



AKCIĞER BÜLTEN

Cilt: 11 • Sayı: 1 • Yıl: 2023



5 KOAH GOLD 2023 Güncellemesi
Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ

28 Obstrüktif Hastalıklarda Mekanik Ventilasyon Stratejileri
Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN

50 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde İmmünoterapi
Dr. Öğr. Üyesi Orçun CAN
Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP

ISSN: 2667-8020

Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına
Akin Kaya

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akin Kaya

Editörler

Mehmet Bayram
Dildar Duman

Yayın Kurulu

Ahmet Erbaycu	Murat Kıyık
Aydın Çiledağ	Mustafa Çörtük
Ayşegül Karelezli	Muzaffer Metin
Ercan Kurtipek	Najib Rahman
Erdoğan Çetinkaya	Neslihan Özçelik
Esra Pehlivan	Nurhan Köksal
Gamze Kırkıl	Nurhan Saroğlu
Gökhan Mutlú	Nuri Tutar
Halit Çınarık	Özlem Erçen Diken
Hatice Selimoğlu Şen	Remzi Bağ
İnsu Yılmaz	Serir Özkan
M. Emin Akkoyunlu	Tevfik Özlü
Mehmet Karadağ	Yılmaz Bülbül

Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

Yayın Adı

Akciğer Bülten

Yayın Türü

Yerel Süreli

Yayın Şekli

4 Aylık (Türkçe)

Yayın Tarihi

Haziran 2023

Yayın İdare Merkezi:

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
İlkiz Sokak No: 17/5
Sıhhiye, 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 KOAH GOLD 2023 Güncellemesi
Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ
- 14 Kronik Solunum Hastalıklarında BTS Pulmoner
Rehabilitasyon Rehber Önerileri
Doç. Dr. Hülya DOĞAN
- 28 Obstrüktif Hastalıklarda Mekanik Ventilasyon
Stratejileri
Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN
- 37 Uyku ve Kardiyovasküler Hastalıklar
Prof. Dr. Handan İNÖNÜ KÖSEOĞLU
- 44 KTEPH'de Cerrahi ve BPA
Prof. Dr. Gökçen ORHAN
- 50 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde İmmünoterapi
Dr. Öğr. Üyesi Orçun CAN,
Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP
- 59 UASK 2023 Kongre'den Kareler

Yazım Kuralları

1. Akciğer bülteni dergisi, Akciğer sağlığı ve yoğun bakım derneği (AS-YOD) 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>). Anatomik terimlerin Latinceleri kullanılmalıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okundukları 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 yazıları; 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 alındığı 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 bültene 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/maknasyaz/>)" 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) fotoğraftan 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 numaralandırılmamalıdır. Dergi isimleri "Index Medicus" ve "Ulakbim/Türk Tıp Dizini"ne göre kısaltılmalıdır. Kaynakların yazılımlı aşağıdaki örnekler 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 yazarı 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=nlmcatlog>). Yıl;Cilt:ilk 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 eki 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. Kaçınca 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. Kaçınca baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı:Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örnek: Grey EF. Cystic fibrosis. In: Green AB, Bown 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 yazarı 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 yazarı 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:ilk 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 başharfi. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); Yılı.

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

Editörden



Değerli okuyucularımız;

Akciğer Bülten'in 2023 yılı ilk sayısı ile karşınızdayız. Prof. Dr. Gamze Kırkıl ve Prof. Dr. Nuri Tutar Hocalarımıza büyük bir özveri ve başarı ile yürüttükleri Akciğer Bülten editörlüğünü devralmış bulunuyoruz. Prof. Dr. Gamze Kırkıl ve Prof. Dr. Nuri Tutar Hocalarımıza emekleri için çok teşekkür ediyoruz.

Akciğer Bülten'de göğüs hastalıklarında bilgilerimizi güncellediğimiz, klinik pratiğimize de katkı sağlayabilecek, keyifle okunabilecek yazılara yer vermeye çalışıyor olacağız. Yazıları ile dergimize katkı sağlayan tüm hocalarımıza teşekkürü bir borç biliriz. Bu sayımızda da mümkün olduğu kadar güncel konuları ve son dönemde yenilenen rehberleri paylaşmaya çalıştık. KOAH'ta GOLD 2023 Rehberi, Pulmoner Rehabilitasyonda BTS Rehber Önerileri değerli hocalarımız tarafından kaleme alındı. Ayrıca, Uyku ve Kardiyovasküler Hastalıklar, Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde İmmünoterapi, KTEPH'de Cerrahi ve BPA ve Obstrüktif Hastalıklarda Mekanik Ventilasyon Stratejileri gibi güncel konuları bu sayımızda bulabilirsiniz.

UASK 2023 kongremizi zengin bilimsel içeriği, çok yoğun bir katılım ve olumlu geri dönüşlerle tamamlamış bulunuyoruz. Sizleri şimdiden 6-10 Mart 2024'te gerçekleştireceğimiz UASK 2024 kongremize davet ediyor, yine zengin bilimsel içeriği ile göğüs hastalıkları alanına değer katacağını ve hepimize iyi geleceğini düşündüğümüz bir kongrede bir arada olmayı diliyoruz.

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

İyi okumalar...



Prof. Dr. Mehmet BAYRAM

İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul



Doç. Dr. Dildar DUMAN

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



Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ

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

KOAH GOLD 2023 Güncellemesi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) için Küresel Girişim (GOLD), KOAH hastalarının tedavisi ve yönetimi için kanıta dayalı bilimsel öneriler sunmakta ve tüm dünyada hekimler için yol gösterici olmaktadır. İlk kez 2001 yılında yayınlanan GOLD raporu, her yıl Kasım ayında güncellenmektedir. GOLD 2023 Raporundaki yenilikler bölümlerine göre Tablo 1'de özetlenmiştir.

BÖLÜM 1. TANIM VE GENEL BAKIŞ

KOAH Tanımı

GOLD 2023'te KOAH; "Kalıcı, sıklıkla progressif hava akımı obstrüksiyonuna sebep olan havayolları (bronşit, bronşiolit) ve/veya alveollerde (amfizem) anormalliklerin neden olduğu kronik solunumsal semptomlar (nefes darlığı, öksürük, balgam ve alevlenmeler) ile karakterize heterojen bir akciğer durumu" olarak tanımlanmıştır. Tanımda; özellikle kalıcı olan hava akımı obstrüksiyonunun sıklıkla ilerleyici olmasına, nefes darlığı-öksürük-balgam semptomları içinde alevlenmelere ve hastalığın heterojenitesine vurgu yapılmıştır.

Sebepler ve Risk Faktörleri

KOAH, akciğerlere zarar verebilen ve/veya akciğerlerin normal gelişim ve yaşlanma sürecini değiştirebilen bireyin yaşamı boyunca (T) gen (G) ve çevre (T) etkileşiminden (GET) kaynaklanır.

KOAH'a yol açan başlıca çevresel maruziyetler; tütün içimi, ev içi ve dış ortam hava kirliliğinden kaynaklanan toksik partiküllerin



Tablo 1. KOAH-GOLD 2023 raporundaki başlıca yenilikler.

Tablo 1. KOAH-GOLD 2023 raporundaki başlıca yenilikler.	
Bölüm 1. Tanım ve Genel Bakış	<ul style="list-style-type: none">• KOAH tanımı• Kronik bronşit• Etiyolojik sınıflama-taksonomi
Bölüm 2. Tanı ve Değerlendirme	<ul style="list-style-type: none">• Tarama ve vaka bulma• Görüntüleme ve BT• ABCD gruplarının yerine ABE grupları
Bölüm 3. Önleme ve İdame Tedavisini Destekleyen Kanıtlar	<ul style="list-style-type: none">• Aşılama önerileri• KOAH mortalitesini azaltmaya yönelik terapötik girişimler• İnhaler tedavi ile ilgili konular• İnhaler KOAH tedavilerine uyum• Tele-rehabilitasyon• KOAH için girişimsel ve cerrahi tedaviler
Bölüm 4. Stabil KOAH Yönetimi	<ul style="list-style-type: none">• İnhaler tedavi yönetimi/inhaler cihaz seçimi• Başlangıç ve takip tedavi algoritmaları
Bölüm 5. Alevlenmelerin Yönetimi	<ul style="list-style-type: none">• Tanım• Değerlendirme• Ağırlığının sınıflandırılması
Bölüm 6. KOAH ve Komorbiditeler	Güncel kanıtlar eklenmiştir
Bölüm 7. COVID-19 ve KOAH	Güncel kanıtlar eklenmiştir

organik-inorganik tozlar, kimyasallar ve gazların solunmasıdır, ancak diğer çevresel ve konakçı faktörler (anormal akciğer gelişimi ve hızlanmış akciğer yaşlanması dahil), havayollarındaki inflamasyon (enfeksiyonlar, astım-hiperreaktivite) ve sosyoekonomik faktörler katkı sağlayabilir.

Nadir de olsa KOAH ile en ilgili en sık görülen genetik risk faktörü; α -1 antitripsin eksikliğine yol açan SERPINA1 genindeki mutasyonlardır.

Son iki yıldır GOLD raporuna eklenen KOAH tanımları: Erken KOAH; başlangıca yakın (biyolojik olarak erken) olan KOAH, Hafif KOAH: hava akımı kısıtlılığı hafif derecede olan KOAH, Genç KOAH:

20-50 yaş arası görülen KOAH, Pre-KOAH: $FEV_1/FVC \geq 0.7$ ancak solunumsal semptomlar ve/veya akciğerde yapısal değişiklikler (amfizem) ve/veya fizyolojik anormallikler (FEV_1 -DLCO gibi solunum fonksiyon parametrelerinde düşüklükler) olan KOAH, PRISm: Korunmuş oran bozulmuş spirometri yani $FEV_1/FVC \geq 0.7$ ancak FEV_1 ve/veya $FVC < 0.8$ olan KOAH olarak özetleyebiliriz. PRISm prevalansı %7-20 olup, aktif sigara içicilerinde ve sigarayı bırakmış kişilerde yüksektir ve BMI yüksek ve düşük olması ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, artmış tüm sebeplere bağlı mortalite ile ilişkili saptanmıştır.



Kronik Bronşit

Ardışık iki yıl ve yılda en az üç ay süre ile öksürük ve balgam semptomları olması ve bu durumu açıklayacak başka bir neden olmamasıdır. KOAH hastalarında kronik bronşit prevalansı %27-35'tir. KOAH'ta artmış kronik bronşit prevalansı ile ilgili faktörler; erkek cinsiyet, genç yaş, daha fazla sigara paketyılı, daha ağır hava akımı obstrüksiyonu, kırsal kesim ve artmış mesleksi maruziyetlerdir. Ayrıca; toz, kimyasal ve biyomas yakıtlar, ev içi ısınma ve pişirme araçları ile gastroözofajiyal reflü artmış kronik bronşit insidansı ile ilgili olabilmektedir.

Taksonomi

KOAH'ı etyolojilerine göre sınıflandıran (taksonomi) Tablo 2'de özetlenmiştir.

BÖLÜM 2. TANI VE DEĞERLENDİRME

Tanı

GOLD 2023'te tanıda değişiklik olmayıp, semptomları ve/veya risk faktörleri olan kişilerde KOAH'ı düşünmek ve tanı için, zorlu spirometri testi ile postbronkodilatör FEV₁/FVC < 0,7'da olduğunu göstermek gereklidir.

Tarama ve Vaka Bulma

Genel popülasyonda KOAH tanısı için spirometri testi ile tarama yapmanın rolünün çelişkili olduğu belirtilmiştir. Risk faktörü olmayan asemptomatik bireylerde spirometri testi ile tarama endikasyonu yoktur, ancak risk faktörü veya semptomu olan kişilerde erken vaka bulmak için spirometri testi yapmak gerekir.

Kombine Başlangıç KOAH Değerlendirmesi

Önceden ABCD grupları ve bu gruplara göre öneriler yapılmakta iken, GOLD 2023'te alevlenme riski yüksek olan hastaları kapsayan C ve D grupları semptomdan bağımsız olarak tek bir grupta; grup E olarak değerlendirilmekte ve ABE gruplarına göre öneriler sunulmaktadır (Şekil 1).

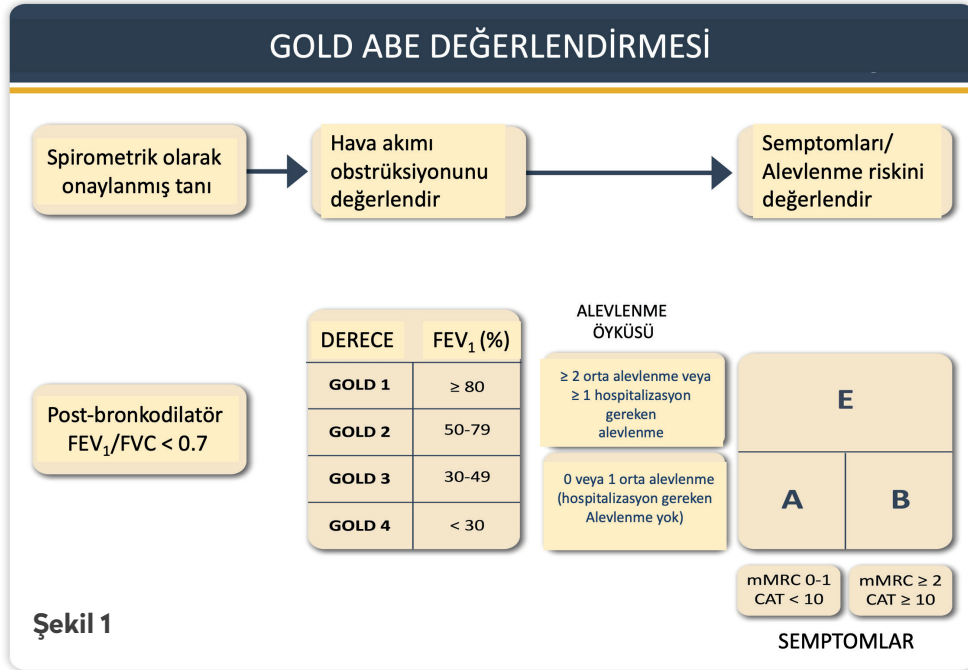
GÖRÜNTÜLEME

Akciğer Grafisi

KOAH'ta tanı için akciğer grafisi gerekli değildir, ancak alternatif tanıları dışlamak ve eşlik eden komorbiditelerin varlığını saptamak için değerlidir.

Tablo 2. KOAH için etyolojik sınıflama (taksonomi).

Sınıflama	Tanım	
KOAH-G (genetik olarak saptanmış)	Alfa-1 AT eksikliği Diğer genetik varyasyonlar	
KOAH-D (akciğer gelişiminde anormallik)	Erken yaşam olayları (prematürite, düşük doğum ağırlığı)	
Çevresel KOAH	KOAH-C (sigara)	<ul style="list-style-type: none"> • Sigara dumanı maruziyeti, intrauterin pasif maruziyet • E-sigara • Esrar
	KOAH-P (biyomas ve hava kirliliği)	Ev içi kirlilik, hava kirliliği, orman yangını, mesleksi maruziyetler
KOAH-I (enfeksiyonlara bağlı)	Çocukluk enfeksiyonları, tüberküloz ile ilişkili KOAH, HIV ilişkili KOAH	
KOAH-A (astım)	Özellikle çocukluk astımı	
COPD-U (bilinmeyen sebepler)	Bilinmeyen sebepler	



Bilgisayarlı Tomografi

Son yıllarda Bilgisayarlı Tomografi (BT), artan bir şekilde kullanılmıştır. Hem bir araştırma aracı hem de KOAH'ta yapısal ve patofizyolojik değişiklikleri saptama aracı olmuştur. Hastalık fenotiplerini, ağırlığını ve sonuçlarının anlaşılmasını sağlamıştır. Ayrıca, KOAH'ta BT kullanımı ile ilgili yeni bir tablo eklenmiştir (Şekil 2).

BÖLÜM 3. ÖNLEME VE İDAME TEDAVİSİNİ DESTEKLEYEN KANITLAR

KOAH'ta Aşılama Önerileri

KOAH hastalarında influenza ve pnömokok aşılarının alevlenme insidansını azalttığı gösterilmiştir ve tavsiye edilmektedir. GOLD 2023'te yenilik olarak 20 valen konjuge pnömokok aşısı önerilmektedir, eğer 20 valen konjuge pnömokok aşısı yapılmamış ise 15 valen (veya şu ana kadar uygulanan 13 valen) konjuge pnömokok aşısı yapılmış ise takibinde 23 valen polisakkarit pnömokok aşısı yapılması tavsiye edilir. Diğer aşılama için önerilerde değişiklik olmayıp Şekil 3'te özetlenmiştir.

Stabil KOAH'ta BT'nin Kullanımı

Ayrıcı Tanı	<ul style="list-style-type: none">Balgam-aşırı öksürük ile birlikte sık alevlenmeleri olan hastalarda bronşektazi veya atipik enfeksiyon şüphesi varsaAkciğer Fonksiyon Testleri baz alındığında hastalık ağırlığı ile orantısız semptomlar varsa
Akciğer Volüm Azaltıcı Tedaviler	<ul style="list-style-type: none">Hiperinflasyon kanıtı ve post-bd FEV₁ %15-45 arası olan hastalar için Endobronşial valv bir tedavi seçeneği olabilir.Pulmoner Rehabilitasyon sonrası düşük egzersiz kapasitesi olan ve üst lob baskın ağır amfizemi ve hiperinflasyonu olan hastalar için Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi bir tedavi seçeneği olabilir.
Akciğer Kanseri Taraması	<ul style="list-style-type: none">Genel popülasyon için tavsiyelere göre, sigara ile ilişkili KOAH'ı olan hastalarda Akciğer kanseri taraması için yıllık düşük doz BT tavsiye edilir.

Şekil 2

© 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD 2023

KOAH Mortalitesini Azaltmaya Yönelik Terapötik Müdahaleler

Bu bölümde ayrıca "KOAH Mortalitesini Azaltmaya Yönelik Terapötik Müdahaleler" hakkında randomize kontrollü çalışma kanıtlarını içeren yeni bir bölüm eklenmiş olup, Şekil 4'te sonuçlar özetlenmiştir.



Stabil KOAH için Aşılama

- KOAH hastalarına influenza aşısını öneriyoruz (Kanıt B).
- WHO ve CDC'i KOAH hastalarına SARS-CoV2 (COVID-19) aşısını tavsiye etmektedir (Kanıt B).
- CDC KOAH hastalarında, bir doz 20 valen konjuge pnömokok aşısını (PCV) tavsiye etmektedir veya bir doz 15 valen PCV takiben bir doz 23 valen polisakkarit pnömokok aşısını tavsiye etmektedir (Kanıt B).
- Pnömomok aşısının KOAH hastalarında alevlenmeleri ve toplum kökenli pnömöni insidansını azalttığı gösterilmiştir (Kanıt B).
- CDC adolesan dönemde aşı olmamış KOAH hastalarına boğmacaya karşı korumak için Tdap aşısını önermektedir (Kanıt B), zona hastalığına karşı korumak için Zoster aşısını önermektedir (Kanıt B).

Şekil 3

© 2022, 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD 2023

Inhale Tedavi ile ilgili Konular

Inhale tedavilerde inhale cihaz tekniğinin eğitime vurgu yapılmaktadır. Cihazlar ile ilgili birinin diğerine üstünlüğünü gösteren randomize kontrollü çalışmalar yoktur. İnhaler ilaç 5 µm'den büyük partiküller olduğunda çoğunlukla orafarenkste depolanmaktadır. Bu nedenle akciğerlere ulaşması için partikül boyutu 5 µm'den küçük olmalıdır.

GOLD'ta her vizitte inhale tekniğinin kontrol edilmesi ve hastanın inhale cihazını doktorunun yanında kullanması önerilmektedir. Ayrıca, GOLD 2023'te tek cihaz ile tedavinin farklı cihazlar ile tedaviye göre yaşam kalitesini arttırabildiği ve hata olasılığını azaltabildiği için tek cihaz ile tedavi önerilmektedir. Tek cihaz mümkün olmayıp farklı cihazlarda tedavi verilmesi gerekiyorsa mümkünse aynı teknik cihaz önerilmektedir. Ayrıca, inhale tedavi seçiminde hastanın da tedavi kararına dahil edilmesi vurgulanmıştır.

KOAH'ta İnhaler Tedavilerine Uyum

Uyum 'reçete edilen tedavinin hasta tarafından alınması' olarak tanımlanmaktadır. Tedaviye uyumsuzluk kötü semptom kontrolü, artmış alevlenme riski, maliyetlerde artış, yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Sistemik bir derlemede KOAH ilaçlarına uyumsuzluk oranları %22-93 arasında bildirilmiştir. Uyum; sosyal, çevresel, kişiyle ilgili ve tedaviyle ilgili faktörler dahil olmak üzere birçok faktörden etkile-

KOAH Hastalarında Farmakolojik ve Nonfarmakolojik Tedaviler ile Mortalitede Azalmayı Destekleyen Kanıtlar

Tedavi	RKÇ	Mortalite üzerine tedavinin etkisi	Hasta özellikleri
Farmakolojik Tedavi			
LABA+LAMA+İKS ¹	Evet	Üçlü tedavi ile LABA+LAMA karşılaştırıldığında Rölatif Risk (RR) azalması: IMPACT HR 0.72 (%95 CI: 0.53, 0.99) ETHOS HR 0.51 (%95 CI: 0.33, 0.80)	Sık ve/veya ağır alevlenmesi olan semptomatik hastalar
Non-Farmakolojik Tedavi			
Sigara Bırakma ²	Evet	8.83/1000 birey-yıl (sigara bırakma), 10.38/1000 birey-yıl (kontrol) (p=0.03)	Asemptomatik veya hafif semptomatik hastalar
Pulmoner Rehabilitasyon(PR) ³	Evet	Erken PR sonrası: RR 0.58 (%95 CI: 0.35, 0.98) ve en uzun takipte RR 0.55 (%95 CI: 0.12, 2.57)	Alevlenme nedeniyle hospitalize olan (yatus sırasında veya taburculuktan sonra <4 hafta)
USOT ⁴	Evet	NOTT, ≥19 saat sürekli oksijene karşı ≤13 saat: mortalitede %50 azalma. MRC, ≥15 saate karşı oksijen almayan kontrol: mortalitede %50 azalma	PaO ₂ ≤ 55 veya < 60 mmHg cor pulmonale veya sekonder polisitemisi olan
NPPV ⁵	Evet	NPPV (Yüksek İPAP) grubunda %12 ve kontrol grubunda %33 (HR:0.24; %95 CI 0.11, 0.49)	Belirgin hiperkapni olan stabil KOAH
AVAC ⁶	Evet	AVAC'de 0.07 ölüm/birey-yıl Kontrol grubunda 0.15 ölüm/birey-yıl, mortalite için RR 0.47 (p<0.005)	Üst lob amfizemi ve düşük egzersiz kapasitesi

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

1. IMPACT and ETHOS trials (Lipson et al. 2020; Martinez et al. 2021). 2. Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005). 3. Review and meta-analysis (Ryso et al. 2018) 4. NOTT and MRC trials (NOTT 1980; MRC 1981) 5. Kohlein et al., trial (Kohlein et al. 2014) 6. NETT trial (Fishman et al. 2003)

LABA: Uzun etkili beta agonist, LAMA: Uzun etkili anti-muskaririk, İKS: İnhaler kortikosteroid USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi, NPPV: Noninvasif pozitif basınçlı ventilasyon, AVAC: Akciğer volümü azaltıcı cerrahi

Şekil 4

GOLD 2023



GÜNCEL KONU

nen karmaşık bir kavramdır. Yapılan çalışmalarda KOAH hastalarında; eşlik eden hastalıklar özellikle depresyon, sigara içme durumu, eğitim düzeyi, hastalığın ağırlığı, tedavi veya doz karmaşıklığı, polifarmasi ve tedavinin yan etkileri, sosyoekonomik faktörler, işsizlik, düşük gelir durumu, göçmenlik ve yalnız yaşam tedavi uyumsuzluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tedaviye uyumu arttırmak için; kişinin bireysel engellerine göre uyarlanmış davranışsal öneriler (örneğin, ilaçları tek bir yerde tutmak, semptomları kendi kendine izlemek, ilaç hatırlatmaları vb.), hekim tarafından verilen eğitim ve kişinin tedaviye dahil edilmesi tavsiye edilmektedir.

Tele-Rehabilitasyon

Çok çeşitli tele-rehabilitasyon uygulamaları (görüntülü konferans, yalnızca telefon, telefon destekli web sitesi, geri bildirimli mobil uygulama, insanların bir araya gelmesi için merkez) olup, bildirilen sonuçlar şunu gösteriyor: tele-rehabilitas-

yon güvenlidir ve bir dizi sonuç açısından merkez tabanlı pulmoner rehabilitasyon (PR) ile benzer faydalara sahiptir.

Tele-rehabilitasyon alanında, kanıt temeli hala gelişme sürecindedir ve eksiklikler nedeniyle en iyi uygulamalar henüz net değildir.

