8 ve %7.8 olarak gösterilmiştir. Acrolein ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada, e-sigaraya bağlı yan etkilerin birinci haftada zirve yaptığı ve dördüncü haftada azaldığı görülmüştür.

Metaller

E-sigara bazı metal alaşımları da ihtiva etmektedir. Yapımında kullanılan birtakım kablolar, plastik, silika ve metal alaşımlarla ilişkilidir. On iki e-sigara markasının incelendiği bir araştırmada Cadmium, Nickel, Kurşun gibi metallerin varlığı saptanmıştır. Palazzolo ve arkadaşlarının araştırmasında Al, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb, Zn, Cd araştırılmış ve aerosolde Ni yüksek miktarda bulunmuştur. Bunu, kullanılan cihazın metalik birleşke yerlerinin ısınmasıyla ortaya çıkmasına bağlamışlardır E-sigara ve IQOS 'un beraber geliştirilmeye çalışıldığı bir hibrit ürün dumanında bakır, çinko ve demir sigaradan daha yüksek oranda bulunmuştur.

Solunum sistemine olan etkileri:

- Olgu sunumlarının incelendiği 26 olguluk bir derlemede solunum sistemini ilgilendiren altı vaka olduğu görülüyor. Bunların iki tanesi lipoid pnömoni, bir olgu hipersensitivite pnömonisi ve inhalasyon hasarı, bir olgu akut eozinofilik pnömoni, bir olgu bilateral plevral sıvı, bir tanesi de bronşiolit olarak belirtilmiştir. Lipoid pnömonili bir olguda hastalık yedi ay, diğerinde üç ay e-sigara kullandıktan sonra ortaya çıkmıştır. Bronşiolit, akut eozinofilik pnömoni ve bilate-

Tablo 1. E-sigara ve konvansiyonel sigara dumanındaki karsinojen maddeler.

Toksik madde	Farklı 12 marka e-sigara her 15 puff için µg	Bir adet sigarayla ortalama µg (19)	Ortalama oran (normal sigara/e- sigara)
Formaldehit, µg	0,2-5,61	1,6-52	9
Asetaldehit, µg	0,11-1,36	52-140	450
Akrolein, µg	0,07-4,19	2,4-62	15
Toluen, µg	0,0-0,63	8,3-70	120
NNN, ng	0,0-0,00043	0,005-0,19	380
NNK, ng	0,00-0,0283	0,012-0,11	40
NNK: 4 - (metilnitroso-amino) -1 - (3 - piridil)-bütanon; NNN: nitrozonornikotin.			

ral plevral sıvı e-sigaraya başladıktan üç-yedi gün sonra ortaya çıkmıştır (Tablo 2).

- Deneysel hayvan çalışmalarında nikotin içeren elektronik sigaraların çözünebilir bileşiklerinin doza bağımlı olarak akciğerlerde inflamasyon ve oksidatif stresle beraber endotel barier fonksiyon kaybına yol açabileceği gösterilmiştir.
- Farelerde yapılan bir çalışmada normal sigarayla kıyaslandığında e-sigarada yalnızca IL-1 β artışı olurken, normal sigarada IL-1 β , IL-6, TNF- α artışı olduğu gösterilmiş; hücresel düzeyde hem e-sigara hem de normal sigaranın hücre proliferasyonunu azalttığı görülmüş, sigarada bu daha düşük konsantrasyonda olmuştur.
- E-likitin dilüe edilerek transtrakeal yoldan farelere verilmesiyle yapılan bir çalışmada eozinofil, IL-4, IL-5, IL-13 ve yumurta albümine özgü IgE'de artışa neden olduğu saptanmıştır.
- Bakteriyel ve viral enfeksiyon oranları e-sigara dumanına maruz bırakılan farelerde artmış olarak bulunmuştur.

Kardiyovasküler sisteme olan etkileri

- Kalp hızında artış, diastolik tansiyonda yükselme ve oksijen satürasyonunda azalma saptanmış çalışmalar mevcut olduğu gibi bunların saptanmadığı çelişkili çalışmalar da mevcuttur. E-sigara ve normal sigara birlikte kullanan bir olguda paroksizmal atriyal fibrilasyon geliştiği bildirilirken, sigarayı terk ettikten sonra bir aydan

beri e-sigara kullanan bir başka olguda da 24 yaşında miyokard enfarktüsü geliştiği bildirilmiştir (Tablo 2).

Nörolojik sisteme olan etkileri

- Bu konuda yeterli veri yoktur. Ancak olgu sunumu olarak e-sigaranın neden olduğu düşünülen bir geriye dönüşlü serebral vasokonstriksiyon sendromu olgusu bildirilmiştir (Tablo 2).

E-sigara ve Pasif Etkilenim

Pasif etkilenimi inceleyen çalışmalar da farklılık göstermektedir.

- Bir araştırmada hem aktif hem de pasif e-sigara içicilerde serum kotinin düzeyi sigara içenlerle benzer bulunmuştur. Bu çalışmada aktif veya pasif e-sigara içicilerde solunum fonksiyonlarının etkilenmediği görülmüştür.
- Czogala ve arkadaşlarının pasif etkilenim konusunda yaptıkları bir araştırmada ise e-sigara içenlerin ikinci el olarak nikotin saldırdığını, ancak yanma sonucu ortaya çıkan toksik maddelerin olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda "kapalı ortamlarda e-sigara kullanmak, sigara kullanmayan kişileri nikotine maruz bırakabilir ancak tütüne özgü toksik yanma ürünlerine maruziyet olmayabilir" çıkarımı yapılmıştır.

Daha az emisyonel madde saldırdığının gösterilmesine rağmen çalışmalar standardize değildir.

- E-sigaranın bronşial epitel hücrelerinde birçok mikroRNA'nın (miRNA) disregülasyonuna ve oksidatif stres gen ekspresyon cevabına neden olduğunu gös-

Tablo 2. E-sigaranın neden olduğu hastalıklar (4).

Etkilenen organ	Bulgu
Solunum sistemi (6 olgu)	2 lipoid pnömoni 1 Bronşiyolit 1 Akut eozinofilik pnömoni 1 Bilateral plevral effüzyon 1 Akut hipersensitivite pnömonisi
Gastrointestinal sistem (3 olgu)	Ülseratif kolit relapsı Ülseratif kolit klinik remisyonu Nekrotizan enterokolit (intrauterin maruziyet)
Kardiyovasküler sistem (2 olgu)	Miyokard infarktüsü (24 yaş) (Türkiye'den) Paroksizmal AF*
Nörolojik sistem (1 olgu)	Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu (dual kullanım)
İmmün sistem (1 olgu)	İdiopatik nötrofil sendromu (7 yıldan beri takipteyken) 6 ay sonra olmuş. ES**'yı sigara kesmek için kull... ES kesilince geriye dönmüş
Mekanik hasar, intihar, zehirlenme (12 olgu)	3'si injüri, 9'u zehirlenme (intihar ve zehirlenme),

*AF: Atriyal fibrilasyon, **ES: E-sigara.

termesi ile e-sigara maruziyeti için bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır.

E-sigaranın Üçüncü el tütün dumanı etkisi: E-sigaranın üçüncü el maruziyetini inceleyen çok fazla araştırma yoktur.

- Ancak yapılan bir araştırmada, nikotin dozuna bağlı olarak 3. el tütün maruziyeti olabileceği ve özellikle zemin ve pencere camlarının bundan daha çok etkilendiğini gösterilmiştir.

Sigara Bırakma ve E-Sigara

Bu konuda yapılmış kontrollü çalışmalar fazla değildir. Standart bir e-sigara olmadığı için çalışmalar çok güvenilir değildir. E-sigara şirketlerinin desteklediği pek çok çalışma vardır. Çinli Eczacı Hon Lik tarafından sigara bırakmaya yardımcı olarak ortaya çıkmış bir cihaz olan e-sigara'nın sigara bırakmaya etkisini araştıran standart ve kabul edilebilir bir çalışma olmamakla beraber; zaten öncelikle sigara bırakmanın temel kavramlarına ters bir durum söz konusudur. Sigara içilmesi ile ilgili hatırlatıcı davranışlardan kurtulmak/uzak durmak ögesine uymamaktadır. Ayrıca, nikotin alımının devam etmesi nikotinic asetilkolin reseptörlerinin sürekli uyarılmasına ve bağımlılığın devam etmesine neden olmaktadır.

Sigara bırakmada e-sigaranın etkisini inceleyen bir cohort çalışmada; 12 aylık takip periyodu sonrası, e-sigara içenlerin %61,9'u hâlâ e-sigara içiyordu. Tütün kullananların %20,6'sı ve ikili kullananların (e-sigara+sigara) %22'si sigara bırakmayı başarmıştı. Yani e-sigara kullanılması anlamlı bir katkı sağlamamıştı.

- Prospektif, kontrollü bir çalışma olan ECLAT (Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte) çalışmasında; sigara bırakmaya istekli olmayan kişilerde 12 hafta süreyle, farklı 2 doz nikotin içeren e-sigara ile yapılan çalışmada, sigara içmenin azalması 12 hafta sonunda %22,3 iken, 52 hafta sonunda %10,3'e düşmüştür. Sigaranın terk edilmesi ise 12 hafta sonunda %10,7 iken 52 haftanın sonunda %8,7'ye düşmüştür.

IQOS (I Quit Ordinary Smoking) ve Diğer Isıtılmış Tütün Ürünleri

Heat not burn(HnB) denilen "ısıtılmış tütün ürünleri"(İTÜ) tütünün yanmadan yüksek ısıyla saldıgı buhardan nikotin açığa çıkmasıyla çalışmaktadır. Tütün yanmadığı için daha az zararlı olduğu ileri sürülmektedir.

Değişik tütün firmalarının farklı isimlerle (IQOS, glo) ama benzer mekanizmayla çalışan cihazları vardır (Resim 4,5). Şarj edici bir kısım ve bu cihaz için propilen gli-kol emdirilmiş tütünden oluşan sigaranın konduğu bir tutucu bölüm mevcuttur. Tütün su, gliserin, guar gum,

selüloz lifleri ihtiva eder. Gliserin aerosol oluşturmaya yardımcı olur.Tütün normal sigaradaki tütünden daha az bulunur. Sigaranın filtresi normal sigaradan farklıdır: Aerosolu soğutmak için polimer bir filtre ve düşük dansiteli selüloz asetat filtre ağzılık kısmı vardır.

Bu ürünler çok yüksek ısı üretmedikleri için tütünün yanmasıyla ortaya çıkan tar ve karbon monoksit salımı sınırlıdır. Sigaranın yanan bölgesindeki ısı 600-900°C'dir, ancak IQOS vb cihazlar < 350°C ısı oluştururlar. Üretici firma tarafından yanmayan, kül, koku ve duman oluşturmeyen gelişmiş teknoloji ürünü olarak pazarlanmaktadır.

İngiltere Halk Sağlığı İTÜ ile ilgili bir rapor düzenlemiştir. Üreticilerin verileri de dahil olmak üzere HnB ürünleri ile ilgili kanıtlar gözden geçirilmiştir. Bu araştırmanın sonucuna göre "İTÜ kullananlar ve yanlarında bulunanlar toksik maddelere maruz kalmaktadırlar, ancak bu sigaradan daha düşük düzeydedir" sonucuna varmışlardır.

Auer ve arkadaşları"yanmayan ısıtılmış tütün ürünü" reklamı tanımını bilimsel bulmadıklarını ve "dumanın tanımının çarpıtıldığını " düşündük-

Resim 4. IQOS cihazı.



Resim 5. Glo cihazı.



lerini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda da sigaradaki kadar fazla oranda olmasa da zararlı maddelerin saptandığı ve az olmasının hiç olmadığı anlamına gelmediği ve kapalı ortamlarda kullanılmasının da pasif etkilenime yol açacağı vurgulanmıştır.

E-sigaradan normal sigaraya dönüş

E-sigara ile ilgili önemli bir başka konu da normal sigara içmeye başlamasına neden olmasıdır. Bu konuda birçok araştırma vardır.

