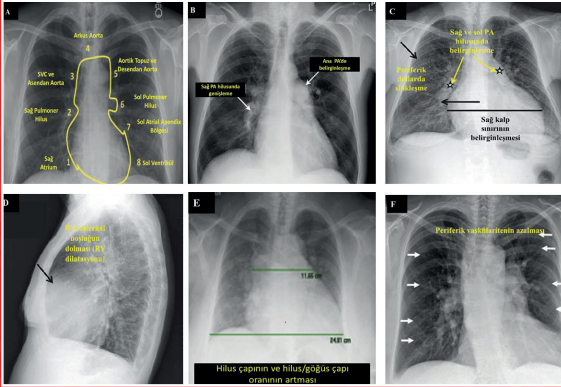




AKCİĞER BÜLTEN

Cilt: 13 • Sayı: 2 • Yıl: 2025



5 Pulmoner Hipertansiyonda
Tanı Yöntemleri
Doç. Dr. Zübeyde BAYRAM

26 Uyku Hastalıklarında Yapay Zeka
Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KANSU,
Prof. Dr. Muhammed Emin AKKOYUNLU

38 Hipersensitivite Pnömonisinde (HP)
Güncellemeler
Prof. Dr. Dildar DUMAN

UASK 2026

 **Uluslararası Katılımlı**

AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

25-28 MART 2026
Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya

Sizin Sesiğiniz, Sizin Kongresiniz...

Organizasyon Sekreteryaası
UASK 2026 Sekreteryaası
Organizasyon Sekreteryaası
Organizasyon Sekreteryaası
Organizasyon Sekreteryaası
Organizasyon Sekreteryaası
Organizasyon Sekreteryaası

www.asyoduask2026.com

ISSN: 2667-8020

Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına
Akın Kaya

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akın 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 Kırık	Nurhan Sarıoğlu
Gökhan Mutlû	Nuri Tutar
Halit Çınarka	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

Kasım 2025

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

İçindekiler

5

Pulmoner Hipertansiyonda Tanı Yöntemleri

Doç. Dr. Zübeyde BAYRAM

26

Uyku Hastalıklarında Yapay Zeka

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KANSU,
Prof. Dr. Muhammed Emin AKKOYUNLU

31

KOAH Tedavisinde Dual Fosfodiesteraz İnhibitörü ve Biyolojik Ajanlar

Prof. Dr. Gülistan KARADENİZ

38

Hipersensitivite Pnömonisinde (HP) Güncellemeler

Prof. Dr. Dildar DUMAN

42

EBUS ile Kriyonal Biyopsi

Uzm. Dr. Gersi ALİSHA,
Doç. Dr. Ersan ATAHAN

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 Latinceyi kullanılmasıdır. 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 alıntılanacağı kaynağı mutlaka altında dipnot şeklinde belirtmeniz gerekmektedir. Bunun dışında bölümlerin sonunda az sayıda önerilen kaynak liste şeklinde sıralanacaktır.
7. Bülten bölümleri en fazla 3-5 A4 sayfası (Times New Roman 12 Punto, tek satır aralığı, sayfanın 4 kenarından 2,5 cm boşluk kalacak şekilde) hacminde olacaktır. Online 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 yazımlı 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=nlmcatolog>). Yıl:Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

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

Kaynak bir dergi 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. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

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

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

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

Örnek: Grey EF. Cystic fibrosis. In: Green AB, 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:İlk ve son sayfa numarası. Elektronik olarak yayımlanma tarihi yıl ay ve gün.

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

Kaynak bir web sitesi ise;

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

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

Kaynak tez ise;

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

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

Editörden



Değerli meslektaşlarımız,

Akciğer Bülteni'nin bu sayısı ile birlikte editörlük görevimizi tamamlıyoruz. Bu süreçte derginin düzenli, güncel ve bilimsel niteliği yüksek bir içerikle yayınlanmasına katkı sunmaya çalıştık. Destek veren yönetim kuruluna, tüm yazar ve okuyucularımıza teşekkür ederiz.

Bu sayıda, göğüs hastalıkları alanındaki güncel gelişmeleri yansıtan beş makale yer almaktadır. İlk yazıda pulmoner hipertansiyon tanı yöntemlerine ilişkin güncel yaklaşımlar ele alınmıştır. İkinci makalede uyku hastalıklarında yapay zeka uygulamaları değerlendirilmiştir. Üçüncü bölümde KOAH tedavisinde dual fosfodiesteraz inhibitörleri ve biyolojik ajanların klinik kullanımı tartışılmıştır. Dördüncü yazı hipersensitivite pnömonisindeki güncellemeleri kapsamaktadır. Son makalede ise EBUS ile kriyonal biyopsi yöntemi teknik ve klinik yönleriyle incelenmiştir.