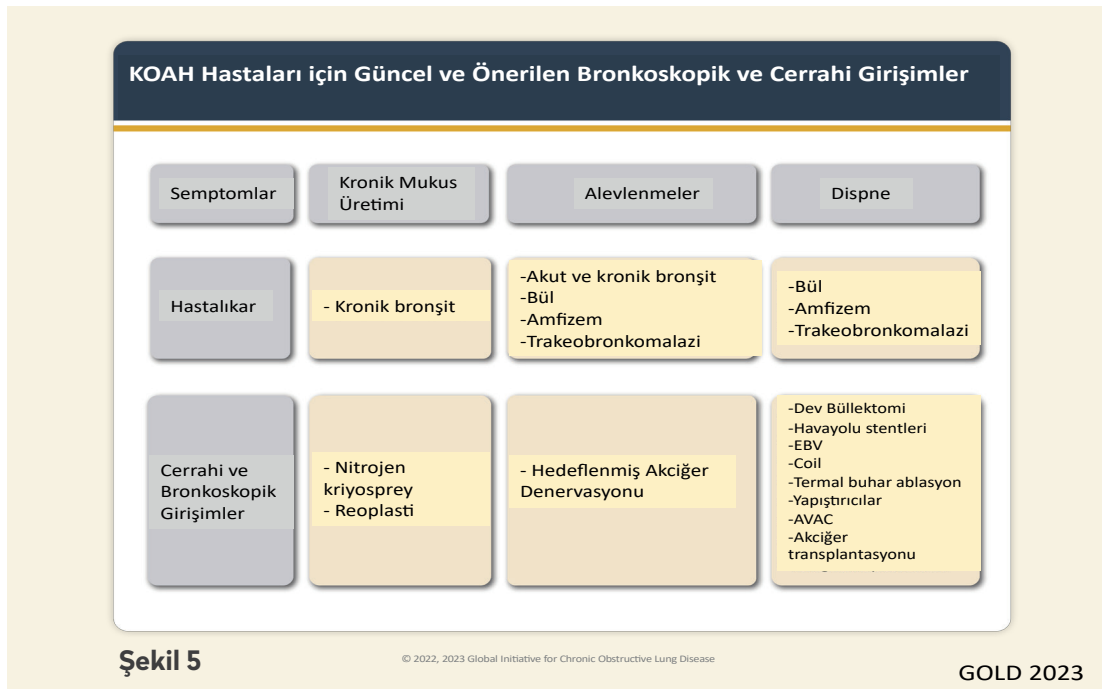
KOAH için Girişimsel ve Cerrahi Tedaviler

GOLD 2023'de KOAH'ta girişimsel tedavilere detaylı değinilmiş olup kronik mukus üretimi, alevlenmeler ve dispneye göre tedavi önerileri Şekil 5'de özetlenmiştir. Ayrıca, hava yolu hastalığı fenotipine yönelik faz 3 çalışmaları devam eden girişimlerden de bahsedilmiştir.

BÖLÜM 4. STABİL KOAH YÖNETİMİ

İnhaler Tedavi Yönetimi/İnhaler Cihaz Seçimi

İnhaler cihaz seçimi ile ilgili yeni bir tablo eklenmiş olup, Şekil 6'da özetlenmiştir.



Şekil 5

© 2022, 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD 2023



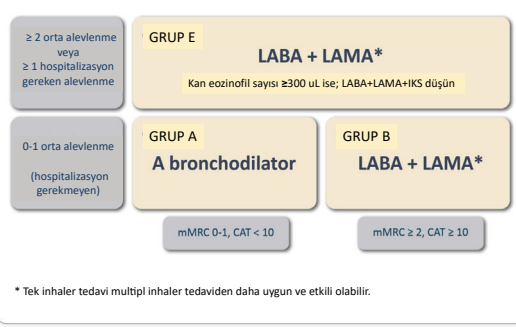
Uygun İnhaler Cihaz Seçimi için Temel Prensipler

- Ulaşılabilirlik
- **Hastanın** inancı, güncel ve önceki cihazlar ile memnuniyeti, **tercihi** değerlendirilmeli
- Her hasta için farklı cihaz tipleri minimum olması gerekir. **İdeal olarak yalnız bir cihaz tipi** kullanılmalıdır
- **Klinik gerekeç** (uygun bilgi, eğitim, takip...) **olmaksızın cihaz tipi değiştirilmemelidir.**
- İnhaler cihaz seçimi için **en uygun stateji ortak karar** vermektir
- Hastanın bilişselliği, el becerisi ve gücü hesaplanmalıdır
- **Cihaz için doğru İnhalasyon manevrasını** gerçekleştirmek için **hastanın yeteneği** değerlendirilmelidir:
 - Kuru toz inhalerler(DPI), yalnızca derin ve güçlü bir inhalasyon yapabilen hastalar için uygundur. Görsel olarak kontrol edilmeli. Şüpheli varsa objektif olarak değerlendirilmeli veya alternatif cihaz seçilmelidir.
 - Ölçülü doz inhalerler(MDI), az oranda da soft miss inhalerler(SMI), cihaz tetiklemesi ve inhalasyon arasında koordinasyon gerektirir. Derin ve yavaş bir inhalasyon gerekir. Görsel olarak kontrol edilmeli ve şüpheli varsa bir spacer/VHC eklenmesi veya alternatif cihaz seçimi düşünülür.
 - MDI, SMI veya DPI çekemeyen hastalar için nebulizatör düşünülmalıdır
- Düşünülecek diğer faktörler boyut, taşınabilirlik ve maliyet
- Hekimler yalnızca nasıl kullanıldığını bildiği cihazları reçete etmesi gerekir

Şekil 6

GOLD 2023

Başlangıç Farmakolojik Tedavi



Şekil 7

GOLD 2023

Başlangıç ve Takip Tedavi Algoritmaları

GOLD 2023'de Başlangıç ve Takip Tedavi Algoritmalarında LABA/LAMA öncelikli tedavi önerisi olup, LABA/IKS'nin yerini üçlü tedavi LABA + LAMA + IKS almıştır. KOAH hastalarında hem semptom kontrolü sağlamak hem gelecek alevlenme riskini azaltmak için, maksimum kontrol sağlayacak tedaviler önerilmektedir. Ayrıca, tedavi hedeflerinden birinin de mortaliteyi azaltmak olması nedeniyle, KOAH hastalarında sağ kalımı iyileştirdiği gösterilen tek farmakolojik yaklaşım olan üçlü tedavinin kullanımı desteklenmektedir.

Başlangıç tedavi algoritmasında öncelikle semptom ve alevlenmelere göre hastanın hangi grupta olduğu (GRUP ABE) belirlenmelidir. GRUP A'da değişiklik olmayıp, herhangi bir (uzun veya kısa etkili) bronkodilatör başlanması önerilirken, GRUP B ve GRUP E'de LABA + LAMA ile tedaviye başlanması önerilmektedir. GRUP E için kan eozinofil sayısı 300 uL ve üzerinde olan hastalarda üçlü tedavi ile (LABA + LAMA + IKS) başlanması önerilmiştir (Şekil 7).

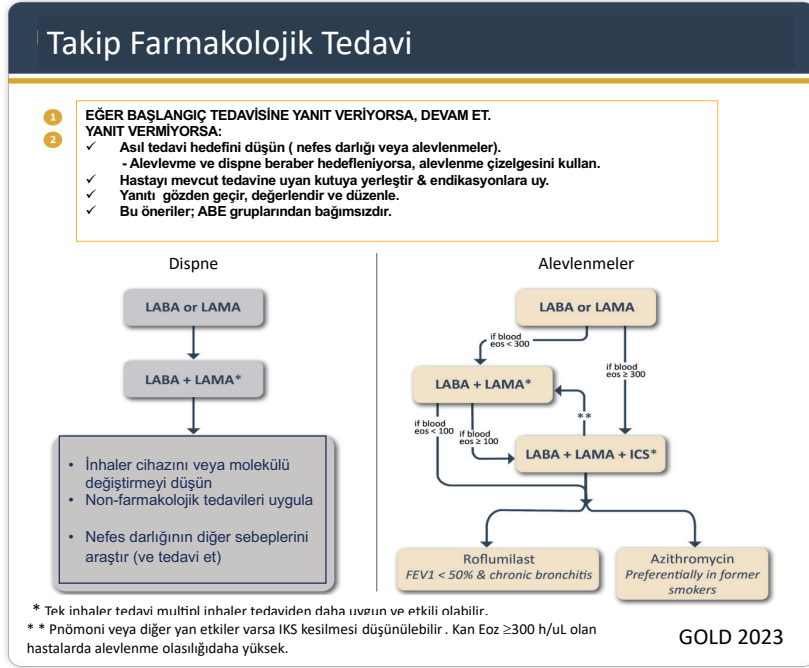
Takip tedavi algoritmasında öncelikle hastanın dispne yakınması mı, alevlenmeleri mi veya her iki yakınma birlikte (hem dispne hem alevlenme) mi değerlendirilmelidir. Hem dispne hem alev-

lenmeleri olan hastada alevlenme algoritması takip edilmelidir. Persistan dispnesi ön planda olan hastalarda; monoterapi (LABA veya LAMA) kullanıyorsa LABA + LAMA tedavisine geçilmesi önerilmektedir. LABA + LAMA kullanmasına rağmen dispnesi olan hastalarda dispnenin diğer sebepleri araştırılmalı, non-farmakolojik tedaviler gözden geçirilmeli, inhaler molekül veya cihaz değişikliği düşünülmesi önerilmektedir. Alevlenmeleri ya da hem dispne hem alevlenmeleri olan hastalarda ise; monoterapi (LABA ya da LAMA) kullanan hastalarda kan eozinofil sayısı 300 uL'nin altında ise LABA + LAMA'ya, 300 ve üzerinde ise LABA + LAMA + IKS üçlü tedaviye geçilmesi önerilmiştir. LABA+LAMA kullanmasına rağmen alevlenmeleri olan hastalarda kan eozinofil sayısı 100 ve üzerinde ise LABA + LAMA + IKS'ye geçilmesi, LABA + LAMA kullanıp kan eozinofil sayısı 100'ün altında ve alevlenmeleri varsa veya üçlü tedaviye rağmen alevlenmeleri varsa tedaviye roflumilast ($FEV_1 < \%50$ ve kronik bronşiti olan) veya azitromisin (özellikle aktif sigara içici olmayanlarda) eklenmesi önerilmektedir (Şekil 8).

BÖLÜM 5. ALEVLENMELERİN YÖNETİMİ

Tanım

KOAH alevlenmesi; taşikardi ve takipnenin eşlik edebildiği, enfeksiyon, kirlilik ve maruziyetlerin



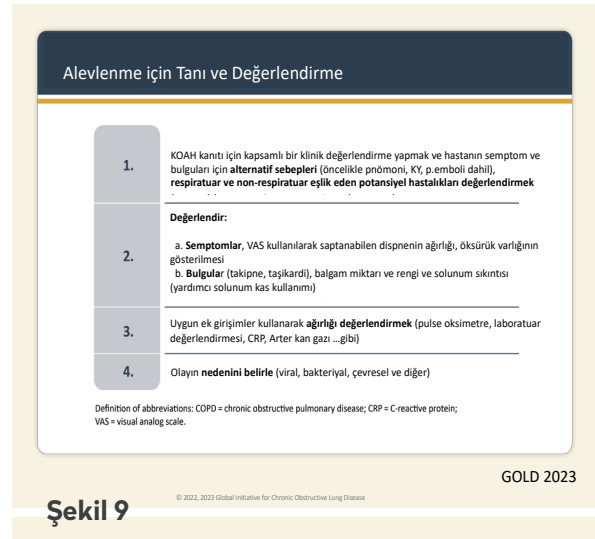
Şekil 8

sebepler olduğu sıklıkla lokal ve sistemik inflamasyon ile ilişkili, 14 gün içinde artan nefes darlığı ve/veya öksürük ve balgam ile karakterize bir olaydır.

KOAH tanım ve değerlendirmesi için Şekil 9 ve alevlenmelerin ağırlığını sınıflandıran Şekil 10 eklenmiştir.

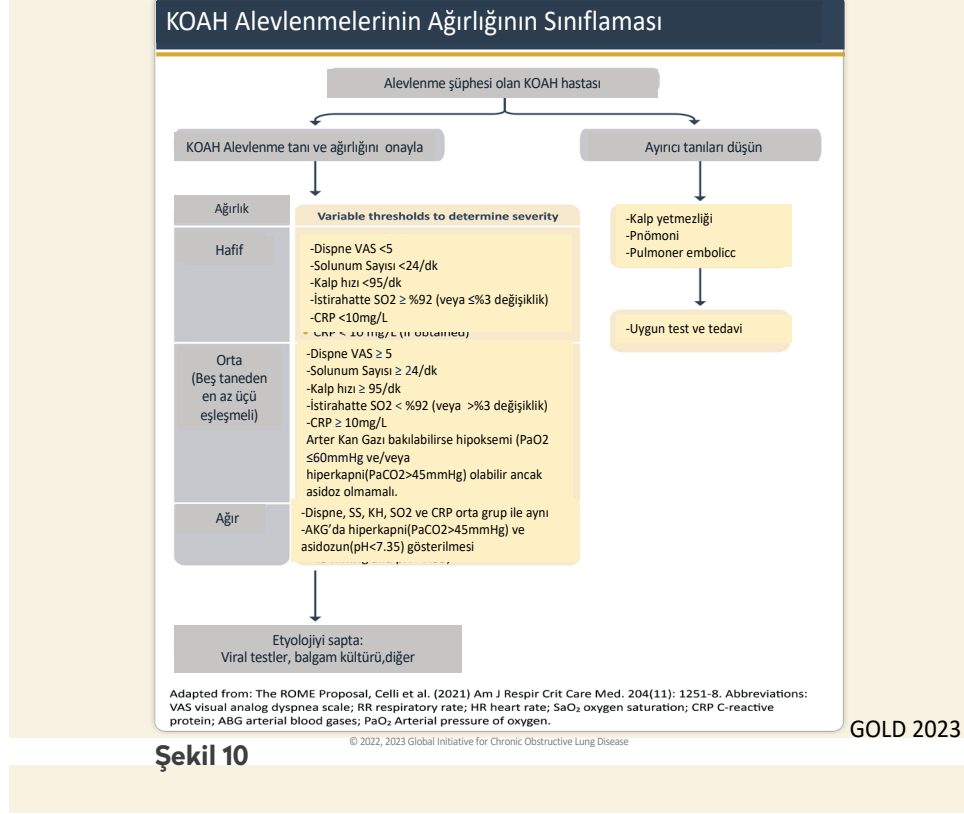
BÖLÜM 6. KOAH VE KOMORBİDİTELER

KOAH hastalarında sıklıkla hastalığın seyri üzerinde önemli etkileri olabilecek komorbiditeler eşlik etmektedir. Genel olarak, komorbiditelerin varlığı KOAH tedavisini değiştirmez ve komorbiditeler, KOAH olup olmadığına bakılmaksızın genel standartlar ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalıklar KOAH'ta sık ve önemli komorbiditelerdir. Akciğer kanseri, KOAH'ta sıklıkla görülmektedir ve önemli bir ölüm nedenidir. Genel popülasyona yönelik önerilere göre sigaraya bağlı oluşan KOAH'ta akciğer kanseri taraması için yıllık düşük doz BT (LDBT) taraması öneril-



Şekil 9

mektedir. Yetersiz veri nedeniyle sigara içmeye bağlı olmayan KOAH'ta ise akciğer kanseri taraması için yıllık LDBT taraması önerilmemektedir.



BÖLÜM 7. COVID-19 VE KOAH

KOAH hastalarında yeni veya kötüleşen solunumsal semptomlar, ateş ve/veya COVID-19 ile ilgili olabilecek diğer semptomlar olduğunda bunlar hafif bile olsa, olası SARS-CoV-2 enfeksiyonu için test yapılmalıdır. Hastalar, KOAH için oral ve inhaler solunum ilaçlarını belirtildiği şekilde almaya devam etmelidir.

Toplumda COVID-19 prevalansının yüksek olduğu dönemlerde, spirometri, KOAH tanısı ve/veya girişimsel prosedürler veya cerrahi için sınırlandırılmalıdır.

Fiziksel mesafe ve koruma, sosyal izolasyona ve hareketsizliğe yol açmamalıdır. Hastalar telekomünikasyon yoluyla arkadaşları ve aileleri ile iletişim halinde kalmalı ve aktif olmaya devam etmelidir.

KAYNAKLAR

1. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Agusti A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2023 Apr 1; 207(7): 819-837. doi: 10.1164/rccm.202301-0106PP.
3. Tamondong-Lachica DR, Skolnik N, Hurst JR et al. GOLD 2023 Update: Implications for Clinical Practice. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023 May 5;18: 745-754. doi: 10.2147/COPD.S404690.



Doç. Dr. Hülya DOĞAN

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

Kronik Solunum Hastalıklarında BTS Pulmoner Rehabilitasyon Rehber Önerileri

GİRİŞ

Amaç

Pulmoner rehabilitasyon (PR), kronik solunum yolu hastalığı olan kişilerde önemli bir yönetim stratejisi olarak kendini kanıtlamıştır. Pulmoner rehabilitasyon, kronik solunum hastalığı olan hastaların fiziksel ve sosyal performansını ve özyönetimini optimize etmek için bireysel olarak uyarlanmış ve tasarlanmış interdisiplinler bir bakım programdır. Programlar, bireyselleştirilmiş egzersiz programları ve eğitimden oluşur.

Hedef Kitle

BTS pulmoner rehabilitasyon kılavuzu, öncelikle pratisyen hekimleri hedeflemektedir. Buna uzman hekimler, hemşireler, fizyoterapistler, diyetisyenler, mesleki terapistler ve diğer sağlık uzmanları dahildir. Pulmoner rehabilitasyon uygulayanları ve



ayrıca bir rehabilitasyon programına sevk edilebilecek kronik solunum hastalığı olan hastaları yönetenleri bilgilendirmek amaçlanmıştır.

Kronik solunum yolu hastalıkları, dünya çapında yaygındır ve önemli morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir. Bu tür kronik solunum yolu hastalıkları, nüfusun %10'undan fazlasını etkiler ve KOAH, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalıkları ve astımı içerir. Yaşam kalitesi ve fiziksel işlevsellik üzerinde önemli etkileri vardır. Öncelikli olarak dispne dahil semptomları olan solunum rahatsızlıkları olmakla birlikte, iskelet kası kütlesi ve fonksiyon kaybı dahil olmak üzere katkıda bulunan önemli sistemik sonuçlar vardır. Pulmoner rehabilitasyon literatürünün büyük bir kısmı, hava akımı obstrüksiyonu, artan solunum işi, iskelet kası disfonksiyonu ve kondisyon bozukluğu gibi bozuklukların olduğu KOAH'a dayanmaktadır. Psikolojik sağlık da bu kronik fiziksel ve sosyal bozulmadan önemli ölçüde etkilenir.

Pulmoner rehabilitasyon programları, bireyselleştirilmiş egzersiz programlarının ve hastalıkla ilgili eğitim oturumlarının sunulması için bir çerçeve sağlamak üzere geliştirilmiştir. Bu kılavuz, çalışma ortamlarında pulmoner rehabilitasyonun etkilerine ilişkin kanıtların mevcut durumunu açıklamaktadır. Kılavuz ayrıca pulmoner rehabilitasyon sağlamanın pratik yönleri hakkında tavsiyeler sunar.

PR'ın Rolü

PR'ın temel işlevlerinden biri, kronik solunum yolu hastalığı olan hastaların semptomlarını iyileştirmektir. Müdahalenin karmaşık içeriği göz önüne alındığında, faydaları yakalamak için çok sayıda sonuç ölçütü kullanılır. Geleneksel sonuç ölçütleri, egzersiz kapasitesindeki, yaşam kalitesindeki, semptomlardaki ve anksiyete ve depresyon düzeylerindeki değişikliği yansıtanları içerir. Hastayla ilgili diğer önemli sonuç ölçütlerinin (örneğin; fiziksel aktivite) çalışılmasıyla alan sürekli olarak genişlemektedir.

Egzersiz kapasitesi: KOAH'lı deneklerde 6DYT için klinik olarak minimum önemli fark 54 m'dir. Alternatif yaklaşımlar kullanılarak farklı değerler yayınlanmıştır.

Kanıt beyanı

- ▶ Egzersiz kapasitesi, olağan bakıma kıyasla pulmoner rehabilitasyonla gelişir (Kanıt düzeyi 1++).

Öneri

- ▶ Egzersiz kapasitesini klinik olarak önemli ölçüde artırmak amacıyla KOAH hastalarına pulmoner rehabilitasyon önerilmelidir (Düzyey: A).

Dispne ve sağlık durumu: Yapılan çalışmalarda Pulmoner Rehabilitasyon sonrası takiben dispne de kesin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, KOAH değerlendirme testi (CAT) gibi sağlık durumuna yönelik diğer araçların PR'a yanıt verdiği bulunmuştur.

Kanıt beyanları

- ▶ Dispne, olağan bakıma kıyasla pulmoner rehabilitasyon ile düzelir (Kanıt seviyesi 1++).
- ▶ Sağlık durumu, olağan bakıma kıyasla pulmoner rehabilitasyon ile iyileşir (Kanıt seviyesi 1++).

Öneri

- ▶ KOAH'lı hastalara dispneyi ve sağlık durumunu klinik olarak önemli ölçüde iyileştirmek amacıyla Pulmoner Rehabilitasyon önerilmelidir (Düzyey A).

Fiziksel aktivite: Hareketsizlik hayatta kalma süresinin azalması, daha düşük yaşam kalitesi ve artan sağlık hizmetleri kullanımı ile bağlantılı olduğundan, fiziksel aktiviteye olan ilgi artmaktadır. Pulmoner rehabilitasyon sonrası fiziksel aktivitede küçük bir artış sağlandığı bildirilmiştir.



Kanıt beyanı

- Pulmoner Rehabilitasyon ile fiziksel aktivite orta derecede iyileşir (Kanıt seviyesi 2++).

Günlük yaşam aktiviteleri (GYA): GYA'da artan bağımsızlık, PR'ın önemli bir amacı olmaya devam etmektedir. Aktivite monitörleriyle fiziksel aktivitenin ölçülmesi, aktivite miktarının anlık bir görüntüsünü sağlar ancak bireysel görev tamamlamayla ilgili bilgi sağlamaz. Kişilerin bildirdiği GYA ölçümlerinin, pulmoner rehabilitasyon programlarını takiben güvenilir ve değişime duyarlı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, PR'ın GYA üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Kanıt beyanı

- Kişilerin bildirdiği GYA ölçümleri, PR'ın ardından iyileşir (Kanıt düzeyi 2+).

Kas gücü: Kas kuvveti, özellikle kuadriseps, KOAH'ta önemli bir sistemik belirteçtir ve zayıflık, artan mortalite ve sağlık hizmeti kullanımı ile ilişkilidir. Bu nedenle güçte iyileşmeler gösterebilen müdahaleler arzu edilir. Direnç eğitimi içeren tüm çalışmalar, kas gücünde bir artış olduğunu göstermiştir.

Kanıt beyanı

- Kuadriseps kas kuvveti, normal bakıma kıyasla direnç eğitimi içeren egzersiz programlarıyla artar (Kanıt seviyesi 1+).

İyi uygulama noktası

- Pulmoner rehabilitasyon programı içindeki direnç eğitimi gibi farklı bileşenler, kuadriseps kuvvetini etkileyebilir.

Psikolojik durum: PR'ın anksiyete ve depresyonun azaltılmasında standart bakımdan daha etkili olduğu bulunmuştur.

Kanıt beyanı

- Psikolojik durum, normal bakıma kıyasla pulmoner rehabilitasyon ile düzelir (Kanıt seviyesi 1+).

Öneri

- Psikolojik iyilik halinin iyileştirilmesi amacıyla KOAH hastalarına pulmoner rehabilitasyon önerilmelidir (Düzey A).

Beslenme durumu: Çalışmalar, pulmoner rehabilitasyon programlarıyla kilo değişimi için değişken sonuçlar göstermiştir. PR'a başvuran kişiler farklı vücut alışkanlıklarına ve dolayısıyla multidisipliner rehabilitasyonun farklı amaçlarına sahiptir. PR'ın obez popülasyondaki kilo üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Büyük bir pulmoner rehabilitasyon kohortunun yakın tarihli retrospektif verileri, temel beslenme durumunun (VKİ ile ölçülen) egzersiz kapasitesi veya sağlık durumu açısından PR'ın etkinliği üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Kanıt beyanı

- PR'ın vücut ağırlığı üzerinde yalnızca küçük bir etkisi vardır. Rehabilitasyon başlangıcındaki beslenme durumu, egzersiz kapasitesi veya sağlık durumu gibi sonuçları etkilemez (Kanıt seviyesi 2-).

Öz yeterlilik: Öz yeterlik, bir kişinin seçilmiş bir görevi veya hedefi tamamlama becerisine olan inanç düzeyini tanımlar. Yürüme öz-yeterliliğinin PR'a uyum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle PR'da önemli bir sonuç ölçüsüdür. Prospektif gözlemsel çalışmalar öz-yeterlik puanlarının PR'ı takiben arttığını göstermiştir.

Kanıt beyanı

- PR'ın tamamlanmasının ardından öz yeterlilik seviyeleri artar (Kanıt seviyesi 2++).