- 694 adölesanı kapsayan bir çalışmada bunlardan 16 tanesi başlangıçta e-sigara içiyorken 11 (%68,7) tanesi bir yıl sonunda normal sigaraya dönmüştür. E-sigara kullanmayan 678 kişinin 128 (%18,9) tanesi e-sigaraya dönmüştür.
- E-sigaranın en vazgeçilmez özelliklerinden birisi de tatlandırıcılarıdır. Tütün ürününün kullanılmasını artıran önemli bir faktör olarak görülmektedir. Hatta e-sigara içme nedenleri

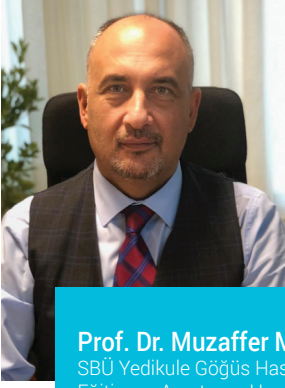
sorulduğunda kullanıcıların %80'i içeriğindeki nikotin düzeyinin farkında bile olmadıklarını söylemektedirler. Birçok e-sigara kullanıcısı, yanıcı sigaralarda bulunmayan tatlar ve bulutlar (duman) gibi özelliklerinden hoşlanmaktadır.

Türkiye'de 2013 yılına kadar e-sigara konusunda kanuni bir yasak yoktu. Sağlık Bakanlığının bir genelgesi vardı. 2013 yılında yasada yapılan değişiklikle e-sigara 4207 sayılı kanun kapsamına alınarak reklamı, kapalı alanlarda içilmesi ve 18 yaşın altına satılması yasaklanmıştır.

Sonuç olarak e-sigara ve ısıtılmış tütün ürünlerinin sağlık üzerine zararlı maddeler saldıkları görülmektedir. Uzun vadede kullanımında sağlık üzerine olan olumsuz etkileri bilinmemektedir. Daha az zararlı madde açığa çıkarıyor olması zararsız olduğu anlamına gelmemektedir. Üstelik sigarada olmayan metaller de bu zararlılar arasına girmiştir. Teknolojik gelişmelerle her seferinde yeni bir ürün piyasaya sürülmektedir. "Zarar azaltma" denilerek kişilerin henüz hangi sonuçları doğuracağı bilinmeyen bu cihazlara yönlendirilmesinin etik bir davranış olmadığı açıktır.

KAYNAKLAR

1. U.S. Department of Health and Human Services. *E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016.
2. Cravo AS, Bush J, Sharma G, Savioz R, Martin C, Craige S, et al. A randomised, parallel group study to evaluate the safety profile of an electronic vapour product over 12 weeks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2016; 81: S1 - S14
3. Palazzolo DL, Crow AP, Nelson JM, Johnson RA. Trace Metals Derived from Electronic Cigarette (ECIG) generated aerosol: Potential problem of ECIG Devices that Contain Nickel. *Frontiers in Physiology* 2017; 7: 663. doi:10.3389/fphys.2016.00663
4. Hua M, Talbot P. Potential health effects of electronic cigarettes: A systematic review of case reports. *Preventive Medicine Reports* 2016;4: 169-178.
5. Czogala J, Goniewicz M.L, Fidelus B, Danch W.Z, Mark J, Travers P et al. Secondhand Exposure to Vapors From Electronic Cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research* 2014; 16: 655-662. doi:10.1093/ntr/ntt203.
6. Solleti S.K, Bhattacharya S, Ahmad A, Wang Q, Mereness J, Rangasamy T, et al. MicroRNA expression profiling defines the impact of electronic cigarettes on human airway epithelial cells. *Scientific Reports* | 7: 1081 | DOI:10.1038/s41598-017-01167-8. Published online: 24 April 2017 www.nature.com/scientificreports.
7. Goniewicz M. L, Lee L. Brief report Electronic Cigarettes Are a Source of Thirdhand Exposure to Nicotine. *Nicotine & Tobacco Research*, 2015; 256-258 doi:10.1093/ntr/ntu152 Advance Access publication August 30, 2014
8. Counts M.E, Morton M.J, Laffoon S.W, Cox R.H, Lipowicz P.J. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 41 2005;41: 185-227. doi: 10.1016/j.yrtph.2004.12.002
9. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. *PLoS ONE* 2013;8: e66317. doi: 10.1371/journal.pone.0066317.
10. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose L.S. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review *Tob Control Epub ahead of print*: 2018;0:1-13. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054419
11. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-sadowski I, Cornus J, Berthet A. Heat-Not- Burn tobacco cigarettes: Smoke by any other name. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1050-1052. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1419.
12. Primack B.A, Soneji S, Stoolmiller M, J. Fine M.J, Sargent J.D. Progression to Traditional Cigarette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr*. 2015; 169:1018-1023. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1742



Prof. Dr. Muzaffer METİN
SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul



Op. Dr. Cemal AKER
SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

VATS Lobektomi

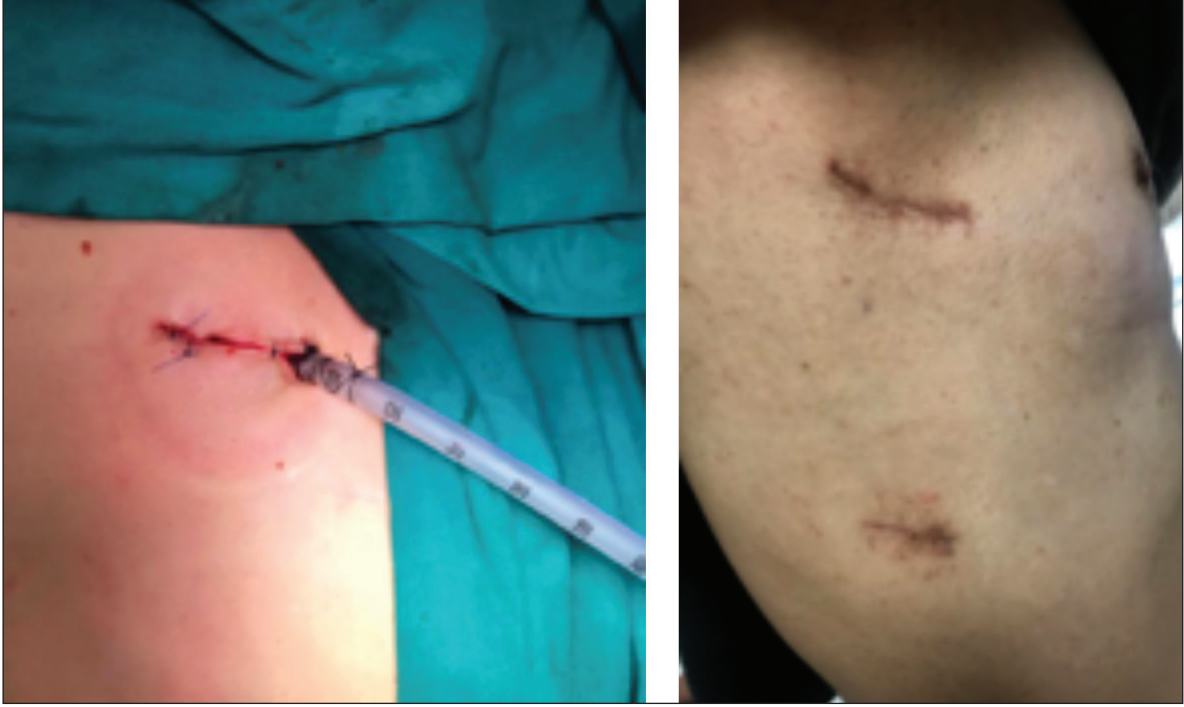
Videotorakoskopik yardımcı cerrahi (VATS) ile uygulanan lobektomiler 1990 yıllarının başından itibaren küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) uygulanmaya başlanmıştır. Son 2 dekatta ise VATS lobektomi malign ve benign tüm hastalıkların tedavisi için tüm dünyada giderek yaygınlaşmış ve kullanılma oranları artmıştır. VATS'ın yaygınlaşmasının ardından 2013 yılında yapılan bir çalışmada VATS'ın anatomik rezeksiyonlar için kullanılma oranı Japonya'da %69 olarak saptanmıştır. Merkezimizde de uygun vakalarda rezeksiyon amaçlı ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Son yılda yapılan rezeksiyonların %50'si VATS ile olmuştur.

Avantajları

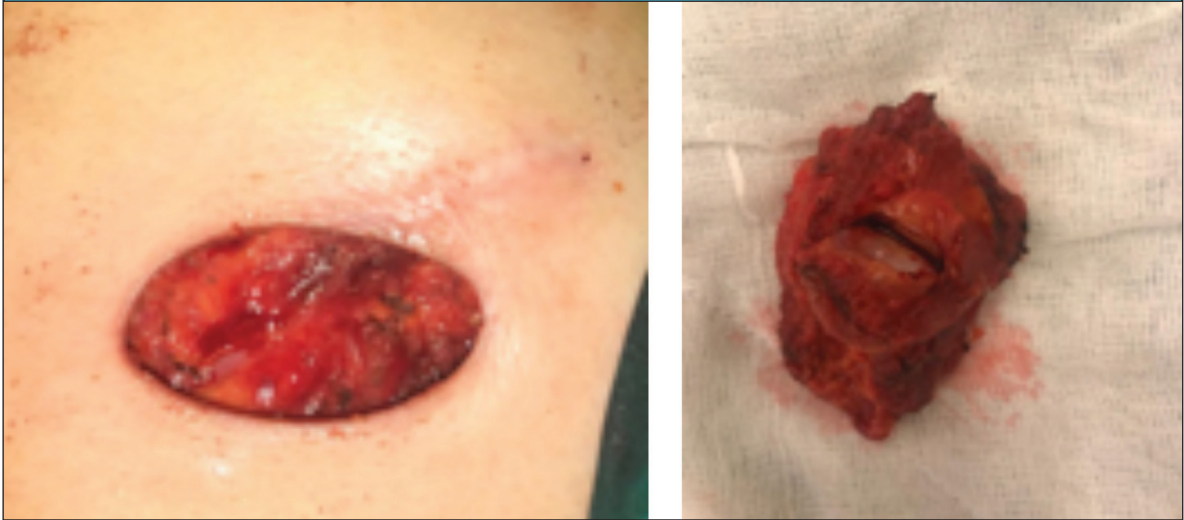
VATS lobektomi açık cerrahi tekniklerle kıyaslandığında kozmetik avantajlarının yanında daha kısa hastane yatış süreleri, daha az post-operatif komplikasyon oranları ve malign hastalıklar için benzer uzun dönem sağ kalım sonuçları olması sebebiyle güvenilir bir teknik olarak öne çıkmaktadır (Resim 1A). Yapılan meta-analizlerde VATS'ın benzer uzun dönem sağkalım süreleri ve operasyon süreleri ile birlikte daha kısa drenaj sürelerine sahip olması ve toraks tüpünün daha erken sonlandırılmasına bağlı daha kısa yatış süreleri ve daha düşük postoperatif komplikasyon oranlarına sahip olduğu vurgulanmıştır.

Sezen ve ark. çalışmasında ise VATS lobektomi yapılan hastalar ile operasyon anında açık cerrahiye dönülen hastalar arasında postoperatif benzer sağkalım oranları saptanmıştır. Ancak VATS ile konvansiyonel cerrahinin hastaların hayat kalitelerini ve ağrılarını değerlendiren prospektif çalışması literatürde oldukça sınırlıdır. 2016 yılında Denmark ve ekibinin yaptıkları VATS ile torakotomiye karşılaştıran randomize kontrollü çalışmasında; VATS yapılan hastaların birinci yıldaki hayat kaliteleri, postoperatif dönemdeki ağrıları, torakotomi yapılan hastalardan daha iyi saptanmıştır. Ayrıca, minimal invaziv yaklaşım uygulanan hastaların cerrahi

Resim 1A. Postoperatif dönemde insizyonların görünümü (tek port ve 2 port).



Resim 1B. Tek port VATS sol alt lobektomi yapılmış (AdenoCA, T2N0), 8 ay sonra insizyon yerinde nüks tümör (AdenoCA).



sonrasında adjuvan kemoterapi uyumları daha yüksek olarak saptanmıştır.

Parekh ve arkadaşlarının yara koruyucu kullanmadan yaptıkları videotorakoskopik rezeksiyonlarda ise tümör implantasyonuna bağlı rekürrens oranı %0.26 olarak saptanmıştır (Resim 1B). Daha sonraki zamanlarda yapılan çalışmalarda ise yara koruyucularının kullanılması ve tümörün endoskopik torba yardımıyla

çıkartılması ile implantasyona bağlı rekürrens saptanmamıştır. Bütün bu erken dönem avantajlarına rağmen son yapılan randomize çalışmalarda VATS ile torakotominin uzun dönem sonuçları benzerlik göstermektedir. Hopkins ve ark. 97 hastalık hayat kalitesi çalışmasında erken dönem sonuçları oldukça başarılı olsa da hastaların geç dönemdeki hayat kalitelerinin benzer olarak saptandığını belirtmiştir. Ayrıca, hastaların kronik ağrı ve duyu durumları arasında da uzun dönemde fark saptanmamıştır.

Endikasyonları

Erken evre akciğer kanserinde cerrahi rezeksiyon halen altın standart küratif tedavi şeklidir. Erken evre akciğer kanseri ile birlikte bronşektazi, sekestrasyon, kistik lezyonlar gibi benign olsa da lobektomi gerektiren durumlar VATS lobektominin temel endikasyonunu oluşturmaktadır. Sıklıkla erken evre tümörlerde kullanılsa da ileri evre tümörlerde de kullanım oranları artmaktadır. Kontrendikasyonlarını ise genellikle cerrahi ekip tecrübesi ve teknik ekipman yetersizliği belirlemektedir. Göreceli kontrendikasyonlar olarak göğüs duvarı rezeksiyonu gerektiren tümörler, tümör çapının 6 cm den büyük olması, neoadjuvan tedavi uygulanması (özellikle kemoradyoterapi), disseksiyonu engelleyecek anormal lenf nodları bulunması olarak kabul edilebilir. Bu durumlarda da cerrahi teknik yeterliliği ön plana çıkmaktadır.

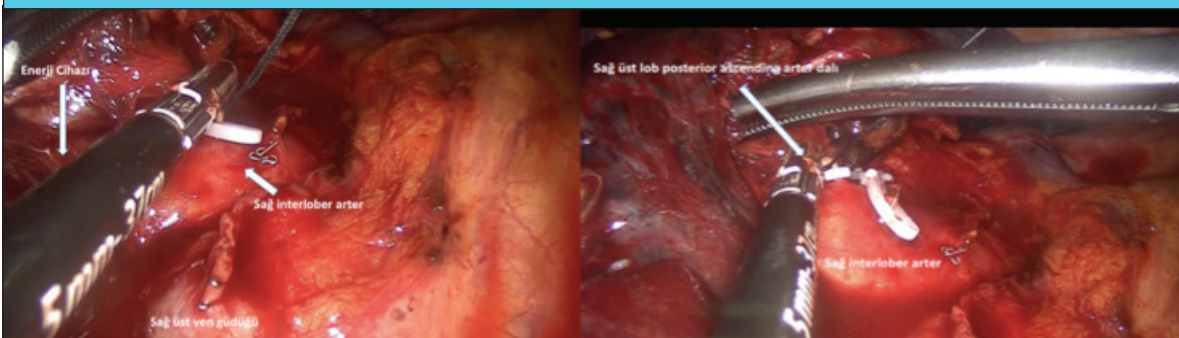
Cerrahi Teknik

VATS lobektomi için selektif entübasyon ilk koşuldur. Gerekirse çift lümenli entübasyon tüpünün yeri istenilen pozisyonda olması için fiberoptik bronkoskopi ile değerlendirilmelidir. Entübasyon sonrası hasta lateral dekübit pozisyonda olmalı ve ameliyat masasının anterior konumuna daha yakın pozisyon verilmelidir. Klasik operasyonlardan farklı olarak operatör hastanın anteriorunda konumlanmalıdır. Port insizyonları için inter-

Resim 2. VATS lobektomi uygulanırken görüntü.



Resim 3. Enerji cihazı yardımıyla kesilen arter dalları.



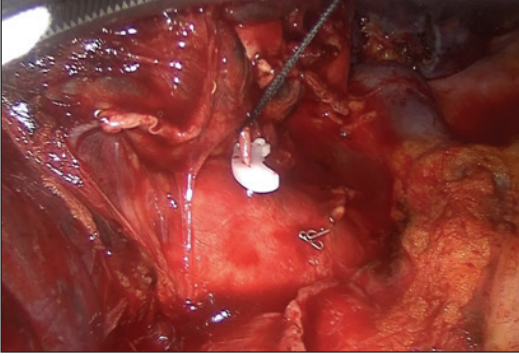
kostal mesafede alan yaratmak amaçlı hasta altına yükseltme desteği yerleştirilmeli ve operasyon masası gövde kısmından yaklaşık 30 derecelik açı ile kırılmalıdır (Resim 2).

Videotorakoskopik rezeksiyonlarda insizyon tercihleri tecrübeye göre değişmekle birlikte genellikle 1 ila 4 adet arasında port insizyonu kullanılabilir. Merkezimizde opere ettiğimiz hastalarda genellikle 7. veya 8. İnterkostal aralıktan bir adet kamera portuna ilaveten boyutu değişen oranlarda bir adet utility insizyon kullanılmaktadır. Utility insizyonu yapılacak lobektomiye göre 4 veya 5. Anterior-orta aksiller hattın 3-5 cm olacak şekilde açılmaktadır. Utility insizyonda amaç pulmoner venlerin daha rahat ekspozuru ve daha kolay hilus disseksiyonu sağlamak olmalıdır. Utility insizyonda daha rahat aspirasyon ve hemostaz sağlamak amaçlı yara koruyucu ekartörler kullanılmaktadır (Resim 2). Kullanılan kamera alet çakışmasını engellemek ve daha rahat ekplorasyon sağlamak amaçlı 30 derecelik ve 10 mmlik videotorakoskoptur.

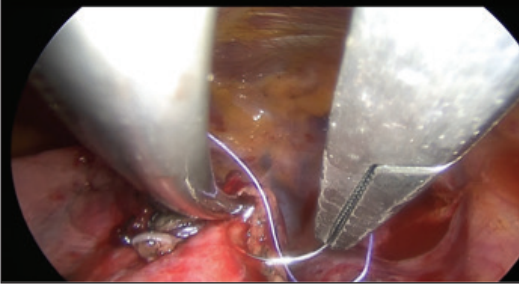
Operasyonlarda konvansiyonel cerrahi aletlerle ve endoskopik cerrahiye uygun videotorakoskopik enstrümanlar tercihe göre birlikte kullanılabilir. Tercihe göre değişmekle birlikte disseksiyon sıklıkla ilgili lobun pulmoner veni, arterleri ve bronşu şeklinde yapılır. Vasküler yapılar için 2.0-2.5 mm'lik endoskopik staplerların kullanımı önerilmektedir. Vasküler yapılarda duruma göre damar kapatıcı endoskopik klipsler, enerji cihazları ve konvansiyonel sürü teknikleri de duruma göre kullanılmaktadır (Resim 3-5). Bronşiyal yapılar ve fissür disseksiyonu için kullanılan staplerların boyutları ise 3,5 ile 4.8 mm olan staplerlardır.

Ven disseksiyonu sağlandıktan sonra stapler ile kesmeden önce teyp ile asılarak endoskopik staplerin rahatlıkla geçeceği mesafe yaratılır ve

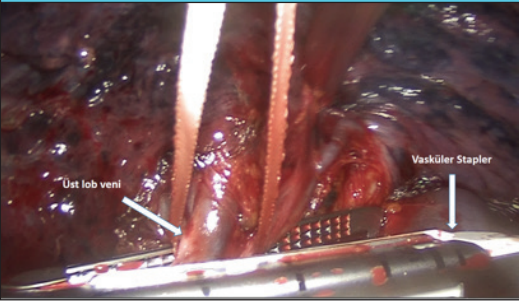
Resim 4. Hemoklips yardımıyla bağlanmış arter dalının görüntüsü.



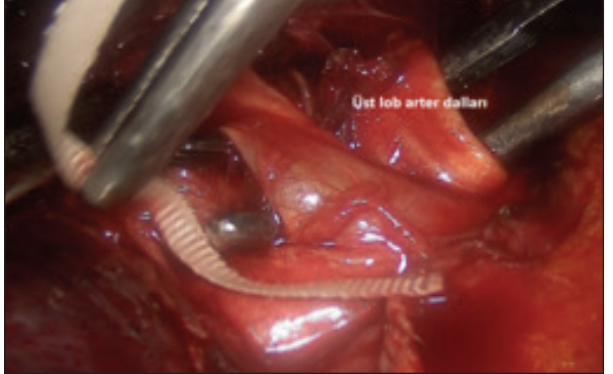
Resim 5. Endoskopik primer sütür uygulaması.



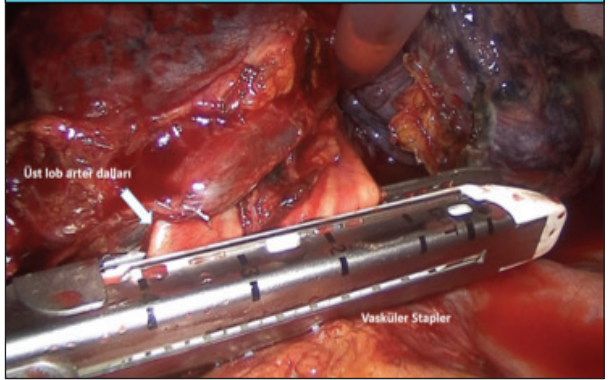
Resim 7. Üst lob veninin stapler yardımıyla kesilmesi.



Resim 8. Sağ üst lob anterior trunkus arter dali hazırlanırken.

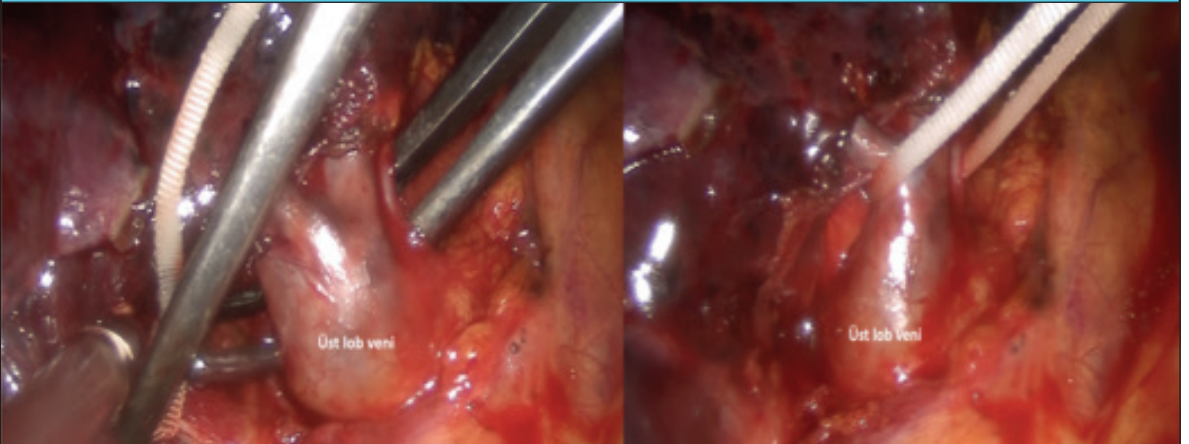


Resim 9. Sağ üst lob arterlerinin vasküler stapler yardımıyla kesilmesi.