Değerlendirme

Pulmoner rehabilitasyon için ilk değerlendirme, programın ayrıntılı bir tanımını içermelidir. Örneğin; bir grup ortamında egzersiz gerekliliği. Rehabilitasyon için herhangi bir kontrendikasyon olmadığını da doğrulamalıdır. İlk değerlendirme,



hipertansiyon gibi komorbiditeleri ve risk faktörlerini değerlendirmek için bir fırsat sunar.

İyi uygulama noktaları

- ▶ Pulmoner rehabilitasyon için ilk değerlendirme, tedaviye başlamadan önce komorbiditelerin değerlendirilmesi ve tedavisi için sevk edilmesine bir fırsat sağlar.
- ▶ Rehabilitasyon programına giren hastaların risk değerlendirmesinde her zaman pulmoner rehabilitasyon ortamı, ekibin beceri düzeyi ve diğer komorbiditeler dikkate alınmalıdır.

Değerlendirmede belirli durumlar: Pulmoner rehabilitasyon için uygun hastaların belirlenmesinde, belirli koşullara sahip hastalar için PR'ın uygunluğu ve/veya güvenliği hakkında tartışmalar olmuştur:

- Sigara içmeye devam eden insanlar,
- Kronik solunum yetmezliği olan kişiler,
- Eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olan kişiler,
- Anksiyete ve/veya depresyonu olan kişiler,
- Hafif veya en şiddetli nefes darlığı olan kişiler.

Sigara içme durumu: Sigara içmenin pulmoner rehabilitasyon için bir dışlama kriteri olup olmayacağı konusunda bazı tartışmalar olmuştur. Sigara içen hastalarda daha düşük tamamlama oranları saptanmıştır. Sigara içenlerin sigara içmeyenlerle benzer derecede fayda sağladığına dair çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca, PR, sigarayı bırakmayı kolaylaştırmak için mükemmel bir fırsat sağlayabilir.

Kanıt beyanı

- ▶ Halihazırda sigara içen hastalar PR'dan fayda görür (Kanıt seviyesi 3).

Öneri

- ▶ KOAH'lı hastalar, sigara içme durumlarına bakılmaksızın PR'a yönlendirilmelidir (Düzyey D)

İyi uygulama noktaları

- ▶ PR'a yönlendirilen hastaların sigara içme durumları değerlendirilmeli ve eş zamanlı olarak sigara içenlere sunulan sigara bırakma hizmetlerine yönlendirilmelidir.
- ▶ PR, sigarayı bırakma tavsiyesi verme fırsatları sunar.

Kronik solunum yetmezliği: Kronik solunum yetmezliği olan hastalarda PR'ın güvenliği konusu önemlidir. Kronik solunum yetmezliği olan hastalar, olmayan hastalara kıyasla PR'dan benzer yararlar elde ediyor görünmektedir.

Kanıt beyanı

- ▶ Kronik solunum yetmezliği olan hastalar, PR'dan kronik solunum yetmezliği olmayanlar kadar fayda görür (Kanıt seviyesi 3).

Öneri

- ▶ KOAH'lı hastalar, kronik solunum yetmezliği olup olmadığına bakılmaksızın PR'a yönlendirilebilir (Düzyey:D).

Kardiyovasküler hastalık komorbiditesi: Güvenlik açısından, stabil olmayan kardiyovasküler hastalığı olan hastaların (örneğin; stabil olmayan anjina, stabil olmayan aritmiler) stabil hale gelene kadar bir rehabilitasyon programına girmemesi mantıklıdır. Buna göre, bu tür hastaların tümü pulmoner rehabilitasyon çalışmalarının dışında tutulur. Bununla birlikte hastalar, stabil kardiyovasküler hastalığa sahip olma temelinde PR'dan dışlanmamalıdır ve ilk değerlendirme, genel sağlıklarının bu yönünü değerlendirmek için potansiyel bir fırsat sunar. Ayrıca, PR'ın kardiyovasküler risk faktörlerine (örneğin; kan basıncı) olumlu şekilde fayda sağlayabileceğine dair ortaya çıkan kanıtlar vardır.

Diğer bir husus ise abdominal aort anevrizması (AAA) ve egzersizdir. AAA'ların KOAH'lı hastalarda genel popülasyona göre daha yaygın olduğu



bildirilmektedir ve tütün içimi ve bozulmuş akciğer fonksiyonu ile ilişkilidir. Hafif ila orta şiddette egzersizin artmış rüptür riski ile ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Bu, aerobik egzersizi, örneğin çok rahatsız olmaya gerek kalmadan sabit bir hızda yürümek veya bisiklete binmeyi içerir. Bununla birlikte, ağırlık kaldırma, şınav veya mekik gibi geçici kan basıncı artışı riskiyle ilişkili egzersizler buna dahil değildir. Bir kalp veya damar cerrahi tarafından ameliyatın uygun görülmediği KOAH'lı hastalarda, hafif-orta derecede aerobik egzersiz içeren PR'ın düşünülebileceği sonucuna varılmıştır.

Kanıt beyanları

- ▶ Eşlik eden stabil kardiyovasküler hastalığı olan kronik solunum hastalığı olan hastalar PR'dan fayda görür (Kanıt düzeyi 3).
- ▶ Çapı 5.5 cm'den küçük aort anevrizması olan hastalar, kan basıncının kontrol altında olması koşuluyla orta yoğunlukta aerobik egzersiz yapabilir (Kanıt düzeyi 4).

Öneriler

- ▶ Kronik solunum yolu hastalığı olan kişiler, eşlik eden stabil kardiyovasküler hastalığı olsa da PR'a sevk edilmelidir (Düzy: D).
- ▶ Eşlik eden AAA < 5.5 cm, PR'a sevk edilmeyi ve kan basıncının kontrol altında olması koşuluyla orta yoğunlukta aerobik egzersiz eğitimine dahil edilmeyi engellemelidir (Düzy: D).
- ▶ AAA > 5.5 cm olan ve ameliyat için uygun görülmeyen KOAH hastalarında, hafif-orta şiddette aerobik egzersiz içeren pulmoner rehabilitasyon düşünülebilir, ancak direnç eğitimi içermemelidir.

Anksiyete ve depresyon: PR'ın hafif ila orta şiddette depresyonu olan kişiler için bu tür parametrelerde önemli gelişmeler sağladığı bilinmektedir. PR'ın tamamlanmasıyla ilişkili faktörlerin sistematik olarak gözden geçirilmesi, depresyonu

olan hastaların tamamlama oranının daha düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, birçoğu programı tamamlar ve önemli faydalar elde eder.

Kanıt beyanı

- ▶ Anksiyete ve/veya depresyon semptomları olan kişiler PR'dan yarar görür ve PR'dan dışlanmamalıdır (Kanıt düzeyi 3).

Öneri

- ▶ KOAH'lı hastalarda eşlik eden anksiyete ve/veya depresyon semptomları, PR'a sevk engellemelidir (Düzy: D).

İyi uygulama noktası

- ▶ Pulmoner rehabilitasyon için sevk süreci ve değerlendirmeler, depresyon için sürekli destek ve yönetim için sevki tespit etmek ve değerlendirmek için önemli fırsatlar sunar.

MRC dispne derecesi: PR'ın geleneksel görüşü, MRC nefes darlığı skoru 3 veya daha kötü olan hastaları sevk etmek olmuştur. Sonuç çalışmalarının çoğunluğu, MRC skorları 3-5 olan ve ayakta tedavi programlarına katılan KOAH'lı hastaları içermektedir. MRC derecesine göre sınıflandırılmış yüzlerce hastayı içeren çalışmalarda, Pulmoner Rehabilitasyon sonrası çok fazla fayda olduğuna dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte KOAH giderek daha erken dönemlerde saptanmaya başlanmıştır ve MRC dispne derecesi 2 olanlarda yararlı olup olmayacağı konusunda tartışma mevcuttur. MRC dispne skoru 2 olan hastaların da Pulmoner Rehabilitasyon sonrası yürüme mesafesinde ve yaşam kalitesinde iyileşme gösterdiği görülmüştür. Daha hafif hava akımı obstrüksiyonunda bile (semptomatik GOLD I), kademeli bisiklet egzersizi ile ventilasyon yanıtları, eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında azalmış egzersiz kapasitesi gösterir. Bu hastaların egzersiz eğitimini tamamlamasını kolaylaştırmak için esnek bir yaklaşım gerekebilir.



Kanıt beyanları

- ▶ Dispne nedeniyle fonksiyonel olarak kısıtlı olan kronik solunum hastalığı olan hastalar, olağan bakıma kıyasla PR'dan fayda görür (Kanıt düzeyi 1++).
- ▶ MRC dispne skoru 2 olan KOAH'lı kişiler PR'dan fayda görür (Kanıt düzeyi 3).
- ▶ Ayakta tedavi programına katılabilen ve MRC dispne skoru 5 olan KOAH'lı hastalar, MRC dispnesi 3-4 olan hastalarla PR'dan benzer yararlar elde eder (Kanıt düzeyi 3).
- ▶ MRC dispne skoru 5 olan ve eve bağlı olan KOAH'lı hastaların evlerinde uygulanan denetimli PR'dan yürüme mesafesi, nefes darlığı ve yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme elde etmesi olası değildir (Kanıt düzeyi 1+).

Öneriler

- ▶ MRC dispne skoru 3-5 olan ve nefes darlığı nedeniyle fonksiyonel olarak sınırlanan hastalar ayakta PR'a yönlendirilmelidir (Düzyey: A).
- ▶ MRC dispne skoru 2 olan ve fonksiyonel olarak nefes darlığı nedeniyle sınırlanan hastalar PR'a sevk edilmelidir (Düzyey: D).
- ▶ MRC dispne skoru 5 olan ve evden çıkamayan hastalara rutin olarak evlerinde gözetim altında Pulmoner Rehabilitasyon önerilmemelidir (Düzyey: B).

İyi uygulama noktası

- ▶ Daha az şiddetli KOAH'lı olan ve nefes darlığı daha az olan hastalarda egzersiz eğitimini kolaylaştırmak için esnek ve pragmatik yaklaşımlar düşünölmelidir.

Bronkodilatör Tedavi

PR'ın egzersiz bileşeni faydalıdır, ancak yararın büyüklüğü değiştirilebilir faktörlerle sınırlanabilir. Dispneyi ve dinamik hiperinflasyonu azaltan

bronkodilatör ilaçlar daha fazla egzersize izin verebilir ve böylece rehabilitasyon programından daha fazla kazanç sağlayabilir.

Kanıt beyanı

- ▶ PR'dan önce düzenli inhale uzun etkili muskarinik antagonist ilacın başlanması, nefes darlığında daha fazla iyileşmeye ve yürüme mesafesinde ve yaşam kalitesinde daha fazla iyileşmeye yol açar (Kanıt düzeyi 1-).

Öneri

- ▶ KOAH'lı hastalar, PR'a sevk edilmeden önce NICE KOAH kılavuzlarına uygun olarak bronkodilatör tedavi almalıdır (Düzyey: D).

İyi uygulama noktası

- ▶ PR, inhaler tekniğini kontrol etme ve optimize etme fırsatı sunar.

PR'a Sevk ile İlgili Hususlar

Sevk kararı diğer faktörlerden etkilenebilir; örneğin, hastaların PR'a girmesinin güvenli olmadığı, uygun olmadığı veya imkânsız olduğu durumlar. Pulmoner rehabilitasyon çalışmaları rutin olarak bir dizi standart klinik dışlama kriteri içerir ve bu tür hastaların klinik deneylere dahil edilmemesine neden olur. Ana kriterler, stabil olmayan kalp hastalığı, egzersizi engelleyen lokomotor veya nörolojik güçlükler (örneğin; şiddetli artrit veya periferik vasküler hastalık), hastalıklarının son aşamasında olan hastalar veya önemli bilişsel veya psikiyatrik bozukluğun varlığını içerir.

İyi uygulama noktaları

- ▶ Kararsız kalp hastalığı veya egzersizi engelleyen lokomotor güçlükleri (örneğin; şiddetli artrit veya şiddetli periferik vasküler hastalık) olan hastalar PR'a sevk edilmemelidir.
- ▶ Bir grup ortamında basit komutları yerine getirememeye yol açabilecek önemli bilişsel veya



psikiyatrik bozukluğu olan hastalar dikkatle değerlendirilmelidir.

- Bazı özel durumlarda, bir akrabasının veya bakımıcının desteği ve katılımı, PR'ın kolaylaştırılmasına yardımcı olabilir.

PR'ın Yapısı

Denetimli pulmoner rehabilitasyon seanslarının sıklığı: Bir pulmoner rehabilitasyon programı sırasında denetimli seansların sıklığı net olarak belirlenmemiştir. Geleneksel olarak PR, haftada en az iki denetimli seanstan oluşan ayakta hasta olarak (hastanede veya toplum ortamında) gerçekleştirilir. PR'ın optimum sıklığı bilinmemektedir. Haftada bir PR'ın egzersiz performansı ve sağlık durumunda iyileşme açısından haftada iki kez kadar etkili olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. Anahtar sonuç ölçütlerinde fayda gösteren çoğu pulmoner rehabilitasyon çalışması, haftada en az iki denetimli pulmoner Rehabilitasyon seansına dayanmaktadır.

Öneri

- Pulmoner rehabilitasyon programları haftada en az iki kez denetimli seanslar şeklinde olmalıdır (Düzey: D).

İyi uygulama noktaları

- Reçete edilen egzersizin üçüncü seansı önerilir. Bu denetimsiz olarak gerçekleştirilebilir.
- Standart sağlıklı yaşam tavsiyeleri doğrultusunda haftada beş kez, her seferinde 30 dakika olmak üzere düzenli fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi önemlidir.

Pulmoner rehabilitasyon programlarının süresi: Optimal pulmoner rehabilitasyon programı süresi, Avrupa ve dünyanın geri kalanında görülen program uzunluğundaki büyük farklılıklar nedeniyle belirsizdir. Pratik ve ekonomik nedenlerle, altı-sekiz haftadan uzun süren programlar standart değildir; ancak altı haftadan kısa süren

programların etkililiği konusunda devam eden bazı tartışmalar vardır.

Altı-oniki haftaya kıyasla altı haftadan kısa programlar: Pulmoner rehabilitasyon sonuç çalışmalarının büyük çoğunluğu 6-12 haftalık ayakta tedavi programlarıdır. Bu bölümde açıklanan denemeler, bazı deneklerin altı haftadan kısa süreli programlardan fayda sağlayabildiğini gösterse de bu kanıt tabanı, altı haftadan kısa süreli programların 6-12 hafta süreli programlarla karşılaştırılabilir olduğunu önererek kadar sağlam değildir.

Daha uzun süreli pulmoner rehabilitasyon çalışmaları: Bir pulmoner rehabilitasyon programının optimum süresi bilinmemektedir. Pulmoner Rehabilitasyon için kanıtların dayandığı programların çoğu en az altı hafta uzunluğundadır. Daha kısa süreli programları inceleyen çalışmaların sağlık durumu için çelişkili sonuçları vardır ve bu tür programlar belirli konular için uygun olabilir.

Kanıt beyanları

- Altı-oniki haftalık PR, olağan bakıma kıyasla kronik solunum hastalığı olan hastalarda egzersiz, dispne ve sağlık durumunda önemli faydalar göstermiştir (Kanıt düzeyi 1++).
- Altı haftadan daha az denetimli egzersiz içeren pulmoner rehabilitasyon programları, KOAH'lı bireyler için egzersiz ve sağlık durumu yararları sağlayabilir (Kanıt seviyesi 1+).
- PR'ın faydaları, üç aydan uzun süreli programlardan daha da fazladır, ancak maliyet avantajı daha fazla değerlendirme gerektirecektir (Kanıt düzeyi 1+).

Öneriler

- Altı-oniki haftalık pulmoner rehabilitasyon programları önerilir (Düzey: A).
- Bireysel hastalar daha az seanstan bir miktar fayda sağlasa da en az 12 denetimli seansa ka-



tılımı içeren pulmoner rehabilitasyon programları önerilir (Düzey: A).

İyi uygulama noktası

- ▶ Altı haftadan daha kısa süreli eğitim düşünülürse, bu bireyselleştirilmeli ve hastalar tamamlamadan önce nesnel/öznel fayda ölçütleri uygulanmalıdır. Bazı kişiler için dördüncü haftada yeniden değerlendirme ve bağımsız beden eğitimine geçiş makul bir olasılıktır.

Eğitim

PR'ın eğitimsel bileşenleri, programın formatı ve başarısı için temelde bütünlüğüdür. Eğitim unsurunun amacı, yaşam tarzını ve davranış değişikliğini desteklemek ve karar vermeyi ve öz-yeterliliği teşvik etmek için özyönetime yardımcı olmaktır. Deneklerin eğitimsel ve kültürel geçmişleri ile herhangi bir fiziksel (örneğin; görme veya işitme bozukluğu) ve bilişsel engellerin dikkate alınması gerekir.

Eğitimin içeriği: Alt ekstremite zayıflığı KOAH'lı hastalarda sık görülür ve kötü bir prognostik göstergedir. Pulmoner Rehabilitasyon için verilen standart eğitim, genellikle alt ekstremite dayanıklılık eğitimi (genellikle yürüme veya bisiklete binme) olan aerobik eğitime dayalıdır. En yüksek çalışma hızının %60'lık bir hedef yoğunluğu minimum olarak kabul edilmesine rağmen, kronik solunum hastalığı olan bireyler için dayanıklılık bileşeni için kesin yoğunluk henüz doğrulanmamıştır. Amaç, seans başına 30-60 dakika uygulamadır. Bazı kişiler için 30 dakikalık tek bir uygulama elde edilemez ve bu nedenle 30 dakikaya tamamlamak için daha kısa uygulamalar tavsiye edilmelidir. İlerleme, 30 dakikalık sürekli aktiviteyi hedefleyerek elde edilen en uzun dönemde gözlemlenmelidir.

Direnç eğitimi ana kas gruplarını, özellikle kuadriseps kaslarını içerir ve her set 10-15 tekrardan oluşan iki ila dört set tamamlanmalıdır. Seçilen ağırlıklar bireyselleştirilmeli ve tüm setler seçilen

ağırlıkla tamamlanabildiğinde ilerletilmelidir. Her seans arasında en az 48 saat tavsiye edilir.

Kanıt beyanları

- ▶ Aerobik antrenmanla birlikte direnç antrenmanı, tek başına aerobik antrenmana göre periferik kas kuvvetinde daha fazla gelişme sağlar (Kanıt düzeyi 1+).
- ▶ KOAH'lı hastalarda, aerobik antrenmanla birlikte direnç antrenmanı, tek başına aerobik antrenmana kıyasla sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, dispne veya egzersiz toleransında ek fayda sağlamaz (Kanıt seviyesi 1+).

Öneri

- ▶ KOAH'lı hastalarda güç ve dayanıklılık faydalarını sağlamak için, bir Pulmoner Rehabilitasyon programı sırasında ilerleyici kas direnci ve aerobik eğitiminin bir kombinasyonu verilmelidir (Düzey: B).

İyi uygulama noktaları

- ▶ Gözetimli seanslar sona erdiğinde hastalar etkili direnç eğitimine devam edebilmelidir. Denetleyici rehabilitasyon terapisti, hastaların denetimsiz direnç eğitimine devam edebilmesini ve buna istekli olmasını sağlamalıdır.
- ▶ Progresif kuvvet egzersizi reçetesi, ilk sağlık taraması ve komorbidite riskindeki herhangi bir artış dikkate alınarak her hasta için bireyselleştirilmelidir.

Aralıklı ve sürekli aerobik antrenman: Aralıklı antrenman, dinlenme veya düşük yoğunluklu periyodlarla serpiştirilmiş kısa süreli yüksek yoğunluklu aerobik antrenman sağlar. Gerekçe, aerobik antrenmana kıyasla çalışma sürelerinin daha yüksek yoğunlukta yürütülmesine izin vermesidir.

Çalışmalar, çeşitli eğitim protokollerini, orta ile düşük örneklem büyüklüklerini ve sonuçların potansiyel seçici raporlamasını incelemiştir. Ayrıca,



KOAH'lı hastalarda aralıklı ve sürekli antrenmanı araştıran çalışmalar, eşit çalışma süresine sahip antrenmanları karşılaştırma eğilimindedir. İncelemenin sonuçları, orta ila şiddetli KOAH'lı olan kişilerde fizyolojik sonuçları, yürüme süresini veya semptomları iyileştirmek için aralıklı eğitimin sürekli eğitimden üstün olmadığı yönündedir.

Kanıt beyanı

- ▶ Aralıklı eğitim ve sürekli eğitim, KOAH'lı hastalarda eşit derecede etkili eğitim modlarıdır (Kanıt düzeyi 1++).

Öneri

- ▶ KOAH hastalarına pulmoner rehabilitasyon kapsamında aralıklı ve sürekli eğitim güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilir (Düzey: A).

İyi uygulama noktaları

- ▶ Aralıklı veya sürekli eğitim seçimi, hasta ve/veya terapistin tercihine bağlı olmalıdır.

PR'da Süpervizyon

PR'un rolüne ilişkin kanıtların çoğu denetimli programlara dayanmaktadır. Denimsiz PR'ı açıklayan sınırlı bir kanıt temeli vardır. Bildirilen kanıtların çoğu, hastane tabanlı denetimli bir programla karşılaştırıldığında ev tabanlı rehabilitasyona odaklanmıştır. Bununla birlikte, bazı evde rehabilitasyon programlarının değişen derecelerde gözetim veya destek içerdiği göz önüne alındığında dikkatli olunması önerilir. Bireyin eğitim gereksinimleri özen gerektirmektedir; uzaktan denetim sunan mekanizmalar, evde egzersiz ekipmanı sağlanması ve hasta seçimi, dikkatle değerlendirilmesi gereken önemli faktörlerdir.

Telesağlık, KOAH'lı hastalara sağlık hizmetleri sunmanın yenilikçi bir düşüncesidir. Pulmoner rehabilitasyon bağlamında teknoloji, rehabilitasyona ek olarak kullanılma ve hatta izole bölgelerdeki veya ulaşım güçlüğü çeken bireylere "rehabilitasyon edici" bir hizmet sağlama potansiyeline

sahiptir. Bugüne kadar, teknolojiyi rehabilitasyon hizmetine entegre eden çok az rapor bulunmaktadır.

Egzersiz performansını artırmak için alternatif bir yaklaşım olarak rehabilitasyona veya telefon danışmanlığına ek olarak basit pedometrelerin kullanıldığına dair raporlar var, ancak e-sağlık, mobil "akıllı" telefonlar veya teletıp şeklindeki teknolojinin kullanımına ilişkin sınırlı veri vardır. Dikkate değer bir istisna, indirilen müziği yürüme hızına uygun bir tempo ve izlemek için küresel konumlandırma sistemi ile birleştiren cep telefonu teknolojisinin faydalarını göstermiştir.

Kanıt beyanları

- ▶ PR'ın bildirilen egzersiz ve sağlık durumu yararları, ağırlıklı olarak denetimli Pulmoner Rehabilitasyon programlarına dayanmaktadır (Kanıt düzeyi 1++).
- ▶ Ev tabanlı PR, denetimli hastane programlarına kıyasla yürüme mesafesinde benzer iyileştirmelere yol açabilir; ancak eğitim ihtiyaçları, gözetim, hasta seçimi ve egzersiz ekipmanının sağlanması dikkate alınmalıdır (Kanıt düzeyi 1+).

Öneriler

- ▶ KOAH'lı hastalar için denetimli bir Pulmoner Rehabilitasyon programı önerilir (Düzey: A).
- ▶ KOAH'lı seçilmiş hastalar için yapılandırılmış bir evde rehabilitasyon programı düşünülürse, aşağıdaki önemli faktörlerin dikkatle değerlendirilmesi gerekir: uzaktan destek ve/veya denetim sunan mekanizmalar, evde egzersiz ekipmanı sağlanması ve hasta seçimi (Düzey: B).

İyi uygulama noktası

- ▶ KOAH'lı bireylere sunulan pulmoner rehabilitasyon seçeneklerini artırmak ve hizmet kapsamını artırmak bazı yararlar sağlayacaktır. Coğrafya, seçenekleri sınırlayabilir veya teşvik edebilir.



Alevlenme Sonrası Pulmoner Rehabilitasyon

Şimdiye kadar sunulan kanıtlar, klinik olarak stabil olan hastalara uygulanan PR'a odaklanmıştır. KOAH alevlenmeleri, semptomların kötüleşmesi ve birkaç ay sürebilen sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi ve artan mortalite ve sağlık hizmeti kullanımı ile ilişkilidir. Bir alevlenme sırasında ve sonrasında egzersiz kapasitesi ve fiziksel aktivite seviyeleri bozularak, özellikle alt ekstremitelerde olmak üzere iskelet kası disfonksiyonuna katkıda bulunur. Bu nedenle klinik araştırmalar, KOAH'ın akut alevlenmesini izleyen birkaç hafta içinde verilen PR'ın, olağan alevlenme sonrası bakıma kıyasla bir rolü olup olmadığını araştırmıştır.