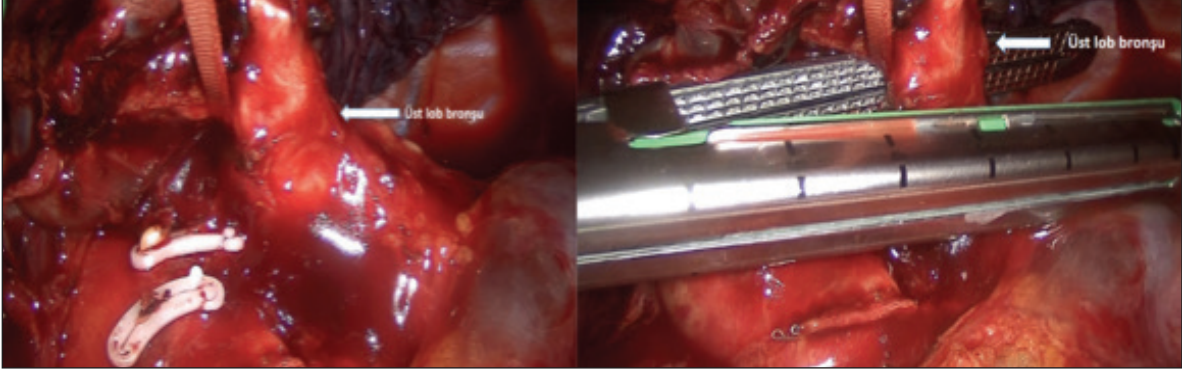


stapler ile kesilir (Resim 6-7). Endoskopik uzun oval ekartörler veya aspiratör ile parankim ekartasyonu sağlanabilir. Ven divizyonu sonrası sağ üst lobektomide hilus diseksiyonu ile parankim posterioara ekarte edildikten sonra sağ üst loba giden ana pulmoner arterin ilk dalı trunkus anterior hazırlanır ve genellikle stapler yardımı ile kesilir (Resim 8-9). Daha sonra kalan arter dalları ve üst lob bronşu kesilir (Resim 10). Bu şekilde kalan fissür "non-touch" teknik ile stapler yar-

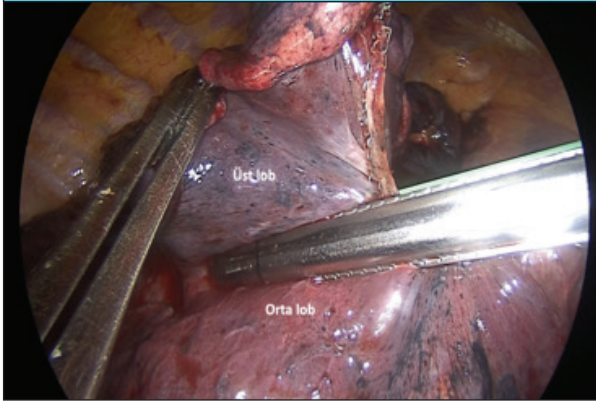
Resim 6. Üst lob ven diseksiyonu sonrası tape ile asılması.



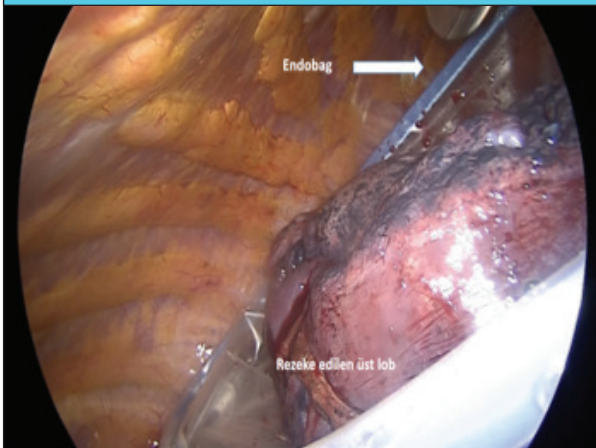
Resim 10. Sağ üst lob bronşunun hazırlanması ve stapler yardımıyla kesilmesi.



Resim 11. Stapler yardımıyla fissür diseksiyonu.

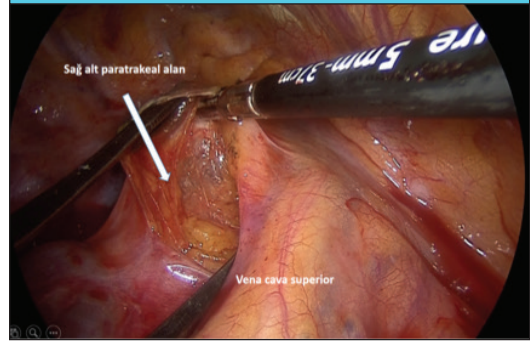


Resim 12. Rezeke edilen lobun endobag yardımıyla çıkarılması.



dimıyla tamamlanarak minimal parankim diseksiyonu ile hava kaçağı riskinin azaltılması amaçlanır (Resim 11). Rezeksiyonu tamamlanmış lob piyesi endobag yardımıyla çıkarılır (Resim 12) Orta ve alt lobektomi ise utility insiyon 1 kot alttan açılması alt ve orta lob veninin diseksiyonunda kolaylık sağlayabileceği gibi fissür diseksiyonu ile arterlere ulaşmada da kolaylık sağlar. Malign hastalıklarda loba spesifik lenf nodu örneklenmesi ilave edilir (Resim 13).

Resim 13. Lenf nodu diseksiyonu sırasında görünüm.



Sol taraf rezeksiyonlarda sağa benzerlik göstermekle birlikte sol pulmoner arterin daha fazla varyasyon göstermesi özellikle sol üst lobektomide hemoraji gelişme riskini arttırabilir. Arter dallarının daha dikkatli diseksiyonu, yüksek enerjili cihazlara ve endoskopik damar kapatıcı klipslere teknik olarak sağ lobektomilere oranla daha fazla gereksinim olabilir. Özellikle sol üst lob bronşunun diseksiyonu sırasında hemoraji riskine karşın çok iyi bir parankim ekartasyonu ve arter varyasyonlarına ekstra dikkat gereklidir. Sol alt lobektomi ise göreceli olarak diğer lobektomilere göre daha kolay kabul edilebilir. Ven diseksiyonu sonrası fissürden common bazal arter ve alt lob superior arterleri kesildikten sonra alt lob bronşunun diseksiyonu kolaylıkla sağlanabilir.

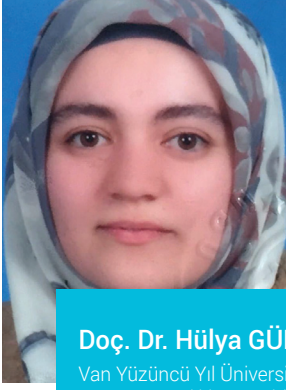
Sonuç

Torakoskopik rezeksiyonlar postoperatif erken dönemdeki avantajları ve konvansiyonel tekniklere benzer uzun dönem sonuçları olması sebebiyle günümüzde öne çıkan teknik olarak kabul görmüştür. Gelişen teknik ekipmanların kullanımı ve artan tecrübe ile özellikle erken evre tümörlerin ve benign patolojilerin tedavisinden ilk tercih olarak kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, Bardales R, Kratzke RA, Dahlberg PS, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1965-70.
2. Masuda M, Kuwano H, Okumura M, Amano J, Arai H, Endo S, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2012. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:734-64.
3. Chen FF, Zhang D, Wang YL, Xiong B. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy versus open lobectomy in patients with clinical stage non-small cell lung cancer : A meta-analysis 2013;39.
4. Zhang W, Wei Y, Jiang H, Xu J, Yu D. Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy lymph node dissection in clinical stage I lung cancer: a meta-analysis and system review. *Ann Thorac Surg* 2016;101:2417-24.
5. Sezen CB, Bilen S, Kalafat CE, Cansever L, Sonmezoglu Y, Kilimci U, et al. Unexpected conversion to thoracotomy during thoracoscopic lobectomy: a single-center analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019;1-7.
6. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:836-44.
7. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4888-94.
8. Parekh K, Rusch V, Bains M, Downey R, Ginsberg R. VATS port site recurrence: a technique dependent problem. *Ann Surg Oncol* 2001;8:175-8.
9. Sihoe ADL, Yim APC. Video-assisted pulmonary resections. *Thorac Surg* (3rd Ed Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD, Rice TW, Pearson FG (Eds) Elsevier, Philadelphia, USA 2008:970-88.
10. Hopkins KG, Ferson PF, Shende MR, Christie NA, Schuchert MJ, Pennathur A. Prospective study of quality of life after lung cancer resection. *Ann Transl Med* 2017;5:204-204. doi:10.21037/atm.2017.04.34.





Doç. Dr. Hülya GÜNBATAR

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

Pnömoni Tanısı ve Tedavi Yanıtını Belirlemede Biyobelirteçlerin Yeri

GİRİŞ

Terminal bronşiyol distalindeki akciğer parankiminin akut enfeksiyonları pnömoni olarak adlandırılır. Pnömoni tanısı, spesifik semptomların varlığına ve pulmoner infiltrasyonlar ve/veya plevral efüzyon gibi destekleyici radyografik özelliklere dayanır. Mikrobiyolojik veriler tanıyı destekleyebilir, ancak çoğu zaman bir etiyolojik ajan için başarısız olur. Pnömoniler oluştuğu yere ve hastanın bağışıklık durumuna göre toplumda gelişen pnömoni (TGP), Hastanede gelişen pnömoni (HGP), Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) ve ventilatör ilişkili traqueobronşit (VİTB) olarak sınıflandırılır (1-3).

ABD hastalık kontrol ve önleme merkezleri 2014 verilerine göre pnömoni ve influenza 15.9/100.000 oranı ile ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır. Avrupa ve Amerika'da tanı ve tedavi yüksek maliyet ile sonuçlanmaktadır. Sepsisin sık nedenlerinden biri olan pnömoninin erken tanı ve doğru antibiyotik kullanımına yönelik klinisyeni yönlendirecek rehberler yayınlanmaktadır. Ancak pnömoni sebebi olan bakteriyel patojen varlığı, yoğun bakım gerektiren hastalık şiddeti fazla olan olgular gibi seçili olguların tespiti, aşırı ve gereksiz antibiyotik kullanımının multirezistan organizmalara ve dirençli enfeksiyonlara yol açması biyobelirteçlerin kullanımını gittikçe önemli hale getirmektedir.

Biyobelirteç, Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre konsantrasyonları enflamatuvar yanıtın derecesini gösteren, insidansı tahmin etmede, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve antibiyotik tedavisine bir rehber olarak yardımcı olan biyolojik bir numunede ölçülebilen molekül olarak tanımlanmaktadır (4). Pnömonili hastaların yönetiminde kolay ve güvenilir bir şekilde ölçülen, yüksek duyarlılık, özgüllük pozitif ve negatif prediktif değerleri olan biyobelirteç veya biyobelirteç gruplarının yararını göstermek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda klinik semptomların nonspesifik olması, görüntüleme yöntemlerinin ve fizyolojik ölçümlerin sınırlılıkları biyobelir-

teçlerin kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır. Bazı biyobelirteçlerin diğerlerine kıyasla daha fazla kabul görmüşlüğü mevcuttur. Toplumda gelişen pnömoni ve hastanede gelişen pnömönide inflamatuvar cevap ve enfeksiyon biyobelirteçlerin yararları şöyle sıralanabilir:

1. Bakteriyel TGP'nin erken teşhisinin konması (diğer kardiyovasküler ve enflamatuvar hastalıklar, viral enfeksiyonlar vs, antibiyotiğin başlanması, devamı, süresi ve sonlandırılması kararını vermek (4).
2. En yüksek duyarlılık ve pozitif prediktif değeri (PPD) olan ileri TGP'li hastaları tanımlamak ve en yüksek özgüllük ve negatif prediktif değeri (NPD) olan şüpheli bakteriyemi (5) vakalarını ekarte etmek.
3. Hastane yatışı ve en uygun departmanı belirlemek, kötü prognoz, komplikasyonları ve mortalite riskini bağımsız olarak sınıflandırmak (6,7).

Hastanın klinik durumu, yaşı, patojen tipi ve uygulanan cut-off dışında, biyomarker sonuçları yorumlanırken diğer faktörler de dikkate alınmalıdır. Hastanın önceki 72 saat içinde antibiyotik alıp almadığı (değerleri düşürebilir), semptomatoloji süresi ve olası bakteri saldırganlığı göz önünde bulundurulmalıdır (4).

Bu makalede TGP ve HGP'li hastalarda tanı, yönetim ve tedavi aşamasındaki sık biyobelirteçleri özetlemeye çalışacağız.

C-Reaktif Protein

CRP, viral, bakteriyel veya miks TGP enfeksiyonu gibi her türlü enfeksiyona cevap olarak IL-6 ve IL-8'in uyarılmasının ardından hepatositlerde salınır. Yavaş kinetikleri, TGP başlangıcında yanlış negatiflikleri, non spesifik bir akut faz reaktanı olması ve yeterli tedavi ve klinik durumda rezolüsyonun ardından düzelmedeki gecikmesi kullanımında sınırlamalar getirmektedir. Ek olarak, CRP değerleri yaşa, cinsiyete ve ırka bağlıdır, bu nedenle her bir hastanın kendi serum konsantrasyonlarını ayarlamak ve yorumlamak gerekli olacaktır (4). YBÜ'de yatan hastalarda yüksek CRP ölçümlerinin organ yetmezliği riskini ve mortalite hızını tahmin etmede yardımcı olduğu, ancak PKT ve MRproADM kadar etkili olmadığı saptanmıştır (4). Flanders ve arkadaşları CRP > 40 mg/L'nin bakteriyel pnömoni için sırasıyla %70 ve %90 duyarlılık ve özgüllüğe sahip

olduğunu göstermiştir (8). Solunum yolu enfeksiyonu olan 364 hastayı içeren başka bir çalışmada yüzde 73 duyarlılık ve yüzde 65 özgüllük gösterilmiştir (9). Başka bir rapor, pnömokokal pnömönili hastalarda özellikle yüksek CRP düzeylerini işaret etmiştir (ortalama 178 mg/L) (10). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda yüksek CRP ölçümlerinin organ yetmezliği riskini ve mortalite hızını tahmin etmede yardımcı olduğu, ancak PCT ve MRproADM kadar etkili olmadığı saptanmıştır (11,12). IDSA/ATS yoğun bakım olgularında antibiyotik başlama kararında serum CRP düzeyi ve klinik kriterler kombinasyonunun kullanılmamasına dair kuvvetli öneri sunmaktadır, bunu da üç çalışmaya ait metaanalizde şiddetli hastalığa sahip olgularda pnömoni olan ve olmayan grupta CRP seviyesinin benzer bulunmuş olmasına dayandırmaktadır (2).

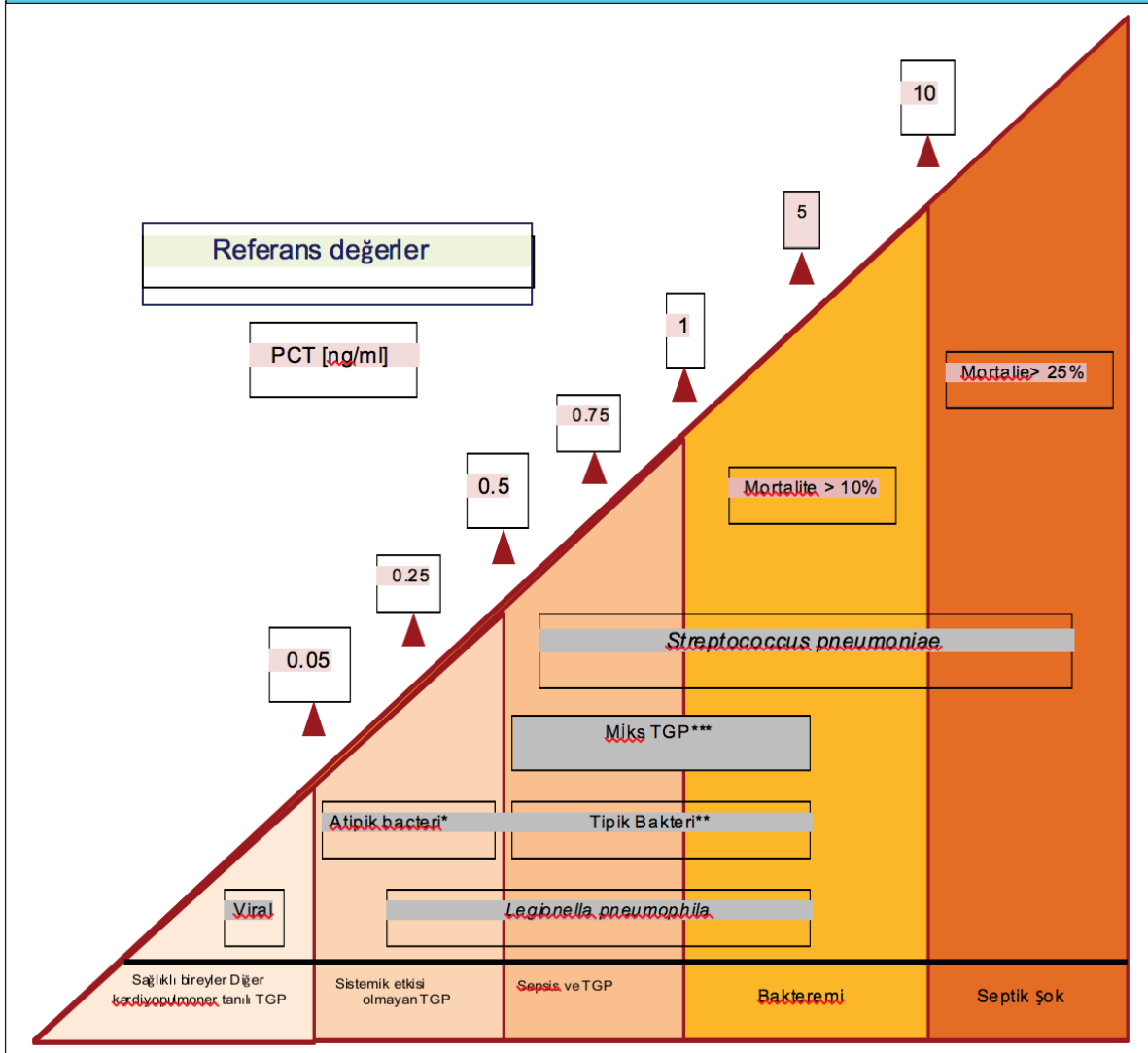
Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT) Onbirinci kromozom üzerindeki kalsitonin-1 (CALC-1) genince kodlanan ve kalsitonin prekürsörü olan prokalsitonin pnömoni ağırlığını değerlendirmede kullanılan bir biyobelirteçtir (13). 116 aminoasitlik, diğer dokularda bakteriyel enfeksiyon durumlarında üretebilmesine rağmen, tiroid C hücreleri ve akciğer nöroendokrin K hücrelerinde sentezlenen bir proteindir. PCT daha sonra kalsitonin, katalcalcin ve bir N-terminal parçası olarak hormonlara bölünür. Bakteriye özgü proinflamatuvar sitokinler (interlökin-1 beta [IL-1b], tümör nekroz factor alfa [TNF- α], IL6) ve ayrıca mikrobiyal toksinler (endotoksinler) nöroendokrin kalsitonin gen ekspresyonu ve karaciğer gibi parankimal dokulardan PCT salımını uyarır. Tersine, viral enfeksiyonlar interferon-gamma salınımını uyarır. Bu nedenle, PCT'nin steril inflamasyona yanıt olarak ve viral enfeksiyonlarda bir miktar artış izlenebilir (14). Sağlıklı bireylerde neredeyse tespit edilemez (< 0,05 ng/mL). Konsantrasyonları sistemik enflamatuvar yanıt derecesi, bakteri yükü ve/veya endotoksin konsantrasyonu ile ilgilidir. Bakteriyel stimülasyonu takiben iki-altı saat içinde arttığından ve pik değerleri 12-36 saat sonra bulunduğundan, Acil servislerde kullanım için yeterli kabul edilir (4). Bakteriyel TGP'lerde yüksek sistemik inflamasyon ve biyobelirteç konsantrasyonları mevcuttur, özellikle patojen *S.pneumoniae* olduğunda ve bu beraberinde bakteremi, sepsis, septik şok ve yüksek mortalite riskini beraberinde getirir (15,16). PCT'nin bakteriyel TGP için tanısal kapasitesi, diğer biyobelirteçlere göre çok daha yüksektir; PCT < 0.10 ng/mL ise, bakteriyel TGP olasılığı minimumdur (17). Bununla birlikte, PCT kullanımını kısıtlayan çeşitli durumlar olabilir örneğin abse ve ampiyem gibi bazı lokalize enfeksiyonlarda yanlış düşük olabilir (18). Yoğun bakım hastalarında sıkça karşılaşılan sepsis, septik şok, çoklu organ yet-

mezliği, cerrahi veya travmadan kaynaklanan sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda (SIRS) başlangıçta bir enfeksiyon olmadan da PCT yükselebilir. PCT düzeyleri immünsüpresif organ transplant alıcılarında akut red esnasında dahi ve kortikosteroid, immünsüpresif ilaç kullanımı veya lökopeniden etkilenmez (19,20). Viral enfeksiyona karşı bakteriyel enfeksiyonu öngörmede ve hatta değerleri 0.10-0.25 ng/mL'den yüksek olduğunda viral pnömoni hastalarda bakteriyel süperenfeksiyonu saptamada oldukça değerlidir (21). PCT Atipik bakterilerle (*Mycoplasma pneumoniae* veya *Chlamydomphila pneumoniae*) tipik bakteriler arasında ayırım yapmakta faydalıdır, > 0.5 ng/mL olduğunda, özellikle *Scheptococcus pneumoniae*'ye işaret eder (22). PCT kötü prognoz, ağır sepsis, septik şok için, mortalite risk gruplarını izolasyon veya şiddet indeksi olarak sınıflandırmada yararlıdır (23).

IDSA/ATS rehberine göre 6 meta-analiz sonucuna dayanarak HGP/VİP tanısında %67 duyarlılık ve %83 özgüllük oranlarıyla HGP/VİP tanısında antibiyotik başlamada PCT kullanılmamasına dair kuvvetli öneri mevcuttur (2). PCT destekli tedavilerde bağlayıcı olmamakla birlikte PCT seviyesinin pik düzeyine göre %80'den fazla azalması veya 0,5 mg/L'e düşmesi antibiyotik tedavisini sonlandırmak için yeterli kabul edilmektedir. Bir başka çalışmada PCT destekli tedavinin 28 gün ve bir yıllık mortalite oranlarında anlamlı düşüş izlenmiştir (24). Schuetz ve arkadaşları 14 klinik çalışmayı değerlendirdiğinde PCT destekli antibiyotik kullanımının mortalite veya tedavi başarısızlığı artışı ile ilişkisi olmadığını değerlendirmişlerdir (25). Bir çok metaanaliz seri PCT ölçümlerinin antibiyotik tedavisi süresini azaltmada faydalı olduğunu destekle-

Resim 1. Prokalsitoninin toplum kökenli pnömoni etiyolojisi, klinik durumu ve 30 günde mortalite ile ilgili ortalama değerleri.



mektedir. MOSES çalışması büyük prospektif, çok merkezli, 858 hastada mortaliteyi öngörmek için yapılan bir çalışmadır, PCT düzeyleri dördüncü günde %80'den fazla azalması olmayan hastalarda 28 günlük mortalite oranlarında artış saptanmıştır (26). IDSA/ATS tarafından PCT düzeyleri ve klinik kriterlerin bileşiminin VIP hastalarında antibiyotik tedavisinin kesilmesi için rehber olabileceğini zayıf öneri olarak sunmaktadır (2).

Pro-adrenomedullin

Adrenomedullin aynı zamanda kalsitoninin ailesinin bir üyesidir. İmmünmodülatör, metabolik ve bakterisit aktiviteye sahip bir vasodilatör ajan olarak işlev görür. Vazodilatasyon etkisi cAMP düzeyini artırarak ve endotel hücrelerinde nitrik oksit salınımını sağlayarak olmaktadır (27). Ancak kanda hızlı düşmesi ve atılımı ile kararlı bir durumda değildir ve bu nedenle güvenilirliği genişletmek için orta bölge fragmanı olan Pro-Adrenomedullin (Pro-ADM) ölçülür (28). Pro-ADM enfeksiyona inflamatuvar sitokin yanıtı yoğunluğu ve pnömoni ağırlığı ile ilişkili görünmektedir, ancak aynı zamanda kalp yetmezliği ve renal disfonksiyonda da yükselebilir (29). Çok merkezli 1653 acil servis hastasının alındığı bir prospektif kohort çalışmasında, yüksek pro-ADM düzeyi hastalık şiddeti ve mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir (30).