Kanıt beyanları

- ▶ KOAH'ın akut alevlenmesi için hastaneden taburcu olduktan sonraki bir ay içinde verilen PR, yan etkiler veya fazla mortalite ile ilişkili değildir (Kanıt düzeyi 1+).
- ▶ KOAH'ın akut alevlenmesi için hastaneden taburcu olduktan sonraki bir ay içinde verilen PR'a katılım, kısa vadeli hastaneye yatış riskini azaltır (Kanıt düzeyi 1+).
- ▶ KOAH'ın akut alevlenmesi için hastaneden taburcu olduktan sonraki bir ay içinde verilen PR, kısa süreli sağlıkla ilgili yaşam kalitesini iyileştirir (Kanıt düzeyi 1+).
- ▶ KOAH'ın akut alevlenmesi için hastaneden taburcu olduktan sonraki 1 ay içinde verilen PR, kısa süreli egzersiz kapasitesini artırır (Kanıt düzeyi 1+).

Öneri

- ▶ KOAH'ın akut alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalara, hastaneden taburcu olduktan sonra bir ay içinde başlayacak şekilde pulmoner rehabilitasyon önerilmelidir (düzey: A notu).

PR'a Ek Müdahaleler

Bu bölüm, standart multidisipliner PR'a yönelik ek müdahaleler lehinde veya aleyhinde mevcut kanıtları gözden geçirmektedir. Bu müdahaleler, yürüme mesafesi, sağlık durumu ve dispne dahil olmak üzere hasta merkezli sonuç ölçütlerine göre değerlendirildi.

İnspiratuar kas eğitimi (İKE) ve pulmoner rehabilitasyon: KOAH'lı hastaların egzersiz kapasitesi genellikle dispne ile sınırlıdır. Bu nedenle, dispneyi azaltan bir müdahale potansiyel olarak daha fazla egzersize izin verebilir ve Pulmoner Rehabilitasyon programlarında görülen faydaları artırabilir. İKE, iki tür eğitim yoluyla solunum kas gücünü ve dayanıklılığını artırmaya çalışır. İspiratuar dirençli eğitim, belirli bir eşikte dirence karşı solumaya izin veren cihazlar kullanır. Normokapnik hiperpne ile bireyin, PaCO₂ sabit tutulurken normal üstü hedef ventilasyona ulaşması gerekir. İKE, üretilen mevcut inspiratuar basınç ile maksimal inspirasyon basıncı (PI/PI_{max}) arasındaki oranı olumlu yönde değiştirerek ve inspiratuar sürenin kısalması yoluyla uzlaşmacı dinamik hiperinflasyonu azaltarak dispneyi iyileştirebilir. Normokapneik hiperpne, dolaşımdaki normokapneyi sağlamak için kontrollü bir gaz karışımının hızlı nefes alma ve derin inhalasyon dönemlerini kullanarak inspirasyon kaslarının çalıştırılmasını içerir. Bu nedenle, dayanıklılık antrenmanına daha yakındır, ancak ilgili potansiyel faydalı etkilere sahip gibi görünmektedir. PR'a ek olarak kullanımı, daha fazla solunum kası dayanıklılığı ve PI_{max} ile sonuçlandığı, ancak egzersiz sonucu veya yaşam kalitesi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür.

Kanıt beyanı

- ▶ Eşik yükleme cihazları veya normokapneik hiperpne kullanan İKE, KOAH'lı hastalarda genel egzersiz eğitiminin yararlı etkilerini artırıyor gibi görünmemektedir (Kanıt düzeyi 1+).



Öneri

- İKE, PR'a rutin bir yardımcı olarak önerilmektedir (Düzyey: B).

Hormonlar, besin takviyeleri ve PR: KOAH katabolik bir durumdur ve bireyler zayıf bir prognostik özellik olan zayıf olma riski altındadır. PR'ın faydalarını kısıtlayabilecek subklinik beslenme eksiklikleri de mevcut olabilir. Bu nedenle, kalori takviyesi, pulmoner rehabilitasyon programları sırasında anabolizmaya izin verebilir ve özel takviyeler, kas etkinliği ve gücünde iyileştirmeler sağlayabilir. Besin takviyesi, anabolik steroidler ve PR, birlikte kullanıldığında kontrollere göre bazı faydalar sağlıyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, bu çok yönlü yaklaşım, standart bir pulmoner rehabilitasyon programına karşı test edilmemiştir ve bu nedenle, olağan uygulama için kesin sonuçlar çıkarmak zordur.

Kanıt beyanları

- Ek genel beslenme takviyesi, egzersiz performansı ölçümlerini pulmoner rehabilitasyon ile görülen kazanımların ötesinde önemli ölçüde iyileştirmez (Kanıt düzeyi 1+).
- Kreatin takviyesi, PR'dan kaynaklanan egzersiz kapasitesindeki kazanımları artırmaz (Kanıt düzeyi 1+).
- Anabolik steroidler, pulmoner rehabilitasyon ile elde edilen egzersiz kapasitesi kazanımlarını önemli ölçüde artırmaz, ancak yağsız kütlede ve bazı kas gücü ölçümlerinde küçük iyileştirmeler sağlar (Kanıt düzeyi 1+)

Öneri

- Şu anda PR'a rutin bir ek olarak hiçbir spesifik hormon veya besin takviyesi önerilemez. (Düzyey: B)

İyi uygulama noktaları

- KOAH'ta yetersiz beslenme, sarkopeni veya obeziteyi ele almak için optimal yaklaşımlar.

Bununla birlikte, bir pulmoner rehabilitasyon programına katılım, hastaları taramak ve beslenme konusunda eğitmek için ideal bir fırsat sunar.

- Vücut kitle indeksi düşük veya obez aralığında olan hastalarda özel diyet desteği düşünülmelidir.

Pulmoner rehabilitasyon sırasında noninvaziv ventilasyon (NİV): KOAH'ta solunum yetmezliği olan bazı hastaların bakımına NİV'nin entegre edilmesi göz önüne alındığında, Pulmoner Rehabilitasyon egzersizi sırasında NİV kullanımının yürüme mesafesini ve dispneyi iyileştirip iyileştiremeyeceği konusunda tartışmalar olmuştur. Stabil tip II solunum yetmezliği olan hastaların pulmoner rehabilitasyon sevkini dışlanmaması gerektiği konusunda fikir birliği vardır. Ayrıca, evde NİV uygulanan hastaların pulmoner rehabilitasyon sırasında NİV ile egzersiz yapması, eğer hasta için kabul edilebilir ve tolere edilebilirse uygulanabilir.

Kanıt beyanı

- Halihazırda evde NİV kullanmayan tip II solunum yetmezliği olan hastalarda Pulmoner Rehabilitasyon sırasında destekli ventilasyonun rutin kullanımının bir rolü yoktur (Kanıt düzeyi 1-).

Öneriler

- Halihazırda kronik solunum yetmezliği nedeniyle evde uzun süreli NİV alan hastalara, eğer hasta için kabul edilebilir ve tolere edilebilirse, pulmoner rehabilitasyon sırasında NİV ile egzersiz yapma fırsatı sunulmalıdır (Düzyey: D).

Rehabilitasyona giren hastalarda ek oksijen: KOAH'lı bireyler nefes darlığıyla sınırlıdır ve sağlıklı bireylerin aksine, eforları maksimum kalp hızlarına ulaşmak yerine ağırlıklı olarak ventilasyon ve oksijenasyonun sınırlandırılmasıyla kısıtlanır. Ek oksijen şiddetli KOAH'lı olanlarda egzersiz kapasitesini akut olarak artırabileceğinden, böyle



bir takviyenin KOAH'lı hastaların üstlenebileceği eğitim miktarını artırması olasıdır. Genel olarak, PR'ın faydalarını artırmak için tüm hastalar için ek oksijenin rutin kullanımını destekleyen net bir kanıt yoktur. Egzersizdeki derin desatürasyon, son organ bozukluğuna yol açma ve egzersizin yararlarını tehlikeye atma potansiyeline sahiptir. Oksijen toksisitesi ile ilgili advers olaylar bildiren hiçbir araştırma yoktur.

Kanıt beyanları

- ▶ Egzersizde dsatürasyonu azalan KOAH'lı bireyler, pulmoner rehabilitasyon sırasında oksijen kullanımından fayda görebilir ve gelişmiş egzersiz kapasitesi gösterebilir. Desatüre olan diğer kronik solunum yolu hastalıkları olan hastaların aynı faydayı sağlayıp sağlamadığı açık değildir (Kanıt düzeyi 2+).
- ▶ Pulmoner rehabilitasyon sırasında ek oksijen, orta ila şiddetli KOAH'lı bireylerde güvenlidir (Kanıt seviyesi 1+).

Öneriler

- ▶ Ek oksijen, PR'a giren tüm hastalarda rutin olarak kullanılmamalıdır (Düzyey: B).
- ▶ Alternatif kriterleri kullanmak için zorlayıcı klinik nedenler olmadıkça, pulmoner rehabilitasyon sırasında uzun süreli veya ayaktan oksijen gereksinimi kriterlerini karşılayanlara ek oksijen önerilmelidir (Düzyey: D).

İyi uygulama noktaları

- ▶ PR, halihazırda USOT veya ambulatuvar oksijen alan hastalar için öngörülen akış hızının yeterliliğini değerlendirme fırsatı sunar.

Rehabilitasyona giren hastalarda ek helioks: Helioks, helyum ve oksijen karışımıdır. Çoğunlukla %21 oksijen ve %79 helyum karışımı kullanılır, ancak %40'a kadar oksijen üzerinde çalışılmıştır. Havaya benzer bir viskoziteye sahiptir, ancak önemli ölçüde daha düşük bir yoğunluğa

sahiptir. Bu, belirli bir hava yolunda daha az direnç oluşturan ve solunum işini azaltabilen türbülanslı akış yerine laminer olma olasılığının daha yüksek olduğu anlamına gelir. Bu Helioks solunum işini azalttığından, KOAH'lı daha stabil hastalarda daha fazla egzersiz kapasitesine izin verebilir.

Kanıt beyanı

- ▶ Helioks'un PR'ın faydalarını artırdığı görülmektedir (Kanıt düzeyi 1-).

Öneri

- ▶ Helioks, uygulanmasını gerektiren komorbiditeler olmadıkça PR'a yardımcı olarak kullanılmalıdır (Düzyey: D).

Nöromusküler elektriksel stimülasyon (NMES) ve pulmoner rehabilitasyon: Stabil hastalıkta tüm vücut egzersiz eğitiminin tartışmasız yararlarına rağmen, akut alevlenmeler sırasında ciddi ventilasyon kısıtlılığı olan veya ciddi kas kaybı olan hastalarda böyle bir müdahalenin uygulanması zor olabilir. Bu faktörlerden bağımsız olan NMES gibi irade dışı teknikler, alternatif terapötik modaliteler olarak önerilmiştir. Özellikle daha şiddetli KOAH'lı hastalarda veya alevlenme sonrası ortamda, kuadriseps kuvvetini ve egzersiz kapasitesini iyileştirmede NMES'in faydalarını destekleyen birkaç küçük, tek merkezli çalışma yapılmıştır.

Kanıt beyanı

- ▶ Mevcut literatüre göre KOAH hastalarında PR'a ek olarak rutin NMES kullanımının bir rolü yoktur (Kanıt düzeyi 1-).

Öneri

- ▶ NMES konusunda uzmanlık varsa, PR'a katılmayan veya katılmak istemeyen seçilmiş hastalar (kuadriseps zayıflığı kanıtı olan düşük BMI) NMES için düşünülebilir (Düzyey: D).



Diğer Kronik Solunum Yolu Hastalıkları Olan Kişilerde PR

Pulmoner rehabilitasyon için kanıtların büyük çoğunluğu KOAH'lı hastalardan kaynaklanmaktadır. Yine de benzer semptomlar yaşayan ve işlevsel olarak sınırlı olan başka kronik solunum yolu hastalığı olan birçok hasta vardır.

Kistik fibrozis (KF) dışı bronşektazi: KF dışı bronşektazili tüm hastaların PR'a erişmesi ve bu hastaların PR'a sevk edilmesi gerekmektedir.

Kanıt beyanları

- ▶ KF dışı bronşektazili hastalar, normal bakıma kıyasla egzersiz kapasitesi açısından PR'dan fayda görür (Kanıt düzeyi 1-).
- ▶ KF dışı bronşektazili hastalar, olağan bakıma kıyasla yaşam kalitesi açısından PR'dan fayda görür (Kanıt düzeyi 1-).

Öneri

- ▶ GYA'larını etkileyen nefes darlığı olan KF dışı bronşektazi hastalarının PR'a erişimi olmalı ve bu hastalara uygulanmalıdır (Düzyey: D).

İnterstiyel akciğer hastalıkları (İAH): İAH'lar geniş bir tanıyı temsil eder ve prezentasyon ve prognoz spesifik tanıya göre değişir, bu da bir bütün olarak düşünülürse PR'ın etkisini değerlendirmeyi karmaşık hale getirir. Daha spesifik olarak, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) genellikle 6-12 ay boyunca ilerleyici klinik ve fizyolojik bozulma ile ilişkilidir ve İPF'li hastalar sıklıkla egzersiz sırasında belirgin desatürasyon gösterir.

Kanıt beyanları

- ▶ İAH'li hastalar, egzersiz ve yaşam kalitesinde iyileşmelerle birlikte PR'dan fayda görür (Kanıt düzeyi 1-).
- ▶ İLD'li hastalar, telefon desteğine kıyasla egzersiz ve yaşam kalitesinde iyileşmelerle birlikte egzersiz eğitiminden yararlanır (Kanıt düzeyi 1+).

- ▶ İAH'li hastalarda PR'dan faydaları altıncı ayda devam etmez (Kanıt düzeyi 3).

İyi uygulama noktaları

- ▶ Sağlık uzmanları, GYA'da nefes darlığı ile sınırlı olan stabil İAH'si olan belirli hastaları PR'a yönlendirmeyi düşünürlerse, hastayla olası yararları tartışmalıdır.
- ▶ İPF'li hastalar, egzersizle ilgili aktiviteler sırasında belirgin desatürasyon potansiyeline sahiptir.

Astım: Astım ve KOAH teşhislerinde sıklıkla örtüştüğü ve astım teşhisi konan birçok hastanın sabit hava akımı kısıtlamasına sahip olduğu ve KOAH'a benzer şekilde devam eden nefes darlığı ve egzersiz intoleransı semptomları gösterdiği bilinmektedir. Bu hastaların PR'dan fayda görmeleri olasıdır.

Öneri

- ▶ Astımlı hastaların PR'a rutin olarak sevk edilmesi önerilmez (Düzyey: D)

Pulmoner Rehabilitasyon Sonrası

Pulmoner rehabilitasyon programlarını tekrarlamak: PR'ın rutin olarak önerildiği klinik durumlar, zamanla ilerleyici fonksiyon kaybına neden olur. Bu nedenle, başlangıçtaki bir Pulmoner Rehabilitasyon programından elde edilen herhangi bir yararın temel işleve doğru azalması muhtemeldir. Uzak bir zaman noktasında daha ileri bir Pulmoner Rehabilitasyon programının daha fazla fayda sağlama potansiyeli vardır.

Kanıt beyanları

- ▶ PR'ın faydaları en az bir yıl boyunca devam eder (Kanıt düzeyi 2+).
- ▶ PR'ın bir yıl sonra tekrarlanması egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde fayda sağlar (Kanıt düzeyi 4).



Öneriler

- ▶ Pulmoner rehabilitasyon programını bir yıldan daha uzun süre önce tamamlamış hastalarda tekrar Pulmoner Rehabilitasyon düşünülmelidir. Muhtemel faydalar tartışılmalı ve istekli hastalar sevk edilmelidir (Düzey: B).

İyi uygulama noktası

- ▶ Hastanın pulmoner rehabilitasyon programını başlangıçta tamamlaması ve bir fayda elde edememesi durumunda, ikinci bir turdan fayda görmesi olası değildir.

İdame: Pulmoner Rehabilitasyon sonrası egzersiz idamesinin tanımı konusunda literatürde bir fikir birliği oluşmamıştır, bu da bazı durumlarda bir 'idame' programı ile başlangıçtaki Pulmoner Rehabilitasyon programının uzatılması arasında ayırım yapmayı zorlaştırmaktadır.

Kanıt beyanı

- ▶ Gözetimli egzersiz eğitiminin PR'ın ötesinde sürdürülmesi, hastayı egzersiz kapasitesindeki düşüşten korur (Kanıt düzeyi 1-).

Öneri

- ▶ PR'ı tamamlayan tüm hastalar, programın ötesinde egzersiz yapmaya devam etmeye teşvik edilmelidir (Düzey: A).

İyi uygulama noktası

- ▶ Pulmoner rehabilitasyon programını tamamlayan hastalara rehabilitasyon programlarının ötesinde fiziksel egzersiz yapma fırsatları sağlanmalıdır.

KAYNAK

Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group, on behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. Thorax 2013; 68: 1-30.



Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, Kayseri

Obstrüktif Hastalıklarda Mekanik Ventilasyon Stratejileri

Akciğerin obstrüktif hastalıklarına bakıldığında en sık kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, astım-KOAH overlap olmak üzere daha azalan sıklıkta bronşiektazi, pnömokonyoz, trakeobronkomalazi ve interstisyel akciğer hastalıklarının endobronşiyal tutulumu şeklinde karşımıza çıkmaktadır (1). Bazı interstisyel akciğer hastalıkları, restriktif pulmoner bozukluktan ziyade hava akımı obstrüksiyonu ile de ortaya çıkabilir. Özellikle KOAH veya şiddetli astımın akut alevlenmelerinden kaynaklanan solunum yetmezliği, şiddetli hava akımı sınırlaması, gaz hapsi, dinamik hiperinflasyon ve intrinsik pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEPi) gelişimi ile ilişkili solunum semptomlarının akut kötüleşmesi ile karakterize edilir.

KOAH'ta Meydana Gelen Fiziopatolojik Değişiklikler

Son tahminler, KOAH'ın dünya çapında üçüncü önde gelen ölüm nedeni olduğunu göstermektedir ve prevalansı giderek artmaktadır (2,3). KOAH şiddeti ilerledikçe, gaz değişimi ve

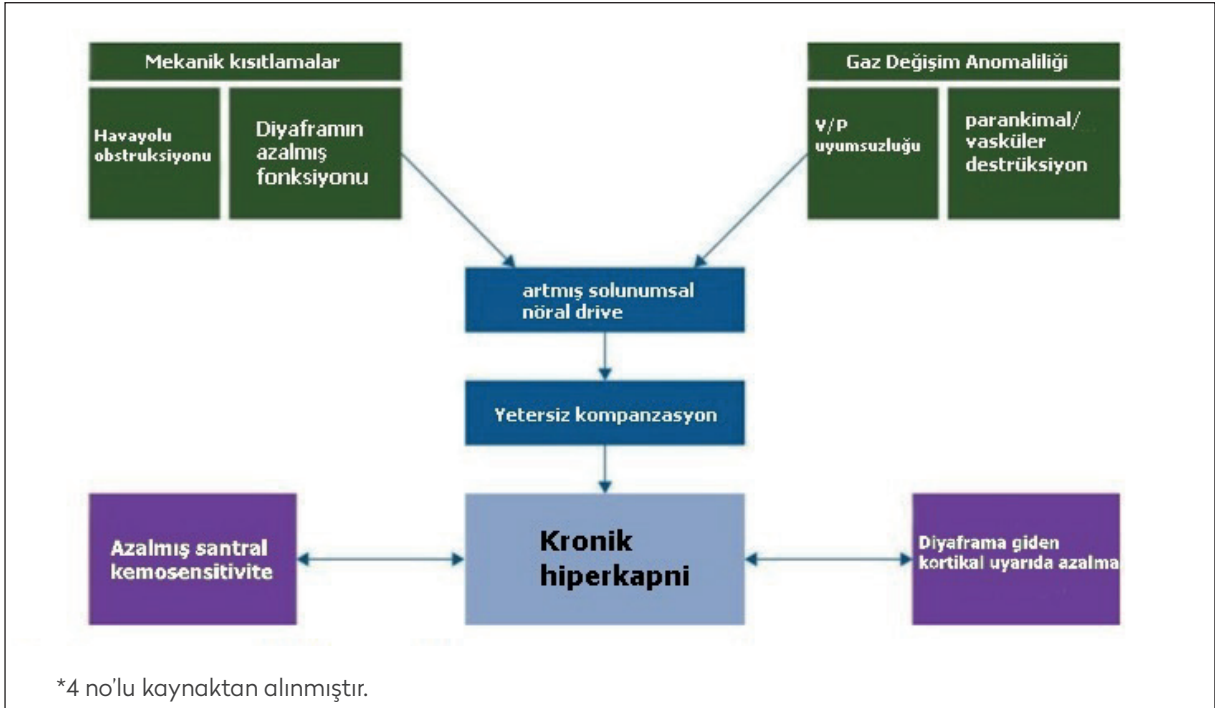


mekanik kısıtlamalar daha belirgin hale gelir ve solunum sisteminin karbondioksiti (CO_2) uzaklaştırma yeteneği azalır. Arteriyel CO_2 kısmi basıncında ($PaCO_2$) ortaya çıkan artış, kalıcı hale gelir ve kronik hiperkapnik solunum yetmezliğinin gelişmesine yol açar. KOAH'ın patofizyolojik özelliği, ekspiratuar akış sınırlaması ve bunun sonucunda hava hapsi ve hiperinflasyondur.

Diyaframın kasılması için frenik siniri innerve eden efferent sinyaller gereklidir; bu efferentler akciğerler ve hava yollarındaki mekanoreseptörlerden ve kandaki çözünmüş gazların kısmi basıncına yanıt veren kemoreseptörlerden gelen sinyallerle modüle edilen merkezi uyarı oluşumunun sonucudur. Korteksteki solunum merkezlerinden solunum kaslarına giden efferent sinyallere 'solunumsal nöral drive' denilmektedir (4). Sonuç

olarak, solunum sisteminin artan mekanik yükü, solunum işinin artmasına neden olur ve birçok KOAH hastasında solunum kaslarının solunumsal drive gereksinimlerini karşılayamamasına katkıda bulunur.

KOAH'ta sistemik inflamasyon, malnütrisyon, steroid kullanımı, yanlış mekanik ventilatör stratejileri, hiperinflasyon ile miyofibril boylarında değişiklikler, diyaframın düzleşmesi ve sarkomer kaybı ve artan inspiratuar akım isteğine yetersiz yanıt sonucunda diyafram başta olmak üzere solunumsal kaslarda bozulma meydana gelmektedir. KOAH'ta meydana gelen bu kas disfonksiyonu ve hava yolu darlıkları mekanik limitasyonlara neden olmaktadır (Resim 1). Ayrıca, parankimal ve vasküler harabiyetin meydana getirdiği gaz değişim bozukluğu, ventilasyon/perfüzyon (V/P)



Resim 1. KOAH'ta hem mekanik kısıtlılıklar hem de gaz değişim anomaliliklerine karşı yetersiz bir kompanzasyon mevcuttur. Bu olayların sonucu kronik hiperkapni gelişir. Kronik hiperkapninin diyaframa giden uyarıları azalttığı ve kronik hiperkapninin derinleşmesine katkı sağladığı düşünülmektedir.

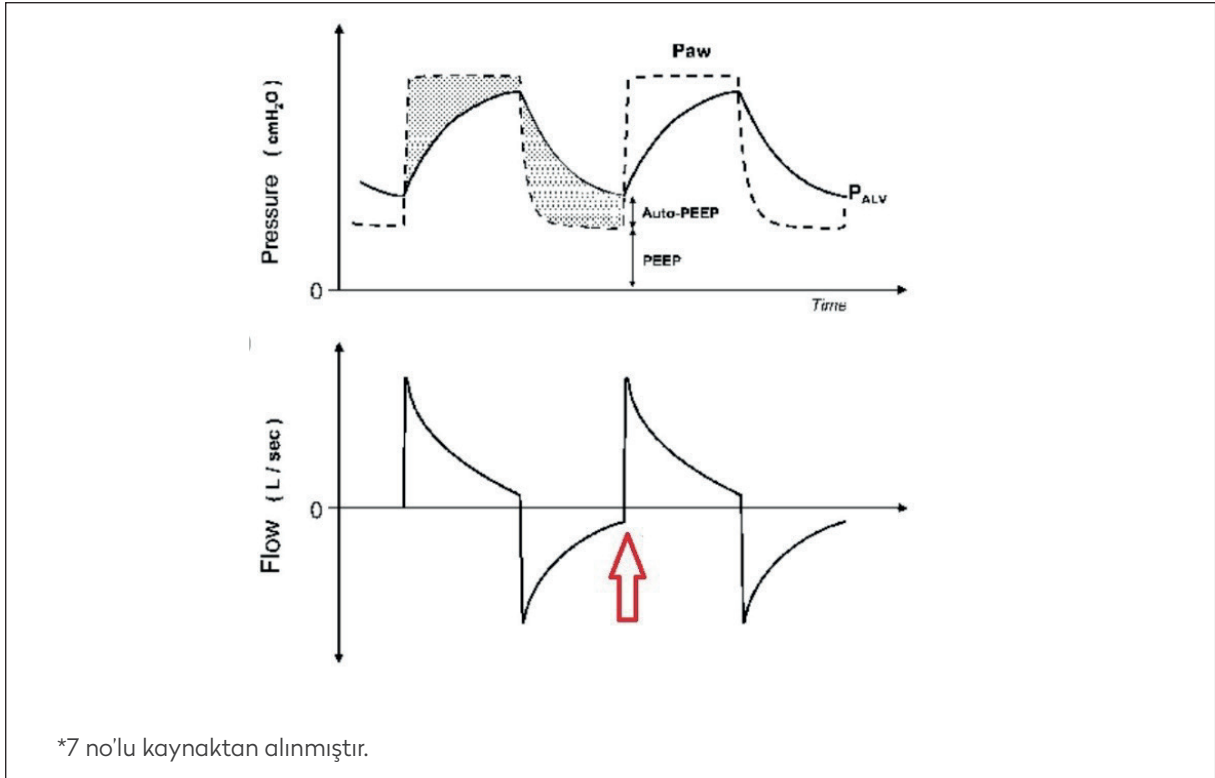


uyumsuzluğuna neden olup, solunumsal nöral drive'ı artırır. Ventilatuvar sistem yanıtı gereksinimlerini karşılayamazsa, alveolar hipoventilasyon gelişir ve hiperkapniye yol açar. Hiperkapnik solunum yetmezliği olarak adlandırılan şiddetli ve kalıcı hiperkapni, kronik olarak yüksek PaCO₂ (> 45 mmHg) olarak tanımlanır. KOAH'ta gelişen akut hiperkapnik solunum yetmezliği, kronik hiperkapni gelişimine zemin hazırlayan bir faktördür (5). Çok merkezli prospektif bir çalışmada, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) evre 3 veya 4 hastalığı olan KOAH hastalarında gündüz hiperkapni prevalansının %25 olduğunu bulmuştur (6). Gündüz hiperkapni de kötü prognozun bir göstergesidir.