Laktat

Normal sağlıklı hastalarda dolaşımdaki kan laktat seviyesi 0,5 ila 1 mmol/L ve kritik hastalıklı hastalarda 2 mmol/L'e kadar normal konsantrasyonlarda olabilir. Laktat hipoperfüzyon ve doku hipoksinin en iyi belirteci olarak kabul edilir. > 2.5 mmol/L değerleri, TGP'li hastalarda ciddiye (sepsis-septik şok), kötü prognoz ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak izlenmektedir. Yazarlar tarafından, hipotansiyonu olsun/olmasın, TGP ve laktat > 2.5 mmol/L ve/veya PCT > 1 ng/mL olan hastaların taburcu edilmemesi gerektiği ve yine laktat seviyesi > 4 mmol/L ve PCT > 10 ng/mL olan hastaların YBÜ ihtiyacı açısından (yüksek bakteri üreme ve septik şoka ilerleme olasılığı) değerlendirilmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır (31). Anaerobik metabolizma ile laktat üretimi (A tipi laktik asidoz) doku hipoperfüzyon ve sepsis için belirteç olarak kullanılır. Bu Tip B laktik asidozun ayırt edilmesi için klinik olarak gereklidir (B1, karaciğer yetmezliği; B2, ilaç veya toksinler; B3, me-

tabolizma hataları). Ayrıca, azalmış laktat klirensi (öncelikle karaciğer ve bir dereceye kadar böbrek) doku hipoksisi olmaksızın laktat konsantrasyonunun artmasına katkıda bulunabilir (32). Laktat ve laktat klirensi prognostik olarak kullanılan biyobelirteçlerdir. Sepsisli normotansif hastalarda, laktat yakından izlenir, çünkü 4 mmol/L'nin üzerinde bağımsız olarak yüksek mortalite ile ilişkilidir (33). Diğer yandan, Jo ve arkadaşları, ciddi TGP hastalarında CURB-65 ve PSI'nin ölüm oranlarını tahmini için, National Early Warning Score-Lactate (NEWS-L) şeklinde isimlendirdikleri laktat içeren yeni bir şiddet indeksi ile karşılaştırmışlardır. NEWS-L; sistolik kan basıncı, solunum hızı, kalp atış hızı, vücut ısısı, oksijen satürasyonu, yaşı, ek oksijen ihtiyacı, bilinç düzeyi ve laktat değerlerini barındırmakta. Bu çalışmada, mortalitenin belirli seçilen aralıklarda laktat değerlerine göre arttığını gözlemlemişlerdir, ancak PSI veya CURB-65 ile arasında anlamlı fark izlenmemiştir, NEWS-L skoru PSI ve CURB-65 gibi yatan TGP'li hastalarda mortaliteyi öngörmede kullanılabilir sonucuna varmışlardır (34).

Çözünür Myeloid Hücreler Üzerinden Salınan Tetikleyici Reseptör -1 (sTREM-1)

Nötrofil, olgun monosit ve makrofaj yüzeyinden salgılanan bir aktivasyon reseptörüdür, bakteri veya mantarlar tarafından uyarıldığında sinerjistik olarak inflamatuvar yanıtı başlatır (35). Membranöz formun aksine myeloid hücrelerden salınan çözünür form enfeksiyöz süreçlerde spesifik olarak arttığı bilinmektedir (36). IDSA/ATS rehberi 6 meta-analiz sonucunda HAP/VIP tanısında BAL sıvısında bakılan sTREM düzeyini değerlendirdiğinde ne zaman antibiyotiğe başlanacağına karar vermek için BAL sıvı sTREM seviyesinin kullanılmamasına dair güçlü bir öneri sunmaktadır (2).

Beyaz Küre Sayısı (WBC)

Beyaz kan hücresi (WBC) sayımı, hem yükselmesi hem de azalması tanıya yardımcı olmak için kullanılır. Ek olarak, diferansiyel WBC'ler (nötrofil/lenfosit sayım oranı) enfeksiyona yanıtın türü hakkında bilgi verebilir, nötrofil/lenfosit sayım oranının prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine ait kanıtlar vardır. Sistemik inflamasyon sırasında nötrofillerin sınırlandırılması ve kök hücrelerin uyarılması nötrofiliye yol açar, oysa hızlandırılmış apoptoz lenfositopeniye neden olur (37).

Diğer Biyobelirteçler

ProET1: Klinik şiddeti, mortalite ve yoğun bakım kabulü ile ilişkilidir. Bir çalışmada, CRP, PCT ve beyaz kan hücreleri ile karşılaştırıldığında YBÜ ihtiyacını tahmin etmede daha etkin olduğu gösterilmiştir (38).

Kopeptin: Arginin-vazopressin (AVP), hipotalamusun paraventricüler nükleusundan salınan ve hipofizde depolanan bir hormondur. TGP'li hastalar ve sağlıklı deneklerle kan konsantrasyonu karşılaştırıldığında ilk yedi güne yoğun bakım kabulü ve mortalite tahmininde etkin olduğu söylenmektedir (39). 1740 hastayı içeren yayınlanmış en büyük çalışmada 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede kullanıldığında MRproADM'ye benzer, ancak CRP, PCT ve CURB-65'ten daha değerli olduğu kabul edilmiştir (40). Özetle PSI ve CURB-65 ile birlikte değerlendirilerek pnömoni risk sınıflamasında kullanılabilir yararlı bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir.

Natriüretik peptidler: Hem proatriyal natriüretik peptid (proANP) hem de B tipi natriüretik peptid (proBNP) TGP'de mortalite için prognostik faktörler olarak ince-

lenmiştir. En büyük katkıları, proBNP'nin, 200 pg/mL konsantrasyonları tespit edildiğinde, pnömoniyi akut kalp yetmezliğinden (%76.5 duyarlılık ve %60.8 özgüllük) farklılaştırmada değerli kabul edilmektedir (41).

SONUÇ

Pnömonili hastaların yönetiminde çeşitli biyobelirteçlerin kullanımı hastane yatışı, yoğun bakım ihtiyacı, antibiyotik tedavi süresi ve/veya hastanın progresyonu tanımlamaya yardımcı olabilir. Şu ana kadar pnömoni tanısını tek başına koyabilecek bir biyobelirteç yoktur. Daha duyarlı ve özgül biyobelirteçler bulunduğu gelecekte pnömoni tanı, yönetim ve tedavide daha fazla deneyim elde edilecektir.

KAYNAKLAR

1. Wunderink RG. Community-acquired pneumonia versus healthcare-associated pneumonia. The returning pendulum. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:896-8.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61-e111.
3. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Lenci H, Delour P, Onimus Tet al. Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Crit Care* 2005;9:R238-45.
4. Kaziani K, Sotiriou A, Dimopoulos G. Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30:221-5.
5. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:203-14.
6. España PP, Capelastegui A, Bilbao A, Diez R, Izquierdo F, López de GoicoecheaMJ, et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.2012;31:3397-405.
7. Viasus D, del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, García-Vidal C, Acosta-Reyes J, GaravitoA, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72:273-82.
8. Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004; 15;116:529-35
9. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, Nielsen LP et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007; 57:547-54.
10. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125:1335-42
11. Julián-Jiménez A, González-Castillo J, Candel FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresaral paciente con neumonía adquirida en la comunidad? Alternativas a las escalaspronósticas y a la hospitalización convencional. *Rev Clin Esp*. 2013;213:99-107.7
12. Viasus D, del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, García-Vidal C, Acosta-Reyes J, GaravitoA, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquiredpneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72:273-82
13. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 1;34:895-901
14. Brechot N, Hekimian G, Chastre J, Luyt CE. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(Suppl 1):S19-24.
15. Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection*. 2009;37:358-64.
16. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community acquiredpneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138:121-9.

17. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*.2014;371:1619–28
18. Christ-Crain M, Schuetz P, Muller B. Biomarkers in the management of pneumonia. *Expert Rev Respir Med* 2008;2:565–72.
19. Staehler M, Hammer C, Meiser B. Differential Diagnosis of acute rejection and infection with procalcitonin and cytokines. *Langenbecks Arch Chir* 1997;1:205–9.
20. Al Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996;24:434–6.
21. Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, Gandhi PU, de Bernardinis B, Magrini L, et al. Diagnostic and prognostic utility of procalcitonin in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Am J Med*. 2016;129:96–104
22. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo-de los Reyes MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2014;32:225–35
23. Viasus D, del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, García-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72:273–82
24. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P2, Vermeijden WJ4, Haas LE et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infect Dis* 2016;16:819–27.
25. Schuetz P, Briel M, Mueller B. Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. *JAMA* 2013;309:717–8.
26. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin MONitoring SEpsis (MOSES) study. *Crit Care Med* 2017;45:781–9
27. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*. 2000 Apr;21:138–67.
28. Christ-Crain M, Schuetz P, Muller B. Biomarkers in the management of pneumonia. *Expert Rev Respir Med* 2008;2:565–72.
29. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care* 2007;13: 578–85.
30. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest* 2009; 136:823–31.
31. Julián-Jiménez A, Marquez Alonso JA, Fernández Elías E, Flores-Chacartegui M. Power of lactate and procalcitonin to predict bacteremia and mortality in the Emergency Department *Med Clin (Barc)*. 2014;143:330–1.41
32. Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management. *Chest* 2016;149:252–61.
33. Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management. *Chest* 2016;149:252–61.
34. Jo S, Jeong T, Lee JB, Jin Y, Yoon J, Park B. Validation of modified early warningscore using serum lactate level in community-acquired pneumonia patients. *The National Early Warning Score-Lactate score*. *Am J Emerg Med*. 2016;34:536–41.
35. Ewig S, Welte T. Biomarkers in the diagnosis of pneumonia in the critically ill: don't shoot the piano player. *Intensive Care Med* 2008;34:981–4.
36. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin- guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38:2229–41.
37. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1796–801.
38. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C, et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2008;8:22.44
39. Kolditz M, Ewig S, Höffken G. Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers. *Eur Respir J*. 2013;41:974–84.
40. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttrop N, Welte T, et al., The CAPNETZ Study Group. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax*. 2010;65:208–14.
41. Usuda D, Sangen R, Hashimoto Y, Muranaka E, Linuma Y, Kanda T. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6:e010440.



Uzm. Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA¹, Dr. Berat BAŞDEMİR¹, Doç. Dr. Serhat EROL¹,
Doç. Dr. Fatma ÇİFTÇİ¹, Prof. Dr. Aydın ÇİLEDAĞ¹, Doç. Dr. Serkan ENÖN², Prof. Dr. Akın KAYA¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Maligniteyi Taklit Eden Granülomatöz Polianjitis Olgusu

GİRİŞ

Granülomatöz polianjitis, genellikle küçük çaplı, daha az olarak da orta çaplı damarları tutan, antinükleer sitoplazmik antikor (ANCA) ile sıklıkla ilişkili otoimmün bir hastalıktır. Sistemik nekrotizan vaskülit, nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve nekrotizan granülomlar ile karakterizedir. Akciğer tomografisinde kitle ve nodüler lezyonlar olması nedeniyle malignite ön tanısı ile kliniğimize yönlendirilen ve granülomatöz polianjitis tanısı alan bir hastamızın bulgularının sunulması ve tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU

Kırkbir yaşında erkek hasta, iki aydır devam eden yan ağrısı nedeniyle çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) bilateral akciğer apekslerinde kitle lezyonları, parankimde yaygın milimetrik nodüller, fokal buzlu cam alanları ve mediastinal lenfadenopati izlenmesi nedeniyle ile göğüs cerrahisi kliniğine yönlendirilmiş. Pozitron emisyon tomografi (PET-BT) çekilmiş ve nazofarenkste, maksillada, akciğerdeki kitle ve nodüler lezyonlarda ve mediastinel lenf nodularında patolojik düzeyde aktivite artışı saptanmış. Hastaya tomografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış ve patoloji sonucunun nekrotik materyal olarak raporlanması üzerine, hasta mediastinel lenf nodularının endobronşiyal ultrasonografi ile örneklenmesi amacıyla kliniğimize yönlendirildi. Hasta kliniğimize başvurduğunda önceden var olan yan ağrısına ek olarak son üç-dört gündür ortaya çıkan öksürük, kahverengi balgam ve nefes darlığı şikayeti mevcuttu. Bilinen kronik bir hastalığı yoktu, bir ay önce orta kulak iltihabı nedeniyle ile tedavi görmüştü. Otuz paket-yıl sigara öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde bilateral yer yer ince raller mevcuttu. Oda havasında alınan arter kan gazında pH 7,45 PaO₂: 58 mmHg, PaCO₂: 34 mmHg SaO₂: %90 olarak saptandı. C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon yüksekliği dışında, hemogram ve biyokimya değerlerinde patoloji yoktu. Akciğer grafisinde önceki grafisine göre artış gösteren bilateral heterojen

opasiteler mevcuttu. Hastaya oksijen desteği ile birlikte, ayırıcı tanıda düşünülen enfeksiyöz nedenler için kültürleri alınarak piperasilin-tazobaktam ve levofloksasin tedavisi başlandı, romatolojik patolojiler açısından da ANA, ANCA, antiDS-DNA, RF, CCP düzeyi istendi. Kliniğimizde takibinin üçüncü gününde nefes darlığında artış, hipoksemisinde derinleşme, az miktarda hemoptizi ve akciğer grafisinde bilateral yaygın opasiteler izlenen hastaya toraks bt çekildi. Toraks BT'de her iki akciğerde yaygın kitle ve nodüller, buzlu cam alanları ve interlobüler septal kalınlaşmalar izlendi. Aynı gün hemoptizinin ortaya çıkması, hB değerinin 13.5 g/dL'den 10.5 g/dL'ye gerilemesi üzerine mevcut bulguların alveoler hemoraji ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Bronkoskopi eşliğinde bronkoalveoler lavaj örneği alınması planlandı ancak, derinleşen hipoksemi nedeniyle işlem yapılamayarak hasta yoğun bakıma alındı. Mevcut bulgulara ek olarak hastanın serum kreatinin düzeyi 0.8 mg/dL'den 1.5 mg/dL'ye artması, tam idrar tetkikinde proteinüri ve hematüri saptanması nedeni ile vaskülit düşünülerek romatoloji bölümüne konsülte edildi. Hastada nekrotizan vaskülit düşünülüdü ve klinik tablosunda hızlı bozulma olması da nedeniyle ANCA sonuçlarını beklemeksizin pulse steroid ve plazmaferez tedavisi planlandı. Kreatinin artışı ve proteinüri nedeni ile nefrolojiye danışılan hastada mevcut bulgular vaskülit böbrek tutulumu lehine düşünüldü. Hastaya üç gün 1 g metilprednisolon tedavisi ile birlikte, plazmaferez başlandı. Eşlik edebilecek enfeksiyonlar açısından piperasilin-tazobaktam tedavisi meroneme geçildi. Pulse steroid tedavisinin ikinci gününde, hipoksemisinde derinleşme devam etmesi, kreatinin düzeyinin 3.5 mg/dL'e kadar artması nedeniyle hastanın tedavisine intravenöz immün globülin (IVIg) eklendi. PaO₂/FiO₂ değeri 80'e kadar düşen hastaya yüksek akımlı nazal kanül (HFNC) (50 L/dakika akım hızı ve %90 FiO₂ ayarları ile) ve noninvasif mekanik ventilasyon (NIMV) (EPAP 8 cmH₂O, IPAP 15 cmH₂O, %90-100 FiO₂ ayarları ile) ile dönüşümlü olarak solunum desteği sağlandı. ANCA ++ ve antiPR3 + olarak saptanan hastada mevcut bulgular ile granülomatöz polianjitis düşünüldü. Üç gün pulse steroid sonrası metilprednisolon dozu 1 mg/kg/gün olarak değiştirildi. Yedi kez gün aşırı plazmaferez ve beş gün IVIg tedavisi uygulandı. Aylık siklofosfamid tedavisi intravenöz olarak planlandı ve ilk dozu pulse steroid tedavisi sonrasında uygulandı. Takipte hastanın bilinç durumunda ve hemodi-

namik durumunda bozulma olmazken, oksijen ihtiyacında azalma, radyolojik olarak bulgularda regresyon, kreatinin düzeyinde gerileme izlendi. Alınan balgam, kan ve idrar kültüründe üreme olmadı. Almakta olduğu antimikrobiyal tedavileri enfeksiyon hastalıkları önerisiyle kesildi. Oksijen ihtiyacı ortadan kalkan, klinik olarak stabil seyreden hasta, yoğun bakım yatışının altıncı gününde uzun süreli tedavisinin devamı için romatoloji servisine transfer edildi ve idame tedavisine geçilerek klinik takibe alındı.

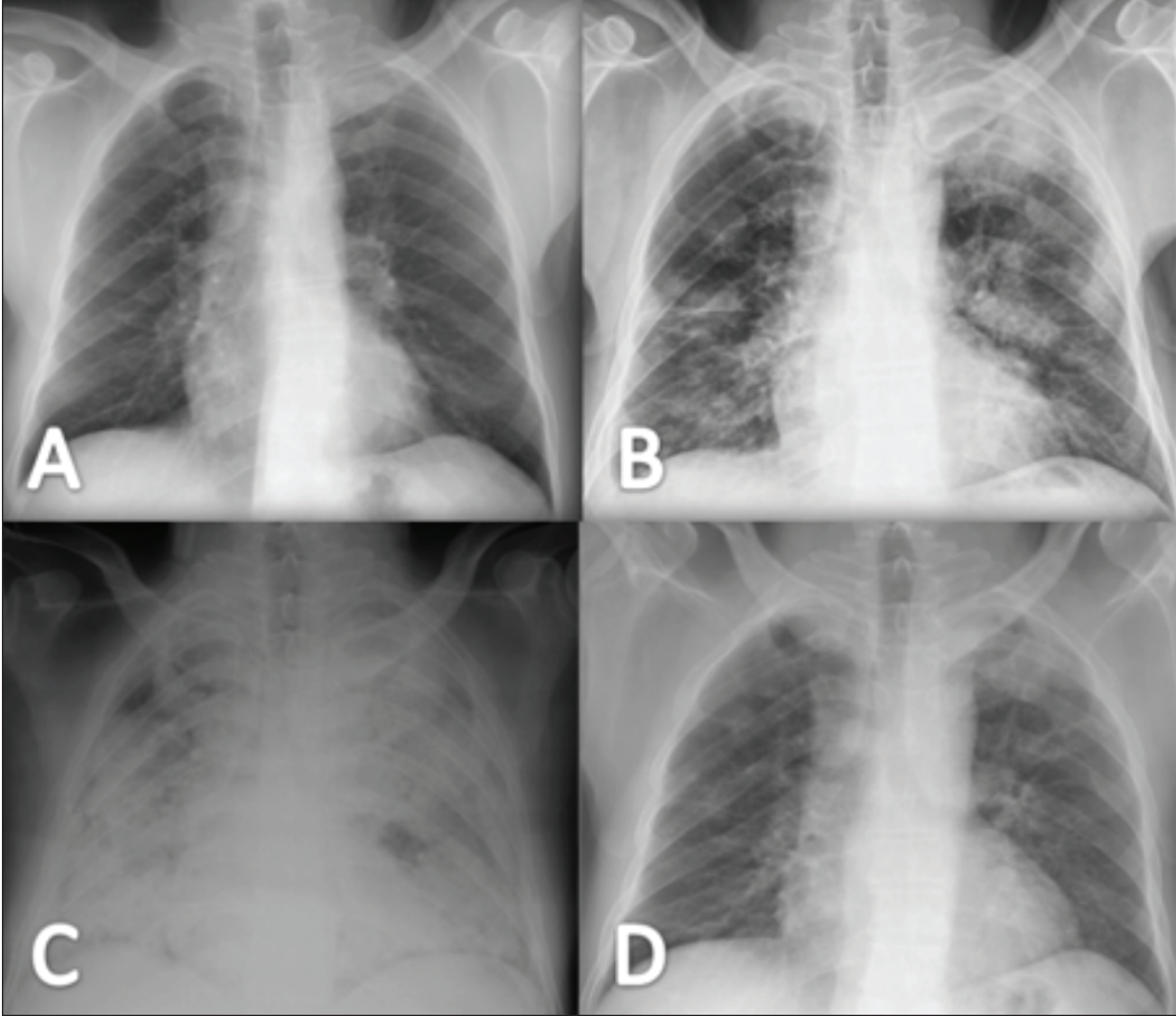
TARTIŞMA

Daha önceden Wegener granülomatözü olarak da adlandırılan granülomatöz polianjitis, sıklıkla üst-alt hava yollarında ve böbrekte tutulum yapmakla birlikte; nörolojik, kardiyak, göz ve cilt tutulumu ile de bulgu verebilmektedir. Renal tutulum olguların %80 ila 90'ında görülse de, hastanın ilk başvurusunda yaklaşık %40'ında mevcuttur. Aktif sistemik hastalığı olan bireylerin %85-90'ında ANCA ve anti-PR3 pozitif saptanır. İleri yaş, bozulmuş böbrek fonksiyonları, alveoler hemoraji varlığı ve anti-PR3 pozitifliği kötü prognoz ile ilişkilidir. Hastalığın etyolojisi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi enfeksiyöz etkenler, çevresel, kimyasal, toksik etkenler ile ilaçlar, genetik yatkınlığı olan insanlarda tetikleyici olabilmektedir. Kulak, burun veya üst solunum yollarının bakteriyel, mikobakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonları ve *S. aerius*'un nazal taşıyıcılığı enfeksiyöz tetikleyicilerin en bilinen örneklerindedir. Sefotaksim, minosiklin, propiltiourasil, karbimazol, metimazol, adalimumab, etanercept, infliximab, allopurinol, cefotaxime, hidralazin, kokain gibi ilaçlar hastalığı tetikleyen ilaçlardandır.

Olgumuzda hastane başvurusundan yaklaşık bir ay önce geçirilmiş bir orta kulak iltihabı öyküsü mevcuttu. Bu durum aslında vaskülitin kulak tutulumu olabileceği gibi, hastalığın ortaya çıkışını tetikleyen bir enfeksiyöz neden olabileceği de düşünülmektedir. Hastamızın kötü prognoz ile ilişkili olacak alveoler hemorajisi, renal tutulumu ve anti-PR3 pozitifliği mevcuttu; takibinde ağır solunum yetmezliği gelişmesi nedeniyle yoğun bakımda takip edilmiş, NIMV ve HFO tedavisi uygulanmıştı.

Tanıda etkilenen organlara ait semptom ve fizik muayene bulguları, ANCA, anti-PR3, anti MPO, böbrek fonksiyon testleri, hemogram, tam idrar tetkiki gibi laboratuvar tetkikleri, özellikle üst havayolları ve akciğerlere ait radyolojik bulgular, alveoler hemorajinin saptanabileceği bronkoalveoler lavaj ve etkilenen organdan alınacak biyopsi örneği yol göstericidir. Radyolojik olarak en sık saptanan bulgular değişen boyutlarda gö-

Resim 1 A. Hastanın hastaneye başvuru anındaki akciğer grafisi; sağ akciğer apekte opasite **B.** Hastanın kliniğimize kabulü esnasındaki akciğer grafisi; bilateral heterojen gölge koyulukları **C.** Hastanın kliniğimize yatışının üçüncü gününde solunum klinik bozulma sonrası çekilen akciğer grafisi; bilateral yaygın opasite **D.** Hastanın tedavi sonrası 10. günde çekilen akciğer grafisi; bilateral infiltrasyonların tama yakın regresyonu.