Karotis cisimciği ve aortada bulunan periferik kemo reseptörler hipoksi duyarlıyken, medulla-

da bulunan merkezi kemo reseptörler, arteriyel CO₂'deki değişiklikler ve pH'dan etkilenerek, pH'ı belirli bir aralıkta tutmak için ventilasyonu değiştirir. Kronik hiperkapnik hastalarda hipoksi olsun veya olmasın bu sensitivite azalmış olup, düşük ventilatuvar cevap mevcuttur. Bu da kronik hiperkapninin daha da çok artmasına sebep olur (Resim 1).

Hiperinflasyon geliştiği zaman hastada bir PE-EPi-oto PEEP gelişecektir ve şematik olarak akım-zaman grafiğinde ekspiryum halkasının sıfır noktasına dönmemesiyle klinikte karşımıza yansiyacaktır (Resim 2) (7). Normal bireylerde ekspiryum sonu akciğer hacimleri fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) seviyesindedir. Entübe bir hastanın ventilatörü tetiklemesi için inspiratuvar kasların ventilatörde ayarlanan tetikleme eşği-



Resim 2. Mekanik ventilasyondaki hastada basınç ve akım eğrileri. Ekspiryum kolunda akımın sıfır noktasına dönmemesi, şematik olarak intrinsik PEEP'i düşündürmelidir (kırmızı ok).



nin üzerinde bir solunum çabası geliştirmesi gerekir. Obstrüktif hastalıklarda ekspiryum sonundaki akciğer volümleri artmıştır ve artmış bir Δ FRC mevcuttur (Δ , normal FRC'deki artışı gösterir); bu artan hacimde içe doğru pozitif geri tepme basıncı oluşturur. Bu intrinsik PEEP'tir. Ventilatörü tetiklemek için, hastanın inspirasyon kasları önce ekspirasyonun sonunda mevcut olan solunum sisteminin içe doğru pozitif geri tepmesinin ve ardından ventilatörde ayarlanan tetikleme eşiğinin üstesinden gelmek için bir inspirasyon çabası geliştirmelidir. Bu da hastanın solunum iş yükünü artıran temel parametrelerdendir. Ventilatör tarafından iletilen 500 mL'lik bir tidal volüm, solunum sisteminin hacmini yeni bir "son ekspiryum sonu akciğer hacmi"ne yükseltecek ve hiperinflasyonu artıracaktır. Hiperinflasyon olan hastada plato basınçları artmış olup; barotravma ve volüt travma komplikasyonları olma olasılığı da artmıştır. Plato basınçları (Pplat) tam sedatize bir hastada, volüm kontrollü bir ventilasyon durumunda "inspiratuar hold" manevrası ile inspiratuar akım durdurulduğunda; hava yolu ve sistemin rezistif basıncı ortamdaki kaldırıldığında ölçülen basınçtır. Pplat, KOAH'lı hastalarda < 30 cm H₂O, astımlılarda < 28 cmH₂O olması önerilmektedir (8).

Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

Son 40 yılda noninvaziv ventilasyon (NIV) kullanımına ilgi artmaktadır. Bu süre zarfında, çok sayıda yayınlanmış randomize kontrollü çalışma (RKÇ), gözlemsel çalışma ve vaka raporu bulunmaktadır. Kanada NIV rehberi 2011 yılında yayınlanmış olup, kılavuzda çeşitli hasta popülasyonları ve klinik senaryolar ele alınmış ve NIV kullanımı lehinde veya aleyhinde öneriler sunmuştur. 2017'de Avrupa Solunum Derneği/Amerikan Toraks Derneği NIV kullanımına ilişkin kılavuzu yayınladı (8). Bu kılavuz, Kanada kılavuzundan çok da farklı değildi. Kılavuzda farklı olarak denovo hipoksik SY için NIV kullanımını önermiyordu. Denovo hipoksemik solunum yetmezliği terimi, altta yatan kronik akciğer hastalığı veya kalp yetmezliği yokluğunda akut hipoksemik solunum yetmezliği

durumudur. Bu hastalarda genellikle PaO₂/FIO₂ < 200 mmHg ve solunum sayısı 30/dakika olarak bulunur. Bu kılavuzda; KOAH alevlenmesinde güçlü öneri şeklinde NIV uygulamasını önermekle birlikte, akut astım atağında NIV kullanımı önerilmemektedir (9).

Günümüzde NIV için en sık bilevel ventilatörler kullanılmaktadır. Bilevel ventilatörler tipik olarak PSV veya basınç kontrollü ventilasyon sağlarlar. Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ve NIV terimleri, bazen birbirinin yerine kullanılır. CPAP bir maske ile proksimal hava yoluna atmosfer basıncından daha yüksek bir basınç uygulamaktır, mekanik bir kompresör görevi görür. Böylece üst solunum yolu açık tutulur; akciğer volümleri ve intratorasik basınç artar. Inspiratuar kaslar rahatlatılmaz; solunum işi inspiratuar kas gücüne bağlıdır. NIV ise inspiratuar faz sırasında ekspiryum sırasında uygulanan basınçtan daha yüksek bir basınç uygular (IPAP). Böylece NIV tam bir solunum kas desteği sağlar, solunum iş yükünü belirgin azaltır. NIV ile uzatılmış ekspirasyon süresinin hiperinflasyonu azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca, sağlanan yüksek inspiratuar basıncın, inspirasyonu başlatmada diyaframın yaptığı işi doğrudan azaltması da amaçlanır. Pozitif basınç alveoler rekrutment sağlar, ventilasyon/perfüzyon (V/P) iyileşir. Ventilasyon kapasitesini iyileştirerek hiperkapnide azalmaya yol açar.

NIV kontrendikasyonları kesin ve rölatif olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 1). Hastane yatışı gereken KOAH alevlenmelerde mortalite %15 olarak bildirilmiştir. KOAH alevlenmede hastaların %20'sinde solunumsal asidoz bulunmaktadır (10). KOAH alevlenmesine bağlı gelişen akut solunum yetmezliğinde NIV, başlangıç tedavisi olarak invaziv ventilasyona (IV) tercih edilmelidir. KOAH akut alevlenmede, NIV'in oksijenizasyonu ve respiratuar asidozu iyileştirdiği, PaCO₂, solunum sayısı, solunum işi ve dispneyi azalttığı gösterilmiştir (11). Ayrıca, ventilatör ile ilişkili pnömoni komplikasyonunu, hastanede kalış süresini, mortalite ve entübasyon oranlarını azalttığı bilinmektedir.



Tablo 1. Noninvaziv mekanik ventilasyonun kesin ve rölatif kontrendikasyonları.

Kesin	Rölatif
Bradipne	Ajitasyon, kooperasyon eksikliği
Solunum ve kardiyak arrest	Hiperkapnik ensefalopati (GKS < 10)
Yaşamı tehdit eden hipoksemi	Hava yolunu koruyamama
Maskenin oturmasında güçlük	Yutma ve öksürme refleksi kaybı
Üst solunum yolu obstrüksiyonu	Aşırı sekresyon
Drene edilmemiş pnömotoraks	Yakın zamanda üst hava yolu veya üst gastrointestinal cerrahisi
Üst gastrointestinal kanama	Hemodinamik instabilite, şok
Kusma	Multiorgan yetmezlik
	Kontrol altına alınamamış kardiyak aritmi-iskemi

GOLD 2023'e göre alevlenme; taşipne ve/veya taşikardinin eşlik edebildiği, artan lokal ve sistemik inflamasyonla ilişkili < 14 gün içinde kötüleşen nefes darlığı ve/veya öksürük ve balgamda artış olarak tanımlanmıştır. Bu kriterlere uyan hastalarda; dispne skoru, kalp hızı, satürasyon, C-reaktif protein düzeyine göre hafif-orta-ağır olarak

alevlenme şiddetine göre sınıflandırılabilirler (12). GOLD 2023'e göre;

- Asidoz olmayan hiperkapnik KOAH alevlenmede NIV önerilmemektedir (Düşük kanıt).
- Hedef SpO₂ %88-92 olmasına odaklanmalıdır (Yüksek kanıt).

NONINVAZIV MEKANİK VENTILASYON ENDİKASYONLARI

Aşağıdakilerden biri;

- Solunumsal Asidoz (PaCO₂>6.0kPa veya 45 mmHg ve arteriyel pH<7.35)
- Ciddi dispne solunum kas yorgunluğu, artmış solunum işi, aksesuar kas kullanımı, paradoksal solunum veya interkostal çekilmeler
- Oksijen tedavisine rağmen refrakter hipoksemi

*GOLD2023 Rehberi'nden Türkçeleştirilmiştir.

Resim 3. GOLD 2023'e göre KOAH alevlenmede noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.



- pH: 7.25-7.30 olanlarda başka metabolik bir neden yoksa NIV önerilmektedir (Yüksek kanıt)

NIV başlangıç ayarları yapılırken; IPAP 8- 10 cm-H₂O, EPAP 4-5 cmH₂O değerlerinde başlayıp tidal volüm (TV) 8-10 mL/kg olacak şekilde ve dakika ventilasyona göre titre edilmelidir. Oksijen saturasyonunda düşüklük varsa EPAP birer birer artırılmalı; TV ve PaCO₂'de yükseklik varsa IPAP ikişer ikişer artırılmalıdır. IPAP için maksimum 20-25 cmH₂O; EPAP için maksimum değer 10-15 cm-H₂O kabul edilir. EPAP arttırılırken basınç desteği (pressure support-Ps) azalacağı için IPAP'ı da genelde arttırmak gerekir. Ancak yüksek basınçlara çıkıldığında maske kaçaklarının artıp NIV uyumsuzluğunun artması olasılığı akılda bulundurulmalıdır. NIV cihazının back-up solunum özelliği varsa back-up solunum sayısı 12-16/dakika olacak şekilde ayarlanmalıdır. Uygulanan NIV modlarının birbirine üstünlüğü konusu hala belirsizdir. Merkezin kullanmakta en tecrübeli olduğu mod kullanması önerilir. Hasta cihaza bağlandıktan sonra stabilize olana ve NIV başarılı olduğundan emin olana kadar sık aralıklarla takip etmek gerekir. Her basınç değişiminden yaklaşık 30-45 dakika sonra arter kan gazı ile PaCO₂ ile ventilasyonun yeterli olup olmadığı değerlendirilmelidir. Atağın ilk geceleri NIV'le geçirmek, tedavi başarı şansını arttırdığı gösterilmiştir. GOLD2023'e göre dört saat, bazı başka kaynaklarda 24 saat NIV ihtiyacının olmaması NIV'den wean olabildiğinin göstergesidir.

NIV başarısının en önemli basamağı uygun hasta seçimidir. NIV başarısızlığı %5-40 oranındadır (13). Bazı hastalar hastalık sürecinin ilerlemesi nedeniyle başarısız olur. KOAH atakta NIV başarı oranının %80 olduğu bilinmektedir. Hastalık şiddeti, APACHE II skoru, GKS, solunumsal asidozun şiddeti, hava kaçağı, maske seçimi, uygun ventilatuar seçimi, sekresyon miktarı başarıyı etkileyen diğer faktörlerdir. Confalonieri ve arkadaşları, NIV'de başarısız olma olasılığı yüksek olan bireylerde daha ciddi solunumsal asidoz, daha düşük bilinç düzeyi, daha yaşlı, daha

hipoksemik ve başvuru sırasında daha yüksek solunum sayısına sahip olduklarını bulmuşlardır (14). NIV'e başladıktan sonra bir-iki saat içerisinde hasta NIV devam edilecek mi, başarısızlık öngörülüyor mu değerlendirip invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi açısından hasta mutlaka değerlendirilmelidir. APACHE II skoru > 29, pH < 7.25 ve Glasgow koma skoru < 11 olan bireyler, %64 ile %82 arasında değişen başarısızlık oranlarına sahiptir(14). Hiperkapnik solunum yetmezliğinde NIV başarısızlığı için risk faktörleri Tablo 2'de verilmiştir. Bu risk faktörlerinden en çok öne çıkan parametre pH < 7.25 ve APACHE II skoru > 29'dir.

Maske seçimi ve uyumu başarı şansını etkileyen önemli bir faktördür. Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde ilk basamak önerilen maske türü oronazal maskedir. Hastanın ağız solunması yapması ve nazal obstrüksiyon olasılığı nedeniyle nazal maskelerin etkisi azalacağı için tercih edilmemelidir.

Tablo 2. Hiperkapnik hastada NIV başarısızlığı için risk faktörleri.

Glaskow koma skalası < 11
Taşıpne: solunum sayısı > 35/dakika
pH < 7.25
APACHE II skoru > 29
Solunumsal asenkroni
Dişsiz hasta
Aşırı kaçak
Ajitasyon
Aşırı sekresyon
Azalmiş tolerans
Tedaviye yetersiz yanıt
pH'da düzelme olmaması
Persistan taşıpne
Persistan hiperkapni



MEKANİK VENTİLASYON ENDİKASYONLARI

Table 5.8

- NIV başarısızlığı veya NIV'i tolere edememe
- Solunumsal veya kardiyak arrest
- Azalmış bilinç düzeyi ,sedasyona rağmen kontrolsüz psikomotor ajitasyon
- Persistan kusma, masif aspirasyon
- Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmiler
- Solunum sekresyonlarının yetersiz kontrolü
- Sıvı tedavisine veya vazoaaktif ilaçlara yanıtız ağır hemodinamik instabilite
- NIV'i tolere edemeyen hastada hayatı tehdit eden hipoksemi

*GOLD2023 Rehberi'nden Türkçeleştirilmiştir.

Resim 4. KOAH'ta invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NIV için kontrendikasyonu olan ya da NIV tedavisinin başarısız olduğu hastalarda invaziv ventilasyon uygulanmalıdır. GOLD 2023'e göre KOAH'ta invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Resim 4'te verilmiştir. Mekanik ventilasyon modlarından hangisi diğerine üstün olduğu hala belirsizdir. Akım kısıtlılığı nedeniyle bu hastalarda volüm destekli modların seçilmesi önerilir. Obstrüktif hastalarda mekaniğin izlenmesini kolaylaştırmak için inspiratuar akış dalga formu kare şeklinde ayarlanabilir. Kontrollü modlar olduğu sürece kısa süreli kullanılmalıdır. Tam sedatif ve paralizan ajanların kullanımı 48 saati geçmemelidir. Geçen hastalarda weaningi zorlaştığı, hastane yatış süresinin uzadığı, mortalitenin arttığı gösterilmiştir (15). Entübe olan hastalarda erken fazda birincil hedef kan gazlarını normalleştirmek değil, pH'ı 7.25-7.30 tutarken hiperinflasyona bağlı komplikasyonları önlemektir. Aşırı ventilasyondan ve oluşturacağı hiperinflasyon-

dan kaçınmak için PaCO₂'ye göre ayarlama yapmamak gerekir. Pplato < 30 cmH₂O ve PEEP < 10 tutulmaya çalışılmalıdır. Takipte ayarlar yatak başında hastanın solunum mekaniklerine göre yapılır. Desteklerde yapılan değişikliklerden sonra kan gazı ile pH ve PaCO₂ kontrolü yapılmalıdır. Başlangıç invaziv mekanik ventilatör ayarlar;

- SO₂ %88-92 olacak şekilde FiO₂ titre edilir.
- Tidal volüm 6-8 mL/ideal kg
- Solunum sayısı 12-14/dakika
- I: E 1:3-1:4
- PEEP 5-10 cm H₂O
- İnspirasyon süresi 0.8-1.2 saniye
- İnspiratuar akım 60-100 L/min
- Basınç tetikleme hassasiyeti (-1)-(-2) cmH₂O
- Akım tetikleme hassasiyeti 2 L/dakika
- Ekspiratuar sensitivite %25



Şeklinde ayarlanmalıdır. Hedef dakika ventilasyonu otoPEEP'e göre titre edilmelidir. Pplato < 30 cmH₂O hedeflenmelidir. Solunum sayısı 10-25/dakika olabilir. Takipnenin ekspiriyum süresini kısaltacağı ve hiperinflasyonu artırabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Solunum sayısı; asist/kontrol modda genellikle toplam solunum sayısının dört sayı altında ayarlanırken, SIMV (eş zamanlı aralıklı zorunlu ventilasyon) modda dakika ventilasyonunun %80'ni karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır.

Mekanik ventilasyonda uygulanan PEEP, solunum işini azaltır, hastanın mekanik ventilatörü tetiklemesini kolaylaştırır, hasta-ventilatör uyumunu artırıp oksijenizasyonu iyileştirir. 5-10 cmH₂O arasında PEEP uygulaması ve titrasyon yapılması önerilir. Titrasyon hastanın PEEP'i'ye göre yapılmalıdır. Hasta, mekanik ventilatörü tetiklemiyorsa ve ventilatör uyumsuzluğu varsa akla otoPEEP-PEEPi gelmelidir. Hemodinamiği bozulan hastada şüphe edildiğinde hastayı hızla ventilatörden ayırmak yaşam kurtarıcı olabilir. PEEP ölçümü her zaman kolay değildir. Hastada hiperinflasyon olup olmadığı volüm kontrollü modda, tam sedatif haldeyken "ekspiratuar hold" manevrası ile PEEPi ölçülerek; "inspiratuar hold" manevrası yaptırılarak Pplato ölçümü ile anlaşılabilir. Bu manevralar yoksa cihazda PEEP, 5 cmH₂O ile başlanır, hastanın tetiklemesi efektif olana kadar PEEP artırılmaya devam edilir. Basınç kontrollü modlarda TV'de düşme olana veya tepe ve plato basınçlarında anlamı artma olana kadar PEEP artırılabilir. Hastada dinamik hiperinflasyon saptandıysa; dakika ventilasyon azaltılmalı, inspiratuar akım artırılmalı, havayolu obstrüksiyonu tedavi edilip PEEPi'nin 2/3'si kadar eksternal PEEP uygulanmalıdır.

Astımda Özel Durumlar

Şiddetli astım alevlenmesi, bronkospazm, hava yolu inflamasyonu ve mukus nedeniyle hava yolu direncinde önemli bir artış ile karakterize-

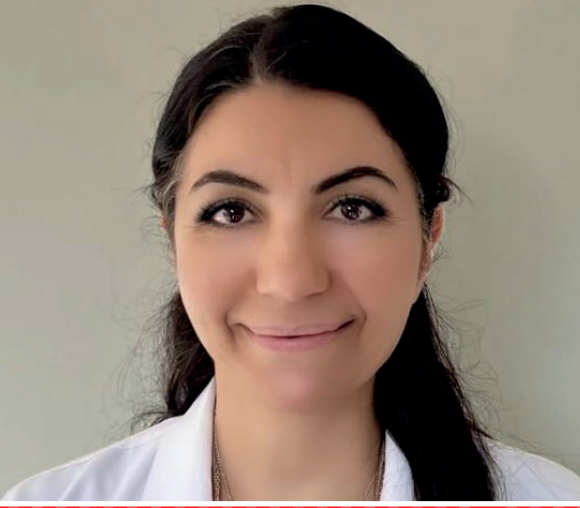
dir. Atakların çok az bir kısmı ölümcül olabilir. Bu hastalarda mekanik ventilatörlere ihtiyaç olabilir ve ventilatör-hasta asenkronisi fazladır. Yüksek inspiratuar basınçlarla dahi ventilasyon yetersiz kalabilmektedir. Çoğu zaman nöromusküler blokörlere ve sedatif ajanlara ihtiyaç duyulur. Endotrakeal tüp ve sedatif ajanlar bazen bronkospazmı tetikleyebilir, laringospazmı artırabilir. Ekspiratuar akım, majör dinamik hiperinflasyon nedeniyle ciddi şekilde azalmıştır. Bu da baro travmayı ve hemodinamik instabilitiyi tetikler. Astımda hiperkapni esas olarak alveolar over distansiyonun neden olduğu artan ölü boşluk ventilasyonundan kaynaklanır. Şiddetli astımda iPEEP genellikle 10 -15 cmH₂O aralığındadır. Pplato > 30 cmH₂O olanlarda barotravma ve komplikasyon riski artmıştır. iPEEP için böyle bir cut-off değer belirlenememiştir. Tartışmalı da olsa eksternal PEEP < 5 cmH₂O tutulması önerilir (minimum PEEP stratejisi).

Astımda NIV kullanımına ilişkin randomize kontrollü çalışmalar yetersizdir. Var olan çalışmaların da metodolojisi tartışmalı ve vaka sayıları yetersizdir. Şiddetli astım alevlenmesinde, retrospektif çalışmalar NIV'in dikkatli kullanımının daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu ileri sürse de hala mortalite, hastane yatış süresi ve entübasyon oranları açısından belirsizlik vardır. Standart medikal tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda entübasyona alternatif olarak, hafif-orta derecede solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyonu önlemek için ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalarda bronkodilatasyonu hızlandırmak için NIV önerilmektedir (16). Sonuç olarak, kılavuzlar şiddetli astım alevlenmesinde NIV kullanımını seçili hastada, yakın takiple önerirken; mortalite ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı üzerine katkısı olmadığını söylemektedir (17).



KAYNAKLAR

1. Samhouri BF, Ryu JH. Underappreciated causes of obstructive lung disease. *Lancet Respir Med.* 2023 Feb;11(2):e14. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00527-6. PMID: 36731972.
2. World Health Organization (WHO). The Top 10 Causes of Death. 2020. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death Date last updated: 9 December 2020.
3. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5: 020415.
4. McCartney A, Phillips D, James M, et al; Ventilatory neural drive in chronically hypercapnic patients with COPD: effects of sleep and nocturnal noninvasive ventilation. *Eur Respir Rev.* 2022 Sep 20;31(165):220069. doi: 10.1183/16000617.0069-2022. PMID: 36130786; PMCID: PMC9724815.
5. Dave C, Wharton S, Mukherjee R, et al. Development and relevance of hypercapnia in COPD. *Can Respir J* 2021; 2021: 6623093
6. Dreher M, Neuzeret PC, Windisch W, et al. Prevalence of chronic hypercapnia in severe chronic obstructive pulmonary disease: data from the HOmeVent Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 2377–2384
7. de Durante G, del Turco M, Rustichini L, Cosimini P, Giunta F, Hudson LD, Slutsky AS, Ranieri VM. ARDSNet lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 1;165(9):1271-4. doi: 10.1164/rccm.2105050. PMID: 11991877.
8. Mechanical Ventilation Strategies for the Patient with Severe Obstructive Lung Disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2019 Aug;37(3):445-458. doi: 10.1016/j.emc.2019.04.003. PMID: 31262414. doi: 10.1183/13993003.02426-2016. PMID: 28860265.
9. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* Mosier JM, Hypes CD.
10. Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care.* 2013 Jun;58(6):950-72. doi: 10.4187/respcare.02319. PMID: 23709194.
11. Wiles SP, Aboussouan LS, Mireles-Cabodevilla E. Noninvasive positive pressure ventilation in stable patients with COPD. *Curr Opin Pulm Med.* 2020 Mar;26(2):175-185. doi: 10.1097/MCP.0000000000000657. PMID: 31895118.
12. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>
13. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care.* 2004 Mar;49(3):295-303. PMID: 14982651.
14. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al; Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2005 Feb;25(2):348-55. doi: 10.1183/09031936.05.00085304. PMID: 15684302.
15. Liu Z, Meng S, Wu Y, Liang M, Shi Q, Yang S. [Effect of respiratory mechanics-guided sedation strategy on diaphragm function in mechanical ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2022 Jul;34(7):699-703. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210816-01187. PMID: 36100406.
16. Soroksky A, Klinowski E, Ilgyev E, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in acute asthmatic attack. *Eur Respir Rev.* 2010 Mar;19(115):39-45. doi: 10.1183/09059180.00006109. PMID: 20956164; PMCID: PMC9491641.
17. Le Conte P, Terzi N, Mortamet G, et al. Management of severe asthma exacerbation: guidelines from the Société Française de Médecine d'Urgence, the Société de Réanimation de Langue Française and the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies. *Ann Intensive Care.* 2019 Oct 10;9(1):115. doi: 10.1186/s13613-019-0584-x. PMID: 31602529; PMCID: PMC6787133.