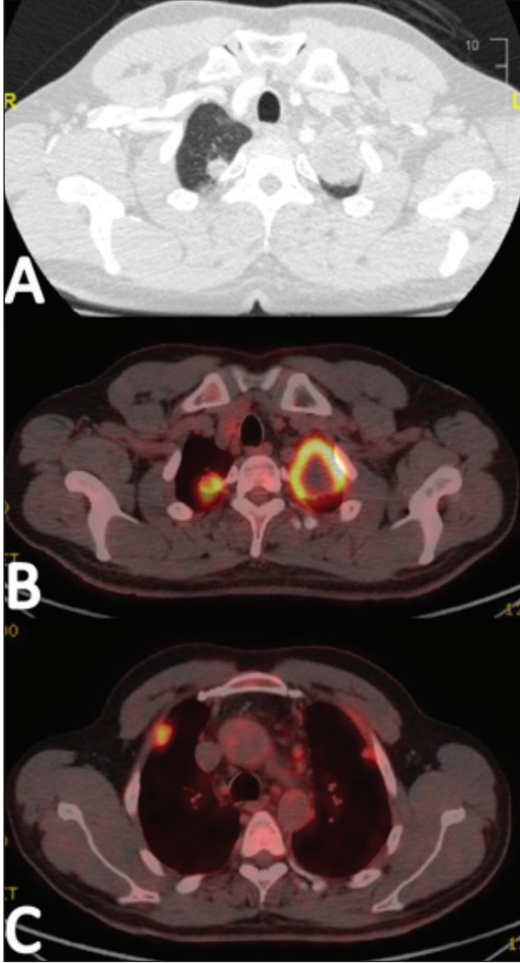
rülen nodül ya da kitle görünümüdür. Nodül ve kitle görünimleri sıklıkla subplevral ve perbronkovasküler yerleşimli olup, %30-50 oranında kaviter özellik gösterirler. Ayrıca, kapillerit ve alveoler hemoraji ile ilişkili olabilecek diffüz ya da yamalı özellikte buzlu cam ve konsolidasyon alanları saptanabilir. Akciğer parankimi dışında üst ve alt havayollarında darlıklar, lokalize ya da diffüz duvar kalınlaşmaları görülebilir. Hem akciğer parankimi hem havayollarında saptanan bu bulgular enfeksiyonlar, primer/metastatik maligniteler, amiloidoz, septik emboliler, eozinofilik pnömoni, organize pnömoni gibi tablolarla karışabilmektedir.

Olgumuzun toraks BT'sinde her iki akciğer apeksinde kitle lezyonu, subplevral ve peribronşiyal yerleşimli nodüller mevcuttu ve henüz diğer sistem bulguları olmaması da nedeniyle öncelikle malignite ön tanısı ile tetkik edilmişti. Ancak BT'deki kitle lezyonlarının bilateral, özellikle subplevral yerleşimli ve nispeten düz-

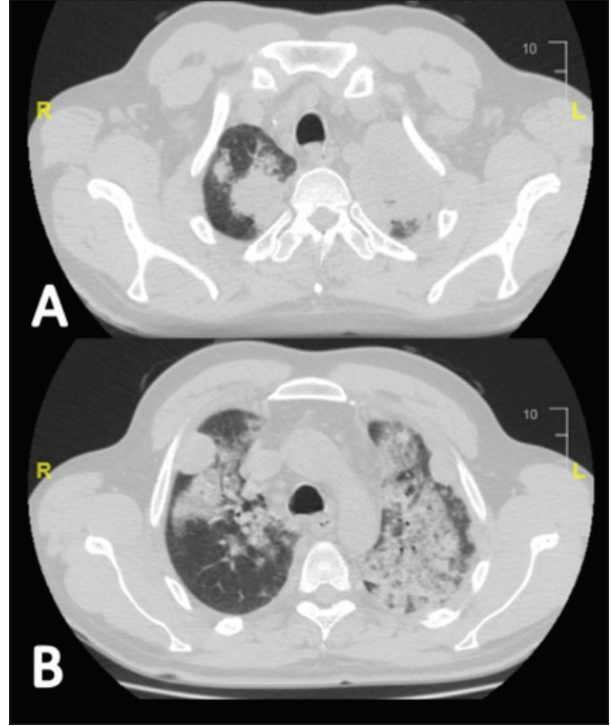
gün sınırlı olmaları, fokal buzlu cam alanlarının olması nedeniyle bu hastada vaskülit akciğer tutulumunun da ayırıcı tanıda düşünülmesini sağlamıştı.

Tedavide amaç hastalığın şiddetine göre düzenlenerek, remisyon indüksiyonu ve remisyon idamesi ile geri dönüşümsüz organ hasarını en aza indirmektir. İndüksiyon tedavisinde kortikosteroidler, siklofosfamid, rituksimab; idame tedavide ise kortikosteroidler, metotreksat, azatiyopürin mikofenolat mofetil tedavi seçeneklerindedir. TNF blokörleri, IVIG, bortezomib başarılı sonuçları gösterilmiş henüz etkinliği kanıtlanmamış yöntemlerdir. Plazmaferez ise diffüz alveoler hemoraji, şiddetli böbrek tutulumu ve şiddetli nörolojik tutulum varlığında uygulanan bir tedavi yöntemidir.

Resim 2. A. Hastanın hastaneye başvuru esnasında çekilen toraks BT'de her iki akciğer apeksinde kitle görünümü B. PET-BT de her iki akciğer apeksinde kitlede patolojik düzeyde FDG tutulumu C. PET-BTde her iki akciğerde subplevral yerleşimli nodüllerde patolojik düzeyde FDG tutulumu.



Resim 3. A. Hastanın kliniğimize yatışının 3. gününde solunum klinik bozulma sonrası çekilen toraks BT'de her iki akciğer apeksindeki kitle görünümünün boyutlarında artış B. Subplevral yerleşimli nodüllerin boyutlarında artış, her iki akciğer parankiminde alveoler hemoraji ile uyumlu olduğu düşünülen yaygın buzlu cam alanları ve interlobüller septal kalınlaşmalar.



vam etmesi nedeniyle, ANCA ilişkili nötrofil aktivasyonunu engellemesi amacıyla tedaviye IVIG eklendi. Bu tedaviler sırasında bozulan oksijenizasyonun sağlanması amacıyla HFNC ve NIMV ile solunum desteği, sekonder enfeksiyonlar açısından geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi uygulandı.

Radyolojik olarak maligniteyi taklit eden granümatöz polianjitis olgusu, hastalığın tanısı ve şiddetli sistemik bulguların başarılı yönetimine dikkat çekmek için sunuldu.

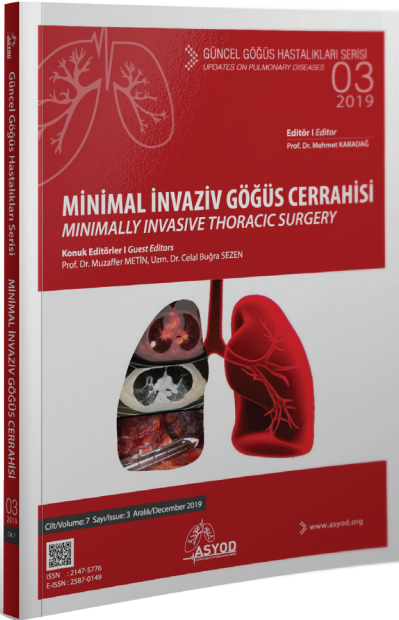
Olgumuzda şiddetli hastalık bulgularının olması nedeniyle yüksek doz kortikosteroid, siklofosfamid ve plazmaferez tedavisi uygulandı. Mevcut tedavi altında klinik bulgularda bozulmanın de-

KAYNAKLAR

1. A Greco, C Marinelli, M Fusconi, GF Macri, A Gallo, A De Virgilio, G Zambetti, M de Vincentiis. Clin manifestans in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Jun; 29(2): 151-9.
2. Langford, C.A. Update on the Treatment of Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's) *Curr Treat Options Cardio Med* 2012 (14): 164-76
3. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalçındağ N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583-94.
4. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):91-101.

İçindekiler | Contents

Preoperatif Hasta Seçimi, Ameliyat Hazırlığı ve Cerrahi Aletler • Dr. Ömer ÖNAL	7
<i>Preoperative Patient Selection, Surgical Preparation and Surgical Instruments</i>	
Videotorakoskopik Sempatektomi • Dr. Volkan ERDOĞU, Dr. Özkan SAYDAM	17
<i>Videothoroscopic Sympathectomy</i>	
Videotorakoskopik Hacim Küçültücü Cerrahi • Dr. Muzaffer METİN, Dr. Volkan ERDOĞU	28
<i>Videothoroscopic Volume Reduction Surgery</i>	
VATS Lobektomi, Segmentektomi, Pnömonektomi • Dr. Celal Buğra SEZEN, Dr. Cemal AKER	37
<i>VATS Lobectomy, Segmentectomy, Pneumonectomy</i>	
Uniportal Rezeksiyonlar • Dr. Akif TURNA	43
<i>Uniportal Resections</i>	
VATS Özofagus Cerrahisi • Dr. Atilla EROĞLU, Dr. Yener AYDIN	53
<i>VATS Esophageal Surgery</i>	
Mediastinal Hastalıklarda Videotorakoskopik Cerrahi • Dr. Serhan TANJU, Dr. Murat KAPDAĞLI	63
<i>Videothoroscopic Surgery for Mediastinal Diseases</i>	
Video Yardımlı Ampiyem Cerrahisi (Dekortikasyon, Delokülasyon) • Dr. Ali Murat AKÇIL, Dr. Levent CANSEVER	72
<i>Video Assisted Empyema Surgery (Decortication, Deloculation)</i>	
VATS ile Diyafragma Cerrahisi • Dr. Atilla TÜRKYILMAZ, Dr. Celal TEKİNBAŞ	79
<i>Diaphragmatic Surgery with VATS</i>	
Videotorakoskopik Sleeve Rezeksiyon • Dr. Kenan Can CEYLAN, Dr. Arkan ACAR	87
<i>Videothoroscopic Sleeve Resection</i>	
Subkostal ve Subksifoid Rezeksiyonlar • Dr. İlker KOLBAŞ, Dr. Talha DOĞRUYOL, Dr. Çağatay TEZEL	94
<i>Subcostal and Subxiphoid Resections</i>	
Uyanık VATS Ameliyatları • Dr. Ali Cevat KUTLUK	99
<i>Awake VATS Surgery</i>	
VATS Extended Rezeksiyonlar (Göğüs Duvarı Rezeksiyonları, Neoadjuvan Tedavi Sonrası Akciğer Rezeksiyonları) • Dr. Hüseyin MELEK, Dr. Cengiz GEBİTEKİN	107
<i>VATS Extended Resections (Chest Wall Resections, Lung Resections after Neoadjuvant Treatment)</i>	
VATS Komplikasyon ve Kriz Yönetimi • Dr. Salih DUMAN, Dr. Melek AĞKOÇ, Dr. Berker ÖZKAN	116
<i>VATS Complications and Crisis Management</i>	
Minimal İnvaziv Pektus Cerrahisi • Dr. Mehlika İŞCAN, Dr. Kamil KAYNAK	122
<i>Minimally Invasive Pectus Surgery</i>	
International VATS Experiences: Jordan • Dr. Hamdi Abu Ali	135
<i>Uluslararası VATS Deneyimleri: Ürdün</i>	
International VATS Experiences: Costa Rica • Dr. Albert Bolaños-Cubillo, Dr. William Guido-Guerrero	142
<i>Uluslararası VATS Deneyimleri: Kosta Rika</i>	
International VATS Experiences: Thailand • Dr. Sira Laohathai, Dr. Apichat Tantraworasin	149
<i>Uluslararası VATS Deneyimleri: Tayland</i>	





www.asyod.org

11-15 Mart 2020
Sueno Deluxe Hotel
Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

Uluslararası Katılımlı

ULUSAL AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ 2020



www.uask2020.com

OCT
MICE

Organizasyon Sekreteryası

OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.

19 Mayıs 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@uask2020.com