Prof. Dr. Handan İNÖNÜ KÖSEOĞLU

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

Uyku ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Obstrüktif uyku apne sendromu [Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)], üst solunum yolu (ÜSY)'nun kısmi veya tam tıkanması ile karakterize, 30-70 yaş arası erkeklerin %34'ü, kadınların %17'sini etkileyen, uykuda solunum bozuklukları içinde en yaygın görülen patolojidir. OSAS prevalansı yaşlılarda, erkeklerde ve obezlerde daha yüksektir (1). Tekrarlayıcı özellikteki ÜSY tıkanıklıkları uyku yoksunluğu, intermitan hipoksemi (İH), intratorasik basınç değişiklikleri ve sempatik tonusta dalgalanmalara yol açar. Solunum bozukluğunun bu periyodik epizodları akut ve kronik patofizyolojik etkilerle, sistemik hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (KKY), aritmi, ateroskleroz, inme ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'ın gelişimine yol açar (2). Yani OSAS ve KVH'lar arasında yakın bir ilişki söz konusudur. Bu ilişkiyi açıklamak üzere ileri sürülen patofizyolojik mekanizmalar aşağıda açıklanmıştır.

I. İntermitan Hipoksemi

İntermitan hipoksemi, tekrarlayan desatürasyon döngülerini takiben, hızlı reoksijenasyon siklusları ile karakterizedir. İH kardiyometabolik süreçlerde "iki ucu keskin bıçak" olarak kabul edilir (3). İH'nin organizma üzerinde hem olumlu hem de olumsuz etkiler üretebilen farklı modelleri vardır, bu durum İH'nin dual doğası olarak tanımla-



nır. OSAS ile ilişkili İH'de süreç kroniktir, sık tekrarlayan uzun süreli, şiddetli hipoksi ile karakterizedir, OSAS-dışı İH'de ise, düşük yoğunluklu İH koruyucu etki gösterebilirken (örneğin; atletlerde birkaç günlük İH eğitimi, iskemik hipoksiye toleransı artırabilir), yüksek yoğunluklu İH çoğunlukla olumsuz sonuçlara yol açar. İH'nin organizma üzerindeki etkileri şöyle sıralanabilir (3);

1. Hipoksiye duyarlı transkripsiyon faktörlerinden olan hipoksi-indüklenebilir faktör-1 (HIF-1), NF-κB, Toll-like reseptör 4 (TLR4)'ü içeren inflamatuvar sinyalleri aktive eder.
2. Reaktif oksijen türleri (ROT)'nin ekspresyonunu artırarak oksidatif stresi artırır.
3. Karotid cisim aracılı sempatik aktiviteyi artırarak kan basıncı (KB)'ni yükseltir.
4. Vasküler yatakta aterosklerozun başlangıç dönemindeki ilk değişikliklerden tam plak oluşumuna kadar farklı derecelerde vasküler işlev bozukluğuna katkıda bulunur.
5. Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini inhibe ederek NO seviyelerinin azalmasına, trombosit agregasyonuna ve vazokonstriksiyona neden olur.
6. Kalpte ventriküler hipertrofi, kardiyak dilatasyon, miyokardiyal interstisyel fibrozis ve atım hacminde düşüşe yol açarak KY duyarlılığında ve miyokard enfarktüsü insidansında artışa neden olur.

Programlanmış hücre ölümü veya hücre intiharı olarak tanımlanan apoptoz, çeşitli patofizyolojik süreçlerde yer alır. Son yıllarda ateroskleroz gelişimindeki rolü araştırma konusu olmuştur. Nötrofillerin fagositozunu, migrasyonunu ve ROT üretimini azaltarak doku hasarını baskılayabilirken, gecikmiş apoptoz hasarı şiddetlendirebilir. OSAS'lı hastalarda İH'nin nötrofil apoptozunu etkileyerek kardiyovasküler hasarı indüklediği yönünde bilgiler mevcuttur (4).

II. Tekrarlayan Arousallar

Arousal; ventilasyonun kesintiye uğraması sonucu gelişen hiperkapni, hipoksi ve artan solunum çabasının bir sonucudur. Arousal sonucu oluşan sempatik deşarj, kan basıncında 80 mmHg'ya kadar ulaşabilen artışlara yol açabilmektedir; ancak bu kan basıncı dalgalanmalarının sistemik hipertansiyona mı yoksa vasküler hastalığa mı yol açtığı tartışmalıdır. Şu nettir ki; tekrarlayan arousallar, OSAS'da KVH'ın başlamasında ve progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır (2).

III. İntratorasik Basınç Değişiklikleri

OSAS'da ÜSY obstrüksiyonu geliştiğinde, bu tıkanıklığa direnmek için intratorasik negatif basınç hızla artar (daha da negatifleşir), bu da solunum çabasında artışla sonuçlanır. İntratorasik basınçtaki dalgalanma; kardiyak lümen içi ve dışı arasındaki (transmural) basınç farkının artmasına neden olur. Sol ventrikül yüksek transmural basıncı, ventrikül fonksiyonunu bozar.

İntratorasik negatif basıncın hızlı yükselmesi ve nöz dönüşü artırır, sol ventrikül ardyükü artar; bu da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kalp debisinin azalmasına yol açar. Koroner kan akımında azalma meydana gelir, miyokardiyal iskemi gelişir.

Torasik basınçta tekrarlayan değişiklikler ve kalbe geri dönen kan hacmindeki dalgalanma, aortik cisim ve karotid sinus üzerindeki baroreseptörleri uyararak, sempatik eksitabiliteye yol açar. Uzun süreli tekrarlayan sempatik eksitasyon ve miyokardiyal iskemi, sol KY'ye neden olur (2).

IV. Sempatik Hiperaktivite

Uykudaki İH atakları, karotis kemoreseptörleri yoluyla sempatik hiperaktiviteye ve KB'nda dalgalanmalara yol açar. OSAS'lı hastalarda artmış sempatik dürtü nedeniyle, gece KB dalgalanmalarının yanı sıra, sıklıkla uyanırken de KB yüksek seyreder. Uykudaki apnelere ve bozulmuş sirk-



diyen ritmin neden olduğu uyku yoksunluğu da sempatik hiperaktiviteye neden olur. Sonuç olarak sempatik aktivitede artış, OSAS'da KVH'ların ilerlemesinde hayati bir rol oynar (2).

V. Oksidatif Stres, İnflamasyon, Endotel Disfonksiyonu

Kronik intermitan hipoksemi-reoksijenasyon (KİH-R) sonucu oluşan ROT, oksidatif streste artışa neden olur. Aşırı ROT üretimi, membran peroksidasyonunu, protein dejenerasyonunu ve DNA mutasyonunu tetikleyerek anormal hücre fonksiyonuna, geri dönüşümsüz hücre hasarına/ölümüne yol açar. Hasarlı endotel hücreleri, inflamatuvar faktörlerin salınımını uyarır ve inflamatuvar hücrelerin endotele agregasyonunu indükler. KİH-R proinflamatuvar NF- κ B'yi aktive ederek VCAM-1, E-selektin ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin upregülasyonuna yol açarak, lökositlerin agregasyonuna, enflamatuvar bölgeye göçüne, endotel hasarının kötüleşmesine neden olur. Sonuçta; sistemik inflamasyon ve oksidatif stres, mikrosirkülasyonda bozulmaya, anjiyogenez, damar sertleşmesi ve aterogeneze yol açarak vasküler remodeling gelişimine neden olur (2).

VI. Koagülasyon Anormallikleri

OSAS'lı hastalarda; kan viskozitesi ve plazma fibrinojen düzeyinde, trombin-antitrombin kompleksinde, pıhtılaşma faktörlerinden Xlla ve Vlla seviyelerinde, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunda artış, fibrinolizde azalma olur. Sonuçta bu hastalarda koagülabilitateye eğilim artmıştır (2).

VII. İnsülin Direnci

Obezite dahil olmak üzere insülin seviyesi üzerine etkili diğer faktörler kontrol edildiğinde bile, OSAS karakteristiği olan KİH ve hastalık ağırlık belirteçleri olan minimum oksijen satürasyonu ve apne hipopne indeksi (AHİ) parametreleri, insülin direnci gelişimine katkıda bulunan baskın faktörlerdir. İH pankreas β -hücrelerini, karaciğeri, yağ dokusunu, diğer organları ve dokuları doğrudan etkileyerek glikoz ve lipid metabolizmasında bozukluklara yol açar. OSAS insülin direnci yanı sıra, hiperleptinemi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, obezite ve diyabetes mellitus gibi birçok metabolik bozuklukla ilişkilidir (2).

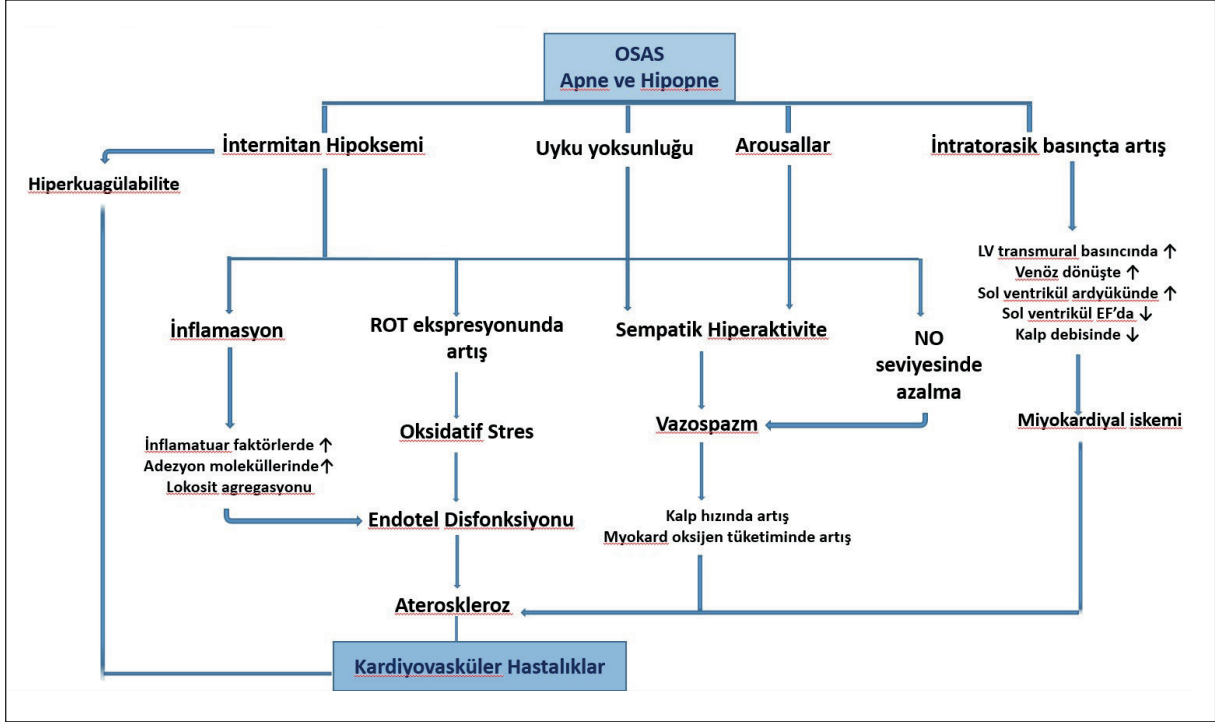
Sonuç olarak; İH, tekrarlayan arousallar, intratorasik basınç değişimi, sempatik hiperaktivite, oksidatif stres ve pıhtılaşma anormallikleri gibi OSAS'a ait özellikler her ne kadar ayrı ayrı tanımlanmış olsalar da iç içe geçmişlerdir ve tüm bu faktörler birlikte KVH patogenezinde rol oynar. Şekil 1'de tüm bu patofizyolojik süreçlerin etkileri ve birlikteliği gösterilmiştir.

OSAS ile Birliktelik Gösteren Kardiyovasküler Hastalıklar

OSAS ve kardiyovasküler mortaliteye epidemiyolojik açıdan bakıldığında, OSAS varlığı survide azalmayla ilişkilendirilmiştir. Tüm nedenlere bağlı ölümlerin ve KVH'daki yüksek mortalitenin ağır dereceli OSAS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pozitif havayolu basınç (positive airway pressure, PAP) tedavisi ile mortalitede azalma olduğu, özellikle KY hastalarında riskin daha belirgin olarak azaldığı gözlemlenmiştir. Uyku kalp sağlığı çalışması (UKSÇ)'nda yapılan bir analizde, altı-yedi yıllık bir takip periyodunun ardından, ağır dereceli OSAS hastalarında PAP uygulanması ile mortalitede %42'lik azalma kaydedilmiştir (5-7).

I. Hipertansiyon

Hipertansiyon ve OSAS arasında bağımsız bir ilişki vardır. Bu ilişkiyi gösteren en iyi epidemiyolojik kanıt; dört yıllık takip içeren Wisconsin Uyku Kohort Çalışması'nda, takip süresi boyunca hipertansiyon gelişme olasılık oranının, diğer komorbiditelerden bağımsız olarak AHİ artışı ile lineer olarak yükseldiğinin gösterilmesidir. Hipertansif hastaların %30-50'sinde OSAS olduğu, dirençli hipertansiyonu olan hastalarda oranın %80'e ulaşabildiği belirtilmektedir. Öte yandan, OSAS hastalarının yaklaşık %50'si hipertansiftir (8,9). Artmış sempatik tonus, re-



Şekil 1. OSAS'da KVH gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar.

nin-angiotensin-aldosteron aksının aktivasyonu (hiperaldosteronizm), proinflamatuvar belirteçler (IL 6, TNF- α , hs-CRP, asimetrik dimetilarginin) OSAS'da HT gelişiminde önemli faktörlerdir (2). Çalışmalar, CPAP tedavisinin OSAS'lı hastalarda kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir. Geleneksel tedavi ile karşılaştırıldığında CPAP tedavisi, 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonunda; sistolik KB'da 2-2.5 mmHg, diyastolik KB'da 1.5-2 mmHg düşüş sağlamıştır ki dirençli hipertansif hastalarda bu yanıt daha da belirgindir (10). Kan basıncındaki düşüş nispeten ılımlı olsa da, hafif bir düşüş bile kardiyovasküler riskte bariz bir azalmayla ilişkili olabileceğinden, bu sonuç klinik açıdan anlamlıdır. OSAS tanılı hastalarda ambulatuvar KB takibi, ofis KB ölçümlerinden daha fazla sayıda hipertansif hastayı saptamaktadır. Özellikle gece ambulatuvar takip, tanı potansiyelini artırmaktadır (11).

II. Kalp Yetmezliği

Uyku kalp sağlığı çalışması kohortunda, KY olmayan, ancak OSAS tanısı konulan hastaların KY açısından daha yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir. Ağır dereceli OSAS'ı olan erkeklerde, OSAS'ı olmayanlara kıyasla %58'lik daha yüksek bir riskle KY'ne yatkınlık vardır. KY hastalarında OSAS prevalansı %15-50 arasındadır (12,13). Uykuda apnelerin neden olduğu intratorasik basınçta tekrarlayan ve akut dalgalanmalar, venöz dönüşte ve sol ventrikül art yükünde artışa, atım hacminin azalmasına neden olur. Hipoksi ve arousallara bağlı sempatik aktivasyon taşikardiye, periferik vazokonstriksiyona ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa yol açar. Miyokardiyal arz-talep arasındaki dengesizlik, kardiyak kontraktilitenin bozulmasına ve miyokard enfarktüsü riskinde artışa yol açar. Hipoksi kaynaklı pulmoner vazokonstriksiyonun neden olduğu pulmoner



hipertansiyon (PH), sağ ventrikül art yükünü artırır ve sağ kalp yetmezliği gelişir (2). CPAP; sempatik aktivite ve kan basıncını azaltarak, miyokardiyal oksijen tüketimini azaltarak, kardiyak fonksiyonları artırarak ve hastaneye yatışı azaltarak, KY olan OSAS hastalarında yararlı etkiler sağlar (14).

III. Aritmi

OSAS'lı hastaların %30-60'ında kardiyak aritmi mevcuttur. Sinüsal arrest, ikinci derece AV blok, atrial fibrilasyon (AF) ve flutter, atriyal ve ventriküler ekstrasistoller, sürekli olan/olmayan ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüm görülebilmektedir. AHI ve ilişkili hipokseminin şiddeti ne kadar yüksekse, aritmi prevalansı da o kadar yüksek olmaktadır. Olguların üçte ikisinde ventriküler aritmi (VA) görülebilmektedir. VA uykuda en sık apneik dönemde ortaya çıkar (15,16). OSAS, diğer kardiyak komorbiditeleri olmayan hastalarda AF için bağımsız bir risk faktörüdür. Ağır dereceli OSAS'ı olan hastalarda OSAS olmayanlara kıyasla AF prevalansı dört kat artmıştır. Ani intratorasik basınç dalgalanmaları, atriyumda yapısal ve fonksiyonel remodelinge neden olur ki, bu da elektrofizyolojik değişikliklerle birlikte atriyal fibrozis ile sonuçlanır. Sempatik hiperaktivite, myokard instabilitesini uyarak AF gelişimine yol açar (17).

IV. Koroner Arter Hastalığı (KAH)

KAH tanılı hastalarda uykuda solunum bozukluğu prevalansı, genel popülasyona göre iki kat fazladır. Akut koroner kalp hastalığı olanların %70'den fazlasında tanı konulmamış OSAS mevcuttur. OSAS gece iskemik olay-ani ölüm riskinde artışla ilişkilidir. OSAS'lı hastaların %32'sinde 00:00-06:00 saatleri arasında myokard infarktüsü öyküsü bildirilmektedir. UKSÇ'da 40-70 yaş erkekler ve AHI \geq 30 olanlarda KAH oranı %68 bulunmuş, aynı çalışma verilerinden prospektif gerçekleştirilen analizler sonucu; OSAS KAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (18,19). Ağır OSAS'lılarda koroner arter plak hacminin daha büyük, OSAS ile birlikte KAH olan

olgularda re-stenozun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tedavisiz kalan ağır OSAS olgularında fatal & non-fatal kardiyovasküler olay insidansının iki-yedi kat fazla olduğu raporlanmıştır (20).

OSAS'da gelişen sempatik hiperaktivasyon, oksidatif stres, sistemik inflamasyon, insülin direnci, yüksek lipid seviyeleri, hiperkoagülopati ve endotel disfonksiyonu gibi durumlar, aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine yol açar. İH, asidoz ve yüksek KB gibi akut etkiler plak rüptürünü tetikler. İnflamasyon, myokardiyal iskemiye yol açar. Gece artan oksijen ihtiyacına karşın azalan oksijen sunumu miyokardiyal iskemiye artırır. Tüm bunlar KAH gelişimine zemin hazırlar (2). CPAP tedavisi, KAH komorbiditesi olan OSAS'lı hastalarda yeni kardiyovasküler olay oluşumunu ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltır.

V. Serebrovasküler Hastalık

İnme hastalarında OSAS prevalansı, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında %50-80 daha yüksektir. Tekrarlayan inme öyküsü olanlarda da ilk kez inme geçirenlere kıyasla daha yüksek oranda (%57-74) OSAS bildirilmektedir. OSAS, inme ve geçici iskemik atak için bağımsız bir risk faktörüdür. OSAS ağırlığı arttıkça daha fazla inme ve ölüm riski mevcuttur. AHI'de her 10 birimlik artış, serebrovasküler olay olasılık oranında %36'lık artışla ilişkilidir (21,22). Hipertansiyon, inflamasyon, oksidatif stres, hiperkoagulabilite, serebral perfüzyonun değişimi, atriyal ritim, karotid aterosklerozu üzerinde mekanik stres gibi faktörler inme gelişimine yol açan mekanizmalardır (2). Uyku sırasında meydana gelen inme için diğer potansiyel patofizyolojik mekanizmalar, uykuda KB'nın düşmemesi, serebral kan akışında azalma, kan viskozitesi ve trombosit agregasyonundaki değişikliklerdir. CPAP tedavisi inmede iyileştirici etkiye sahiptir. Tedaviye iyi uyum ve inme sonrası erken müdahale, iyi klinik sonuç elde etmede önemli faktörlerdir. Bununla birlikte, CPAP tedavisinin uyumu ve tolere edilebilirliği, bu hastalarda, inme öyküsü olmayanlara kıyasla daha düşüktür (21,23).



VI. Pulmoner Hipertansiyon (PH)

Sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısı konulan hastalarda OSAS prevalansı %70-80 oranında bildirilmiştir. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalık yoksa, OSAS ile ilişkili PH genellikle hafif düzeydedir, ortalama PAB 25-30 mmHg arasındadır. Diğer kardiyopulmoner nedenlere sekonder PH varlığında ise, eşlik eden OSAS PH şiddetini ve mortaliteyi artırır. OSAS'da PH gelişimindeki temel neden; noktürnal epizodik hipoksinin refleks olarak pulmoner arteriyoler daralmayı tetiklemesidir. Ayrıca, endotelin, nitrik oksit, anjiyopietin-1, serotonin ve NADPH-oksidadaz sinyal kaskadlarında değişiklikler meydana gelir. Patogenezde; ROT oluşumu ve hava yolu obstrüksiyonunu takiben negatif transtorasik basınçtan kaynaklanan sağ kalbin ön yükün artması da sorumlu tutulmaktadır (2,24). Çoklu gözlemsel çalışmalar, OSAS'ın CPAP ile yönetiminin PH'da potansiyel fayda sağladığını göstermiştir (2). CPAP tedavisini takiben pulmoner arter basıncında, pulmoner vasküler dirençte ve hipoksiye karşı pulmoner vasküler reaktivitede orta dereceli düşüşler olmaktadır. Ağırılık derecesi ne olursa olsun, OSAS hastalarında subklinik kardiyak hasarı saptamak için sağ ventrikül miyokard geriliminin ekokardiyografik değerlendirmeye dahil edilmesi gerektiğini vurgulanmaktadır (25).

Sonuç olarak; OSAS ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki kanıtlanmış sıkı ilişkiye rağmen, özellikle kardiyovasküler alanda OSAS her zaman yeterince tanınmamakta ve yeterince tedavi edilmemektedir. Erken tanının önemi göz önüne alındığında, KVH hastalığı olanların OSAS açısından taranması, OSAS'lı tüm hastaların ise derhal tedavisi gerekmektedir. CPAP tedavisinin kardiyovasküler patolojileri iyileştirdiği kanıtlanmıştır. CPAP uyum oranlarının sınırlı olması nedeniyle, tedavinin etkinliğini değerlendirmek için hastaların düzenli takibi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Heinzer R, Vat S, P, H, D, N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3(4):310-18.
2. Li YE, Ren J. Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. Review. *Acta Biochim Biophys Sin* 2022; 54(7): 882-92.
3. Luo B, Li Y, Zhu M, Cui J, Liu Y, Liu Y. Intermittent Hypoxia and Atherosclerosis: From Molecular Mechanisms to the Therapeutic Treatment. Review Article. *Oxid Med Cell Longev* 2022 Aug 3;2022:1438470. doi: 10.1155/2022/1438470. eCollection 2022.
4. Dyugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, Lavie L. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 177(5): 544-54.
5. Xie C, Zhu R, Tian Y, Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7(12):e013983. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013983.
6. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff JR, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med* 2019 Feb 15;15(2):301-334. doi: 10.5664/jcsm.7638.
7. Lisan Q, Van Sloten T, Marques Vidal P, Haba Rubio J, Heinzer R, Empana JP. Association of Positive Airway Pressure Prescription With Mortality in Patients With Obesity and Severe Obstructive Sleep Apnea: The Sleep Heart Health Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145(6):509-515.
8. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000, 342: 1378-1384.



9. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, Goldberg AN, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc* 2019, 8: e010440. doi: 10.1161/JAHA.118.010440.
10. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens* 2016, 18: 153-158
11. Yildiz AB, Siriopol D, Vehbi S, Özgü Ö, Yağ B, Kanbay A, et al. Assessment of hypertension in obstructive sleep apnea by ambulatory blood pressure monitoring: A systematic review and meta-analysis. *Blood Press Monit* 2022;27(5):285-296.
12. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Failure* 2007, 9: 251-257.
13. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. *Circulation* 2010, 122: 352-360
14. Lin R, Yi M, Yan W, Zhang Y. Positive airway pressure therapy in heart failure patients comorbid with obstructive sleep apnea: Cardiovascular outcomes and nighttime-duration effect. *Eur J Clin Invest* 2022;52(10):e13821. doi: 10.1111/eci.13821
15. Marinheiro R, L, P, D, J, M, et al. Ventricular Arrhythmias in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rev* 2019;15(1):64-74.
16. Zhang D, Y, J, F. Association between obstructive sleep apnea (OSA) and atrial fibrillation (AF): A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(30):e29443. doi: 10.1097/MD.00000000000029443.
17. Patel N, C, A, A, Sherif NE. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *Int J Cardiol* 2017;228:967-970.
18. Shah NA, HK, J, V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath* 2010;14(2):131-6
19. Sorajja D, AS, VK, TR, Touchard AG, Jimenez FL. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133(4):927-33.
20. Kent BD, JF, S, G, JD, WT. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary computed tomographic angiography study. *Eur Respir J* 2013;42(5):1263-70.
21. Zafar A, Dhruv P, Anwar A, Grigg-Damberger M. Stroke: What's Sleep Got to Do With It? *J Clin Neurophysiol* 2022;39(5):335-345.
22. Yan L, HR, EJ, S, JH, EY, H. Altered regional cerebral blood flow in obstructive sleep apnea is associated with sleep fragmentation and oxygen desaturation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021;41(10):2712-2724.
23. Brown DL, Khorassani FS, Kim S, Chervin RD, Case E, Morgenstern LB, et al. Sleep-Disordered Breathing Is Associated With Recurrent Ischemic Stroke. *Stroke* 2019;50(3):571-576.
24. Kholdani C, Fares WH, Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulm Circ* 2015;5(2):220-27.
25. Tadic M, Gherbesi E, Faggiano A, Sala C, Carugo S, Cuspidi C. Obstructive sleep apnea and right ventricular function: A meta-analysis of speckle tracking echocardiographic studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022;24(10):1247-1254.



Prof. Dr. Gökçen ORHAN

SBÜ, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

KTEPH'de Cerrahi ve BPA

Pulmoner hipertansiyon (PH), istirahatte ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP) 20 mmHg'den fazla olması olarak tanımlanır. Pulmoner hipertansiyon, çoklu etiyolojileri, alt tipleri olan karmaşık, heterojen bir hastalıktır ve hastalığı sınıflandırmak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), pulmoner hipertansiyonu altta yatan etiyolojilere, patofizyolojideki benzerliklere ve tedavi yaklaşımına dayalı olarak beş geniş klinik gruba ayırmıştır (1).

Kronik tromboembolik hipertansiyon (KTEPH), grup 4 pulmoner hipertansiyon alt tipi, pulmoner hipertansiyonun tek tedavi edilebilir nedenidir (1). KTEPH pulmoner arterlerde rezorbe olmayan, kronik tromboemboliler sonucu oluşur. Pulmoner vasküler yatakta organize trombüsler ve fibrozis gelişimi damar yatağında yeniden yapılanmaya neden olur. Pulmoner vasküler rezistans zamanla artarak pulmoner hipertansiyona yol açar. Etkin tedavi edilmez ise sağ kalp yetmezliği ile ölüme gidebilen kötü prognoza sahiptir. KTEPH yüksek mortalite ve morbidite ile seyrederek (1-3).

KTEPH şüphesi olan her hasta deneyimli bir merkezde multidisipliner olarak değerlendirilip tanı konulmalıdır. Ameliyat öncesi her hasta ekokardiyografi ile sağ kalp fonksiyonları açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir. Pulmoner kateterizasyon ile ölçülen pulmoner vasküler rezistans ameliyattın riskinin belirlenmesi için önemlidir.



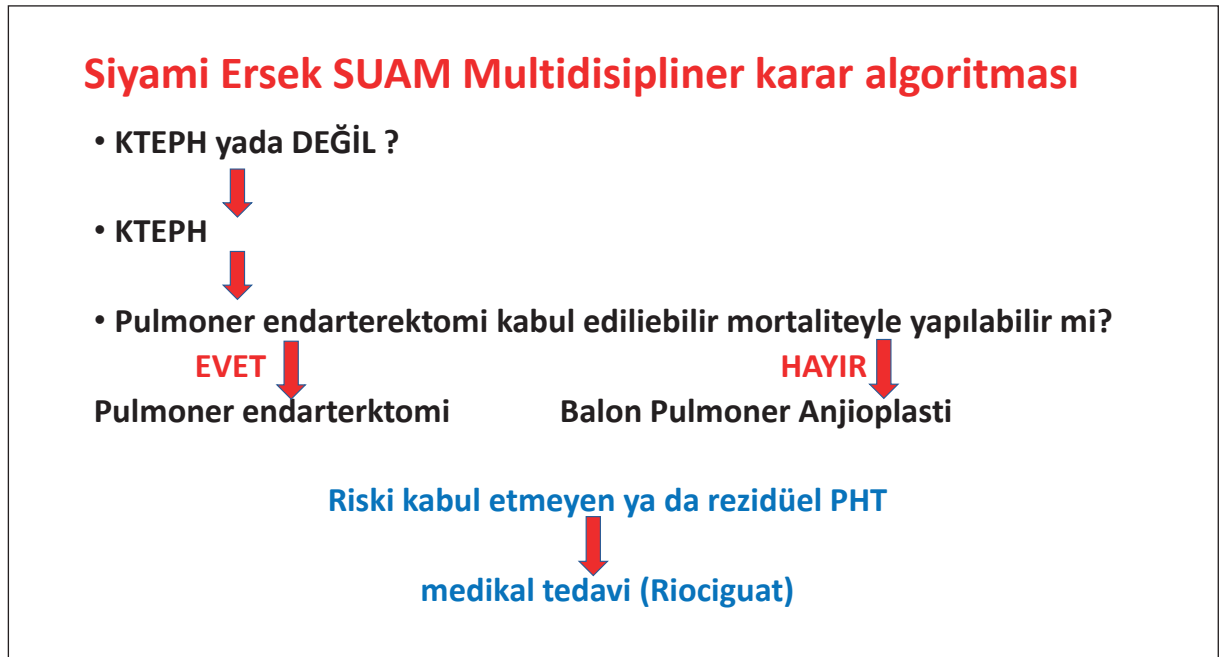
Tanısı konulup en az üç ay antikoagulan tedaviye rağmen kronik trombüsün lizise uğramaması durumunda tercih edilmesi gereken birincil tedavi pulmoner endarterektomidir (PEA). Medikal tedavi ve balon pulmoner anjioplasti, cerrahi uygulanamayacak ya da hasta tercihi olarak alternatif tedavilerdir (1,4-7).

PEA kardiyopulmoner baypas altında açık kalp cerrahisi ile pulmoner damarı tıkayan organize trombüsün pulmoner arter endoteli ile birlikte çıkarılmasıdır. KTEPH'li hastalar için tercih edilmesi gereken altın standart tedavidir. Teorik olarak her hasta ameliyat edilebilir. Ancak tüm hastalar operasyonun risk fayda oranı açısından değerlendirilmelidir. Böylesine zor bir kararın multidisipliner bir yaklaşım ile alınması önemlidir. Karar alınırken hasta risk ve operasyonun faydaları açısından mutlaka bilgilendirilmelidir. Hastanın ikinci bir görüş alma hakkına saygı gösterilmelidir (7-10).

Kliniğimizde uyguladığımız tedavi algoritmasında öncelikle KTEPH'in hızlı ve kesin tanısı konul-

maktadır. KTEPH tanısı konulan her hasta konsey tarafından klinik semptomların şiddeti, pulmoner arter dallarında kronik trombüslerin yerleşim yeri, sağ ventrikül fonksiyonları, ek kardiyak patolojiler açısından değerlendirilir. PEA açısından risk/fayda oranına göre değerlendirilerek ameliyat endikasyonu konulur (11). Hasta PEA'yi kabul etmiyor ya da yüksek riskli fragil hasta ise medikal tedavi veya pulmoner balon anjiyoplasti alternatif olarak seçilmektedir (Şekil 1).

PEA KTEPH hastaları için en küratif tedavi yöntemi olarak kabul edilir. Organize trombüs yanında fibrozise uğramış endotel birlikte çıkarılarak pulmoner arterlerde neoendotelizasyon sağlanmaktadır. Operasyonun temel hedefleri tıkalı pulmoner arter yatağında kronik pıhtıların temizlenerek akciğerlerin normal perfüze olmasıdır. Endotel çıkarılmasından sonra gelişen neoendotelizasyon ile ventilasyon-perfüzyon dengesi yeniden sağlanır. Ayrıca, pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter basıncında sağlanan düşme sayesinde sağ ventrikül artyükü azaltılır



Şekil 1. Kliniğimizde kullanılan karar algoritması.



(1,4,7-10). Kabul edilebilir bir operasyon riski altında bu hedeflere ulaşmak için gerekli cerrahi teknikler, San Diego grubu tarafından tanımlanmış ve günümüzde halen tüm KTEPH merkezlerinde güvenle uygulanmaktadır. Operasyon, medyan sternotomi ile kardiyopulmoner by-pass ve derin hipotermi altında, aralıklı total dolaşım durması yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilen bir açık kalp ameliyatıdır. Akciğerler hem pulmoner arter hem de bronşiyal arterlerden oluşan dual dolaşım ile beslenir. Bu iki dolaşım arasında yoğun kollateral dolaşım bulunmaktadır. Doğru ve etkili endarterektomi için kansız ortam çok önemlidir. Bu kansız ortam yalnızca derin hipotermi altında total sirkülatuar arrest ile sağlanır. Bu dönemde miyokard ve beyin koruması için gerekli tedbirler alınır. Ameliyatın başarısı tromboendarterektominin distal uçlara kadar çıkarılması yanında kardiyopulmoner baypas ve total sirkülatuar arrestin etkin yönetilmesine bağlıdır. Operasyon, trombus materyalinin pulmoner embolektomisi değil, neointima ve media tabakası ile organize fibröz materyali uzaklaştıran gerçek bir endarterektomidir. Beyin koruması için total sirkülatuar arrest güvenli zaman aralıklarıyla uygulanır. Aralıklı olarak dolaşım tekrar başlatılarak beynin etkin perfüzyonu sağlanır. İlk olarak sağ pulmoner artere yapılan longitudinal insizyon sonrası doğru plan bulunarak proksimalden başlayıp distale doğru endarterektomi uygulanmaya başlanır. Büyük trombus materyalinin çıkarılmasının ardından doğru endarterektomi düzlemi bulunur. Pulmoner arter cidarının ince ve perforasyona yatkın olması nedeniyle endarterektominin doğru planda yapılması massif bronşiyal kanamaları önleyecektir. Özel disektörler kullanılarak, pulmoner vasküler yatağın tam bir endarterektomisi elde edilene kadar, endarterektomi numunesi çevresel olarak her lobda segmental ve subsegmental dallara kadar takip edilir (Şekil 2) (11). Total sirkülatuar arreste ara verilerek sağ pulmoner arter insizyonu kapatılır. Ardından, sol pulmoner arter açılır. Sol pulmoner arter endarterektomisi benzer şekilde tamamlandıktan sonra kardiyopulmoner baypas

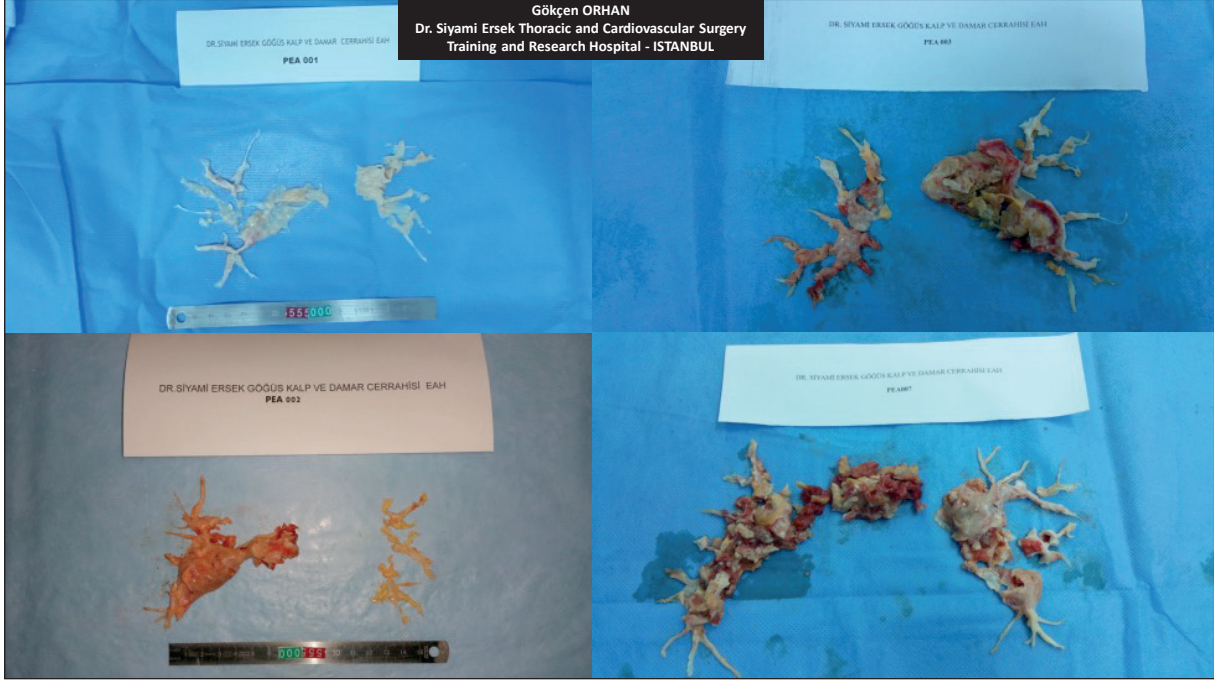
yeniden başlatılır. Sol pulmoner arter insizyonu kapatılır. Triküspit kapak tamiri, genellikle başarılı pulmoner endarterektomiden sonraki günler içinde sağ ventriküldeki remodeling ve pulmoner arter basıncının düşmesine bağlı olarak triküspit yetmezliği düzeldiği için gerekli değildir. Ancak triküspid kapakta organik lezyon varsa mutlaka müdahale edilmelidir. Ek kardiyak girişim yapılacaksa bu dönemde uygulanır. Hemostaz sağlandıktan sonra transözofageal ekokardiografi ve invaziv monitorizasyon eşliğinde sağ ventrikül yetersizliğine karşı destekler sağlanarak kardiyopulmoner baypas sonlandırılır (11-13).

PEA sonrası ciddi komplikasyonlardan biri massif akciğer kanamasıdır. Ölümle sonuçlanabilir. Dikkatli ve doğru planda uygulanan endarterektomiyeye rağmen ince cidarlı pulmoner arter yaralanabilir. Bu durum KPB'tan çıkış öncesi uygulanan fleksibl fiberoptik bronkoskopide tespit edilebileceği gibi, massif entübasyon tüpünden kanama ile de kendini gösterebilir. Bu durumda, cerrahi yapıştıcılar ya da bronş tıkayıcı tüpler ile kanayan bronşün tıkanması, ECMO takılarak oksijenizasyonun sağlanarak protamin verilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Çaresiz kaldığında akciğerin tam ya da kısmi rezeksiyonu gerekebilir (9,12-15).

Açık kalp cerrahisinin komplikasyonları postoperatif kanama, medistinit, atriyal aritmi, santral sinir sistemi komplikasyonları, böbrek sorunları, reküren, larenjeal ve frenik sinir hasarı PEA sonrasında görülebilir.

KPB'tan ayrılan yoğun bakımda takibe alınan hastaların bir grubunda rezidüel PHT kalabilir. Erken dönemde diğer önemli komplikasyonlar reperfüzyon hasarı, pulmoner ödem ve sağ kalp yetersizliğidir. Postoperatif dönemde sıvı dengesi çok dikkatli kontrol edilmelidir. Rezidüel PHT'da nitrik oksid iyi bir seçenek olabilir. Bu durumda gelişebilecek akut sağ ventrikül yetersizliğinde Milniron kullanmak gerekebilir (11-14).

Çıkarılan pulmoner endarterektomi materyaline göre KTEPH sınıflaması preoperatif radyolojik



Şekil 2. Bazı vakalarımızdan çıkarılan tromboendarterektomi örnekleri.

görünümünden farklı olabilir. Çıkarılan materyale göre cerrahi sınıflama yapılır (6-9).

KTEPH Cerrahi Sınıflaması (Jamieson)

Tip 1: Ana pulmoner arterlerde taze trombüs. Pulmoner arteriotomi yapıldığında gözle görülebilir. Tüm KTEPH vakalarının %12'sini bu grup oluşturur.

Tip 2: Büyük damarlarda trombüs yoktur. Proksimal arterlerden segmental dallara kadar arteriyel duvar kalınlaşması ve fibrozis mevcuttur. Hastaların %38'idir.

Tip 3: Distal segmental arterlerde fibrozis, intimal girintiler ve trombüslü veya trombüs olmadan intimal kalınlaşmalar. Tüm KTEPH grubunun %39'unu oluşturur.

Tip 4: Görünür trombüsün olmadığı mikroskobik distal intimal kalınlaşmalar. %8 olarak en az rastlanan gruptur.

Erken postoperatif dönemde en yaygın ölüm nedenleri sağ ventrikül yetmezliği ve akciğerlerde oluşabilen reperfüzyon ödemidir. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), akut dönemde kardiyopulmoner yetersizliğin atlatılması için inotrop cevabının yetersiz kaldığı hastalarda kullanılır. Kardiyak ve pulmoner yetersizlik bir aradaysa arterio-venöz, yalnızca pulmoner yetersizlik varsa venovenöz ECMO kullanılır. ECMO kullanılan bu hasta grubu mortalite açısından yüksek riskli gruptur (6,8-10).

Pulmoner endarterektomi geçiren hastaların operasyon sonrası seyri, hemodinamik ve ventilasyon yönetimi açısından zor olabilir. En önemli problemler, ekstrakorporeal dolaşım, iskemi, hipotermi veya rezidüel pulmoner hipertansiyonun etkilerine bağlı olarak sağ ventrikül disfonksiyonu ve akciğerin endarterektomi yapılmış segmentlerinde reperfüzyon ödemidir. Postoperatif bakımın temel ilkeleri, yeterli sağ ventrikül fonksiyonunun



sürdürülmesi, organ perfüzyonu, böbrek fonksiyonu, yeterli oksijenasyon ve erken pulmoner arter reoklüzyonunun önlenmesidir. Kardiyak debinin ölçümü, mix venöz oksijen satürasyonu ve arteriyel kan gazları takibi önemlidir. Hastaların optimal sıvı dengesi sağlanmalıdır.

Tek taraflı olan lezyonlara da mutlaka müdahale edilmelidir. Bu hasta grubu, bilateral KTEPH hastalarına göre daha düşük pulmoner arter basıncı ve PVR değerine sahiptirler. Anatomik olarak bilateral KTEPH'e göre farklılıklar gösterirler. Tıkalı olan pulmoner arterin distalindeki damarlarda ciddi postobstrüktif arteriopati veya hipoplazi gelişir. Bu nedenle tromboendarrektomi sonrası distal yatakta yetersiz reperfüzyon oluşma olasılığı yüksektir. Unilateral ana pulmoner arter tıkanıklığı olan hastalar daha yüksek retromboz oranlarına sahiptirler. Unilateral pulmoner arter oklüzyonlarında pulmoner endarterektominin postobstrüktif arteriyopati gelişmeden erken dönemde yapılması önerilmektedir (9,11,14-16).

Son dönemlerde ameliyat edilemeyen KTEPH hastalarında seçilmiş gruplarda perkütan pulmoner balon anjiyoplasti (BPA) alternatif bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (16). Cerrahi riski yüksek hastalarda BPA etkin bir tedavidir. BPA medikal tedavi ile kombine olarak uygulandığında yüksek klinik fayda sağlamaktadır. Hastalarda BPA sonrası semptomlar azalmakta yaşam kaliteleri artmaktadır (17,18).

Eğer BPA uygulanacaksa hastayı mutlaka selektif pulmoner anjiyografi ile değerlendirmek gerekir. İşlem sırasında lezyonu doğru belirlemek için basınç teli kullanmak gerekir. Bu şekilde basınç trasesi izlenerek oklüzyonun tam olarak nerede olduğu net olarak değerlendirilebilir.

Balon pulmoner anjiyoplasti, ile, daralmış pulmoner damarları floroskopik kılavuz altında balon ile genişletmek esasına dayanır. Ancak pulmoner arterin frajil yapısı göz önünde bulundurularak aynı seans yerine gereğinde tekrarlayan

girişimler yapılmalıdır. Subsegmental pulmoner arterlerle sınırlı distal hastalıklarda sonuçlar daha etkindir. BPA sonrası sağlanan revaskülarizasyon ile hemodinamik parametrelerde, mPAP, PVR ve kardiyak indekste iyileşme sağlayabilir. Anjiyoplasti sonuçları umut vericidir; yine de tedavi olarak pulmoner endarterektominin yerini almamalıdır. Cerrahi küratif tedavi sağladığı ve uzun vadeli sonuçları daha iyi olduğu için uygulanması gereken ilk tedavidir (18-20).

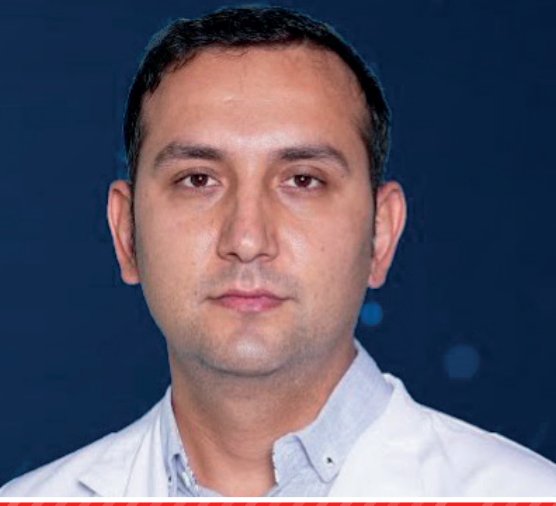
BPA'nın kılavuz tel ile pulmoner arter yaralanması, damar diseksiyonu, damar rüptürü gibi genel anjiyoplasti komplikasyonları gelişebilir. Ayrıca, kan akımının sağlandığı akciğer bölgesinde reperfüzyon hasarı, pulmoner ödem, pulmoner parankimal kanama ve hemotoraks gibi komplikasyonlara da hazırlıklı olunmalıdır. Bu nedenle, BPA prosedür deneyimli, cerrahi ve yoğun bakım desteği olan pulmoner hipertansiyon merkezlerinde uygulanmalıdır. BPA seçiminin gerekçesi, teknik olarak ameliyat edilemeyen, PEA için yüksek riske sahip olan veya PEA'dan sonra kalıcı veya tekrarlayan PH'si olan hastaları içerir. Pulmoner anjiyoplastinin pulmoner hemodinamiyi, egzersiz kapasitesini, fonksiyonel durumu, yaşam kalitesini ve oksijen gereksinimlerini iyileştirdiği ve medikal tedaviden daha üstün olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir ve bu çalışmaların gelecekte artarak devam edeceği düşünülmektedir (20-23).

KAYNAKLAR

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;24:53(1).pii:1801913.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894.
3. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press



4. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
5. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113:2011-20.
6. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37:165-252.
7. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818-23.
8. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-62; discussion 1462-4.
9. Orhan G, Selçuk N, Kuplay H, Şimşek M, Sert S, Mete M. Management of high-risk chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Turk J Vasc Surg* 2021;30:182-9.
10. Darteville P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637-48.
11. Orhan G, Kuplay H, Selçuk N, Sert S, Yıldırım Ö. Surgical results of chronic thromboembolic pulmonary endarterectomy in our recently developed program. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2021 Jul 26;29(3):295-303.
12. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345: 1465-72.
13. Kramm T, Eberle B, Krummenauer F, Guth S, Oelert H, Mayer E. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2003;76:711-8.
14. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:73S-80S.
15. Tankut Akay, Leyla Elif Sade, Şerife Bozbaş, Koray Hekimoğlu, Kaan Okyay, Bahadır Gültekin, Sarp Beyazpınar, Eren Günertem, Anar Aliyev, Atilla Sezgin. How to deal with chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension (CTEPH) during the COVID-19 pandemic: Too many gray zones to be considered. *Rewiew, Turkish Journal of Vascular Surgery* 2021;30(1):70-76
16. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99(19):1415-1420.
17. Akizuki M, Serizawa N, Ueno A, Adachi T, Hagiwara N. Effect of Balloon Pulmonary Angioplasty on Respiratory Function in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2017;151(3):643-649.
18. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J*. 2017;49(6).
19. Jin Q, Zhao ZH, Luo Q, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: State of the art. *World J Clin Cases*. 2020;8(13):2679. doi:10.12998/WJCC.V8.I13.2679
20. Robbins IM, Pugh ME, Hemnes AR. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(1):29-37.
21. Mahmud E, Madani MM, Kim NH, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2468-2486.
22. Anand V, Frantz RP, DuBrock H, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Initial Single-Center Experience. *Mayo Clin proceedings Innov Qual outcomes*. 2019;3(3):311-318.
23. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1394-1402.



Dr. Öğr. Üyesi Orçun CAN

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul



Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde İmmünoterapi

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kanserlerinin %15'ini oluşturan agresif, erken metastaz yapmaya meyilli kötü prognozlu bir akciğer kanseri alt tipidir (1). KHAK, genellikle kısa sağkalım süreli olan ve tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu bir hastalıktır. Son yıllarda kanser tedavisinde ciddi bir ilerleme sağlanmış olmasına rağmen, KHAK tedavisinde kaydedilen gelişmeler sınırlıdır. Özellikle non-skvamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedavilerin hiçbiri bu hasta grubunda başarılı bulunamamıştır. Yakın zamana ka-



dar platin-etoposid kombinasyonunun kullanıldığı bu hasta grubunda immün kontrol noktası inhibitörlerinin (IKI) kemoterapiye eklenmesi uzun yıllar sonra sağkalımı arttıran tedavi rejimi olmayı başarmıştır (2).

İmmünoterapi olarak bilinen ilaçlar spesifik immün kontrol noktası proteinlerini hedefleyen ilaçlardır. Bu proteinler T-lenfosit ve antijen sunan hücreler gibi immün sistemde rol alan hücrelerin yüzeyinde bulunur ve normalde immün sistemin aşırı aktivasyonunu önlemek için hareket ederler. Bununla birlikte, tümör hücreleri immün sistemi tarafından tespit edilmekten ve yok edilmekten kaçınmak için bu kontrol noktası proteinlerini azaltabilir. IKI olarak adlandırılan immünoterapi ilaçları, bu kontrol noktası proteinlerini bloke eder ve böylece immün sistemini tümör hücrelerini tanımak ve saldırmak için serbest bırakır (3). Spesifik olarak, bu ilaçlar genellikle KHAK hücrelerinde aşırı eksprese edilen programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1) reseptörünü ve ligandı olan programlanmış ölüm ligandı 1'i (PD-L1) hedefler (2).

Sınırlı Evre KHAK'de İmmünoterapi Çalışmaları

Sınırlı evre KHAK için immünoterapi çalışmaları radyoterapi ile veya kemoterapi-radyoterapi kombinasyonu olarak kullanılmaktadır (Tablo 1). STIMULI çalışmasında kemoradyoterapi (KRT) ve proflaktik kraniyal iradyasyon (PKI) sonrası gözleme karşı konsolidasyon tedavisi olarak 4 kür 21 günde bir 1 mg/kg nivolumab + 3 mg/kg ipilimumab ardından 12 ay boyunca 240 mg iki haftada bir nivolumab tedavisi karşılaştırılmıştır (4). Birincil sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalımda (PFS) iyileşme sağlanamamıştır. Ortanca PFS 10.7 ay olarak bulunmuş ve 35 aylık ortanca takipte genel sağkalım (GS) avantajı gösterilememiştir. Bu nedenle çalışma negatif bir çalışma olarak erkenden sonlandırılmıştır. ADRIATIC çalışması, eş zamanlı KRT ve/veya PKI tedavisini tamamlamış sınırlı evre hastalarda bir konsolidasyon tedavisi olarak durvalumabın tre-

melimumab ile birlikte veya tek başına kullanımını araştıran bir faz III klinik çalışmadır ve sonuçları beklenmektedir (5). NRG/Alliance LU005 çalışmasında KRT sonrası gözlem koluna karşı KRT ile eş zamanlı atezolizumab sonrası bir yıla kadar atezolizumab tedavisi karşılaştırılmaktadır. KEY-LYNK-013 çalışmasında sınırlı evre KHAK hastaları 4 kür kemoterapi eş zamanlı torasik radyoterapi sonrası plasebo-KRT eş zamanlı üç haftada bir pembrolizumab sonrası; 9 kür altı haftada bir 400 mg pembrolizumab ile aynı şekilde 9 kür boyunca pembrolizumaba günde iki kez 300 mg olaparib tedavisi eklenmesi kıyaslanmıştır ve çalışma sonuçları beklenmektedir (6).

Bu verilerden de anlaşıldığı üzere güncel kılavuzlarda sınırlı evre KHAK için kullanım onayı alan immünoterapi ajanı yoktur.

Yaygın Evre KHAK'de Birinci Basamakta İmmünoterapi

Yaygın evre KHAK tedavisinde otuz yıldır standart olan kemoterapinin üzerine sağkalımı uzatan tek tedavi, kemoterapi ile PDL-1'i bloke eden immünoterapi tedavilerinin kombinasyonu olmuştur. Bu hastalarda kemoterapi ile PD1 veya PDL1 inhibitörü kombinasyonun karşılaştırıldığı birkaç faz 2/3 klinik çalışma bulunmaktadır (Tablo 2).

Daha önce tedavi edilmemiş yaygın evre KHAK'li hastalarda atezolizumabın karboplatin-etoposid kemoterapi rejimi ile kombine edildiği Faz III randomize çift-kör plasebo kontrollü IMpower133 çalışmasında toplamda 403 hasta 1:1 randomize edilmişlerdir (2). Çalışmada tek başına kemoterapi alanlara kıyasla atezolizumab ilaveten kemoterapi alan hastalarda GS anlamlı bir iyileşme sağladı (Ortanca GS sırasıyla 12.3 ay vs. 10.3 ay). Kombinasyon tedavisi ayrıca tek başına kemoterapiye kıyasla PFS (5.2 aya karşı 4.3 ay) ve objektif yanıt oranında (ORR) (%60'a karşı %47.9) anlamlı bir iyileşme göstermiştir.

Atezolizumab artı kemoterapi rejimi toksisite açısından bakıldığında diğer kola göre farklı bir



Tablo 1. Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserinde devam eden immünoterapi çalışmaları.							
Çalışma	Faz	Tedavi durumu	Tedavi rejimi	Hasta sayısı	Birincil sonlanım noktası	Çalışma sonucu	
ADRIATIC (NCT03703297)	III	KRT sonrası konsolidasyon	Durvalumab vs. Durvalumab + Tremelimumab vs. Plasebo	730	PFS ve GS	Devam ediyor.	
STIMULI (NCT020046733)	II	KRT sonrası konsolidasyon	Nivolumab + ipilimumab vs. Plasebo	153	PFS ve GS	Negatif çalışma sonlandırıldı	
ACHILES (NCT03540420)	II	KRT sonrası konsolidasyon	Atezolizumab vs. Gözlem	212	GS	Devam ediyor.	
LU005 (NCT3811002)	II/III	KRT ile eş zamanlı	Atezolizumab + KRT vs. Plasebo + KRT	506	GS	Devam ediyor.	
KEYLNK-013 (NCT04624204)	III	KRT + Pembrolizumab sonrası	Olaparib vs Pembrolizumab vs. Olaparib + Pembrolizumab	672	GS ve PFS	Devam ediyor.	
NCT04696939	II	Neoadjuvant	Atezolizumab + Platin/Etoposid + cerrahi	100	DFS	Devam ediyor.	

KRT: Kemoradyoterapi, PFS: Progresyonsuz sağkalım, GS: Genel sağkalım, DFS: Hastaliksiz sağkalım.



Tablo 2. Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserinde birinci basamak immünoterapi çalışmaları.

Çalışma	Faz	Standart kol	DeneySEL kol	Hasta sayısı	Birincil sonlanım noktası	ORR (%)	PFS (ay)	GS (ay)
Impower133	III	Karboplatin- Etoposid	Atezolizumab vs. Plasebo	403	PFS ve OS	60 vs. 64	5.2 vs. 4.3 HR: 0.77 p= 0.02	12.3 vs. 10.3 HR: 0.70 p= 0.007
CASPİAN	III	Platin- Etoposid	Durvalumab vs. plasebo	537	OS	68 vs. 58	5.1 vs. 5.4 HR: 0.78	13.0 vs. 10.3 HR:0.73 p= 0047
KEYNOTE 604	III	Platin- Etoposid	Pembrolizumab vs. plasebo	453	PFS ve OS	71 vs. 62	4.5 vs. 4.3 HR: 0.75 p= 0.002	10.8 vs. 9.7 HR:0.80 p=0.0164
EA5161	II	Platin- Etoposid	Nivolumab vs. plasebo	160	PFS	52 vs. 48	5.5 vs. 4.7 HR: 0.65 p= 0.012	11.3 vs. 8.5 HR:0.67 p=0.038
CAPSTONE-1	III	Platin- Etoposid	Adebrelimab vs. plasebo	462	OS	70 vs. 66	5.8 vs. 5.6 HR:0.67 p= 0.0001	15.3 vs. 12.8 HR:0.72 p=0.0017
ASTRUM-005	III	Platin- Etoposid	Serplulimab vs. plasebo	585	OS	80 vs. 70	5.7 vs. 4.3 HR: 0.47 p< 0.001	15.4 vs. 10.9 HR: 0.63 p< 0.001
IDEATE	III	Sisplatin- Etoposid	İpilimumab vs. plasebo	1132	OS		4.6 vs. 4.4	11.0 vs. 10.9

ORR: Objektif yanıt oranı, PSF: Progresyonsuz sağkalım, GS: Genel sağkalım, HR: Hazard oranı.



Tablo 3. Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserinde ikinci basamak ve sonrası immünoterapi çalışmaları.

Çalışma	Faz	Tedavi kolları	Hasta sayısı	ORR (%)	PFS (ay)	GS (ay)
CheckMate 032 Non-randomize kohortu	I/II	Nivolumab 3 mg/kg	216	10.0	1.4; 1 yıllık PFS %11	4.4; 1 yıllık GS %33
		Nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg		23.0	2.6; 1 yıllık PFS %19	7.7; 1 yıllık GS %43
		Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg		19.0	1.4	6.0; 1 yıllık GS %35
		Nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg		33.0	NR	NR
CheckMate 032 Randomize kohortu	I/II	Nivolumab 3 mg/kg	243	11.6	1.4; 1 yıllık PFS %9.5	5.6; 1 yıllık GS %17.9
		Nivolumab 1 mg /kg + ipilimumab 3 mg/kg		21.9	1.5; 1 yıllık PFS %11.9	5.7; 1 yıllık GS %16.9
CheckMate 331	III	Nivolumab	569	13.7	1.4; 1 yıllık PFS %10.9	7.5; 1 yıllık GS %36.6
		Topotekan veya Amrubisin		16.5	3.8; 1 yıllık PFS %10.0	8.4; 1 yıllık GS %34.1
KEYNOTE-028	Ib	Pemrolizumab	24	33.3	1.9; 1 yıllık PFS %23.8	9.7; 1 yıllık GS %37.7
KEYNOTE-158	II	Pembrolizumab	107	18.7	2.0	9.1
IFCT-1603	II	Atezolizumab	73	2.3	1.4	9.5
		Kemoterapi		10.0	4.3	8.7

ORR: Objektif yanıt oranı, PSF: Progresyonsuz sağkalım, GS: Genel sağkalım.



toksinite profili göstermedi. Ancak immün aracılı yan etkilerde atezolizumab kolunda yan etkiler daha yüksek bulundu. Bu yan etkiler döküntü (%20.2 vs. %10.7), hipotirodi (%12.6 vs. %0.5), hepatiti (%7.6 vs. %4.6). Impower-133 çalışmasında atezolizumabın etkinliği yaş, cinsiyet, beyin ve karaciğer metastazının olup olmaması ve serum laktat dehidrogenaz seviyesinden bağımsızdı. Bu çalışma sonucu ile İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) yaygın evre KHAK'li hastaların birinci basamak tedavisinde karboplatin-etoposid 4 kür kullanımına ilave olarak atezolizumab üç haftada bir 1200 mg/gün progresyona kadar kullanımına onay verdi.

Yaygın evre KHAK tedavisinde ikinci FDA onayı alan immünoterapi ilacı durvalumabdır. PD-L1'in PD-1 ve CD80'e bağlanmasını bloke eden, seçici, yüksek afiniteli bir insan IgG1 monoklonal antikor olan durvalumab Faz III açık etiketli çok merkezli olarak yürütülen CASPIAN çalışmasında karboplatin veya sisplatin ile birlikte kullanılan etoposid kemoterapisine tek başına durvalumab veya durvalumab ile birlikte bir CTLA-4'e karşı bir antikor olan tremelimumab kombinasyonunun etkinliği değerlendirildi (7). Durvalumab ve kemoterapi kombinasyonu, tek başına kemoterapiye kıyasla GS'da istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdi. Kombinasyon tedavisi alan hastalarda ortanca 13 ay iken, tek başına kemoterapi grubunda 10.3 aydı. Durvalumab ve tremelimumab artı kemoterapi kombinasyonu, tek başına kemoterapiye kıyasla genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermedi. Durvalumab ve kemoterapi kombinasyonu, tek başına kemoterapi grubunda ortanca PFS 5.4 aya kıyasla 5.1 ay ile anlamlı bir düzelme gösterdi. Kombinasyon tedavisinin güvenlik profili, daha önce durvalumab çalışmalarıyla tutarlıydı.

Yaygın evre KHAK'li hastaların birinci basamak tedavisinde kullanılan diğer immünoterapötik ajan ise pembrolizumabdır. Faz 3, randomize plasebo kontrollü çok merkezli KEYNOTE-604 çalışmasında, yine tek başına platin-etoposid

rejimine karşı pembrolizumab etkinliği karşılaştırılmıştır (8). Ancak bu çalışma birincil sonlanım noktasını karşılayamamış ve literatürde negatif bir çalışma olarak yer almıştır. Pembrolizumab ile PFS'de anlamlı ancak numerik olarak sınırlı bir PFS yararına karşın GS yararı gösterememiştir.

Son dönemde yayınlanan ve sadece uzak doğu ülkelerinde yapılan CAPSTONE-1 çalışmasında ise platin-etoposid kombinasyonu adebrelimab ile kombine edilmiştir (9). Bu çalışmada elde edilen sınırlı PFS yararına rağmen (5.8 vs. 5.6 ay ancak istatistiksel anlamlı yarar) GS yararı elde edilen en yüksek rakamlardan biri olup 15.3 aya karşın 12.8 ay olarak bulunmuştur. Yine uzak doğu ülkelerinde yapılan ve serplulimab'ın kemoterapi ile kombine edildiği ASTRUM-005 Faz 3 randomize plasebo kontrollü çalışmasında ise GS yararı ve PFS yararı gösterilmiştir. GS serplulimab kolunda 15.4 ay iken, plasebo kolunda 10.9 ay olarak raporlanmıştır (10). PFS ise sırasıyla 5.7 aya karşın 4.3 ay olarak bulunmuş ve her iki sonlanım noktasında elde edilen yarar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ECOG-ACRIN çalışması ise nivolumab ile etoposid -platin kombinasyonunun değerlendirildiği randomize plasebo kontrollü bir faz II çalışmadır (11). Bu çalışmada da PFS 5.5 aya karşın 4.6 ay ve GS 11.3 aya karşın 8.5 ay bulunmuş olup, anlamlı bir fark olduğu raporlanmıştır. Ancak gerek faz 2 çalışma olması gerekse plasebo kolundaki düşük GS nedeniyle FDA tarafından henüz onaylanmamıştır.

Son olarak randomize, çift kör faz 3 çalışmada, yaygın evre KHAK'li hastalarda ipilimumab veya plasebo artı platin-etoposidin etkililiğini ve güvenliği değerlendirildi. 12 Müdahale grubunda GS (11.0 aya karşın 10.9 ay) veya PFS (4.6 vs. 4.4 ay) açısından hiçbir avantaj bulunmadı.

Yaygın Evre KHAK'de İkinci Basamakta İmmünoterapi

İkinci basamak ve sonraki basamaklarda platin bazlı kemoterapiden sonra progrese olmayan



hastaların yer aldığı çift-kör bir faz 3 çalışması olan CheckMate 451 çalışmasında hastalar nivolumab + ipilimumab, tek başına nivolumab veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir (13). Nivolumab artı ipilimumab ve nivolumab + plasebo ile genel sağkalım yararı bulunamadı. Nivolumab ise plaseboya karşı GS yararı sağlarken, PFS'de orta düzeyde bir iyileşme gözlemlendi. İpilimumab artı nivolumab ile plaseboya göre PFS'de mütevazı bir artış oldu. CheckMate 032 bir faz 1/2 basket çalışmasında KHAK dahil farklı tümör tiplerinde nivolumaba karşı veya nivolumab artı ipilimumabın etkinliğini inceledi. KHAK kohortuna, sisplatin ile en az bir basamak kemoterapi sonrasında progresyon gösteren, sınırlı ve yaygın evre hastalığı olan hastalar dahil edildi. Medyan GS tek başına nivolumab grubunda 4.4 ay, nivolumab 1 mg/kg artı ipilimumab 3 mg/kg grubunda 7.7 ay ve nivolumab 3 mg/kg artı ipilimumab 1 mg/kg grubunda altı aydı (14).

Faz 1b Keynote 028 ve faz 2 Keynote 158 çalışmalarının birleşik veri analizlerinde ikinci basamak sonrası pembrolizumab monoterapisi etkinliği değerlendirildi. KEYNOTE-028 çalışmasına PDL1 pozitif hastalar dahil edildi. Hastalar iki yıla kadar pembrolizumab (KEYNOTE-028'de iki haftada bir 10 mg/kg veya KEYNOTE-158'de üç haftada bir 200 mg) aldı. Primer sonlanım noktası ORR idi. ORR, hastaların PD-L1 durumlarına bakılmaksızın kaydedildiği KEYNOTE-158'de genel popülasyon için %18.7 ve yalnızca PD-L1 hastalarının kaydedildiği KEYNOTE-028 için %33.3 ve havuzlanmış analizde %19.3 idi. Havuzlanmış analizden elde edilen ortalama GS ve PFS (sırasıyla 7.7 ve 2.0 ay), genel popülasyonda gözlemlenenlere benzerdi (KEYNOTE-028 ve KEYNOTE-158 için ortalama GS 9.7 ve 8.7 ay ve ortalama PFS 1.9 ve 2.0 ay, sırasıyla) (15). Faz 3 CheckMate 331 çalışması, önceden tedavi edilmiş sınırlı veya yaygın evre KHAK'li hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kemoterapiye (topotekan veya amrubisin) kıyasla kullanılan nivolumab GS yararı gösteremedi (16). Ek olarak, anti-PD-L1 inhibitörleri atezolizumab

ve durvalumab, önceden tedavi edilmiş, KHAK'li hastalarda monoterapiler olarak değerlendirilmiştir. Faz 2 IFCT-1603 çalışmasında tekrarlayan KHAK'li hastalarda kemoterapiye (topotekan veya yeniden indüksiyon) kıyasla atezolizumab ile ikinci basamak tedavi ORR, PFS veya GS yararı sağlamamıştır (17).

Özetle yaygın evre KHAK birinci basamak tedavide PD L1 inhibitörlerinden atezolizumab-karbolatin etoposid kombinasyonu ile 4 kür ve sonrasında progresyona kadar, Durvalumab-sisplatin veya karbolatinetoposid kemoterapisine 6 kür eş zamanlı ve sonrasında progresyona kadar GS katkısı nedeniyle kategori 1 düzeyinde kullanım onayı almıştır.

İkinci basamak ve sonrasında PD-1 inhibitörlerinden nivolumab ve pembrolizumab ORR ve PFS katkısı ve ılımlı toksisite profili nedeniyle kılavuzlarda yerini almıştır.

KAYNAKLAR

1. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 14;7(1):3. doi: 10.1038/s41572-020-00235-0. PMID: 33446664; PMCID: PMC8177722.
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbavar F, Lin W, Sandler A, Liu SV; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280641.
3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870; PMCID: PMC4856023.
4. Peters S, Pujol JL, Dafni U, Dómine M, Popat S, Reck M, Andrade J, Becker A, Moro-Sibilot D, Curiñi-Fontecedro A, Molinier O, Nackaerts K, Insa



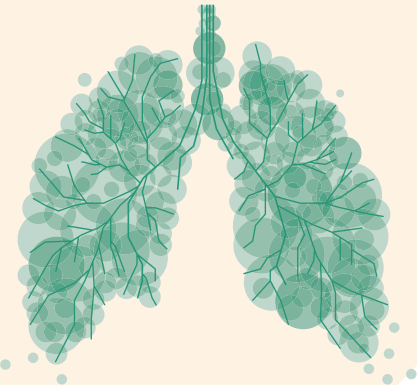
- Mollá A, Gervais R, López Vivanco G, Madelaine J, Mazieres J, Faehling M, Griesinger F, Majem M, González Larriba JL, Provencio Pulla M, Vervita K, Roschitzki-Voser H, Ruepp B, Mitchell P, Stahel RA, Le Pechoux C, De Ruyscher D; ETOP/IFCT 4-12 STIMULI Collaborators. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy – results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Ann Oncol*. 2022 Jan;33(1):67-79. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.011. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34562610.
5. Senan S, Okamoto I, Lee GW, Chen Y, Niho S, Mak G, Yao W, Shire N, Jiang H, Cho BC. Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. *Clin Lung Cancer*. 2020 Mar;21(2):e84-e88. doi: 10.1016/j.clcc.2019.12.006. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31948903.
 6. Higgins KA, Gorgens S, Sudmeier LJ, Faivre-Finn C. Recent developments in limited stage small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(Suppl 2):S147-S152. doi: 10.21037/tlcr.2019.05.13.
 7. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgü-roğlu M, Ji JH, Voitko O, Poltoratskiy A, Ponce S, Verderame F, Havel L, Bondarenko I, Kazarnowicz A, Losonczy G, Conev NV, Armstrong J, Byrne N, Shire N, Jiang H, Goldman JW; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31590988.
 8. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csösz T, Cheema PK, Rodriguez-Abreu D, Wollner M, Yang JC, Mazieres J, Orlandi FJ, Luft A, Gümüş M, Kato T, Kalemkerian GP, Luo Y, Ebiana V, Pietanza MC, Kim HR; KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 20;38(21):2369-2379. doi: 10.1200/JCO.20.00793. Epub 2020 May 29. PMID: 32468956; PMCID: PMC7474472.
 9. Wang JZ, Caicun Y, Wenxiu W, et al. (2022). Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 23. 10.1016/S1470-2045(22)00224-8.
 10. Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(12):1223-1232. doi:10.1001/jama.2022.16464
 11. Leal T, Wang Y, Dowlati A, et al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161. *J Clin Oncol* 2020; 38(Suppl. 15): 9000
 12. Reck M, Alexander L, Aleksandra S et al. (2016). Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 34. 10.1200/JCO.2016.67.6601.
 13. Owonikoko TK, Park K, Govindan R, Ready N, Reck M, Peters S, Dakhil SR, Navarro A, Rodríguez-Cid J, Schenker M, Lee JS, Gutierrez V, Percent I, Morgensztern D, Barrios CH, Greillier L, Baka S, Patel M, Lin WH, Selvaggi G, Baudelet C, Baden J, Pandya D, Doshi P, Kim HR. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol*. 2021 Apr 20;39(12):1349-1359. doi: 10.1200/JCO.20.02212. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33683919; PMCID: PMC8078251
 14. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, Zugazagoitia J, Hann CL, de Braud F, Antonia SJ, Ascierto PA, Moreno V, Atmaca A, Salvagni S, Taylor M, Amin A, Camidge DR, Horn L, Calvo E, Li A, Lin WH, Calla-

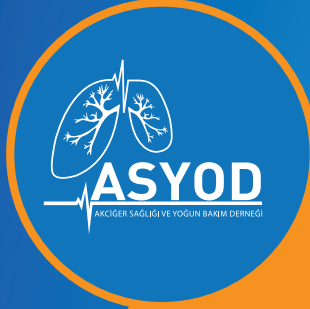


- han MK, Spigel DR. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol.* 2020 Mar;15(3):426-435. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.004. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31629915.
15. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, Schellens JHM, Kao S, Miller WH Jr, Delord JP, Gao B, Planchard D, Gottfried M, Zer A, Jalal SI, Penel N, Mehnert JM, Matos I, Bennouna J, Kim DW, Xu L, Krishnan S, Norwood K, Ott PA. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020 Apr;15(4):618-627. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.109. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31870883.
 16. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, Gettinger S, Peters S, Horn L, Audigier-Valette C, Pardo Aranda N, Juan-Vidal O, Cheng Y, Zhang H, Shi M, Luft A, Wolf J, Antonia S, Nakagawa K, Fairchild J, Baudelet C, Pandya D, Doshi P, Chang H, Reck M. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Ann Oncol.* 2021 May;32(5):631-641. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.071. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33539946.
 17. Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Uwer L, Hureauux J, Guisier F, Carmier D, Madelaine J, Otto J, Gounant V, Merle P, Mourlanette P, Molinier O, Renault A, Rabeau A, Antoine M, Denis MG, Bommart S, Langlais A, Morin F, Souquet PJ. A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. *J Thorac Oncol.* 2019 May;14(5):903-913. doi: 10.1016/j.jtho.2019.01.008. Epub 2019 Jan 18. PMID: 306649



UASK 2023





**6-10 MART
2024**

UASK 2024



Prof. Dr. Halit ÇINARKA
Kongre Başkanı



Prof. Dr. Ersin GÜNAY
Kongre Bilimsel Komite Başkanı

Sueno Deluxe Hotel,
Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

www.uask2024.com