Bu sayıdan itibaren editörlük görevi, alanlarında deneyimli ve değerli meslektaşlarımız Dr. Ersin Günay ve Dr. Özlem Erçen Diken tarafından sürdürülecektir. Derginin bilimsel çizgisini başarıyla devam ettireceklerine inanıyor, kendilerine görevlerinde başarılar diliyoruz.

Katkı sunan tüm meslektaşlarımıza teşekkür eder, iyi okumalar dileriz.

Saygılarımızla,



Prof. Dr. Mehmet BAYRAM

İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul



Prof. Dr. Dildar DUMAN

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



Doç. Dr. Zübeyde BAYRAM

Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Pulmoner Hipertansiyonda Tanı Yöntemleri

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basınçlarındaki (PAB) artışlarla karakterize edilen, sinsi seyirli, yüksek morbiditeli ve heterojen bir hastalıktır. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti PH klavuzu ve yedinci dünya PH sempozyumu PH'yi, sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (ortalama PAB) istirahatte 20 mmHg üzeri olarak tanımlamıştır. PH'nin birçok nedeni olmakla birlikte, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak neredeyse her zaman kötüleşen semptomlar ve artmış mortalite ile ilişkilidir. PH, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini, 65 yaş üzerindeki bireylerin %10'una kadarını ve kalp yetmezliği hastalarının en az %50'sini etkiler. Erken tanı ve uygun merkeze yönlendirme daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilidir, ancak semptomların başlamasından tanıya kadar geçen süre çoğu zaman iki yıldan fazladır (1-5).

PULMONER HİPERTANSİYONUN ETİYOLOJİYE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

PH, altta yatan patofizyolojiye göre beş gruba ayrılır (Tablo 1). En sık görülen PH nedenleri sol kalp hastalıklarıdır ve akciğer hastalıkları ikinci sırada yer alır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ise nadirdir ve tanıları daha güçtür. Ancak sol kalp hastalığına veya akciğer hastalığına bağlı PH'den farklı olarak spesifik tedavi seçenekleri bulunduğu için özel öneme sahiptirler (1,2,6). Spesifik olmayan semptomlar nedeniyle PAH ve KTEPH tanısı genellikle



Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon etiolojileri.

Grup 1: Pulmoner Arterial Hipertansiyon

- 1.1 İdiyopatik
- 1.2 Hereditör
- 1.3 İlaç ve toksinle ilişkili
- 1.4 İlişkili
 - 1.4.1 Konnektif doku hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları
 - 1.4.5 Şistozomiazis
- 1.5 Pulmoner venooklusif hastalık/pulmoner kapiller hemanjiamatoz
- 1.6 Yenidoğanın pulmoner hipertansiyonu

Grup 2: Sol Kalp Hastalıkları İle İlişkili Pulmoner Hipertansiyon

- 2.1 Kalp yetersizliği
 - 2.1.1 Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
 - 2.1.2 Azalmış veya hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
- 2.2 Kapak hastalıkları
- 2.3 Konjenital veya kazanılmış postkapiller pulmoner hipertansiyon yapan patolojiler

Grup 3: Akciğer Hastalıkları veya Hipoksi İle İlgili Pulmoner Hipertansiyon

- 3.1. Obstrüktif akciğer hastalığı veya amfizem
- 3.2. Restiktif akciğer hastalığı
- 3.3. Restiktif/obstrüktif giden miksed akciğer hastalıkları
- 3.4. Hipoventilasyon sendromu
- 3.5. Akciğer hastalığı olmadan hipoksi (yüksek irtifa)
- 3.6. Gelişimsel akciğer hastalıkları

Grup 4: Pulmoner Obstrüksiyonla Giden Pulmoner Hipertansiyon

- 4.1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
- 4.2. Diğer pulmoner obstrüksiyon nedenleri

Grup 5: Mekanizması Belli Olmayan veya Multifaktoriyal Mekanizması Olan Pulmoner Hipertansiyon

- 5.1. Hematolojik hastalıklar
- 5.2. Sistemik hastalıklar
- 5.3. Metabolik hastalıklar
- 5.4. Kronik böbrek yetersizliği
- 5.5. Pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopati
- 5.6. Fibrozan mediastinit

gecikir. PAH ve KTEPH'te ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre ortalama olarak 1 yıldan fazladır. Tedavinin gecikmeli başlanması, sağ ventrikül yetersizliği gelişme riskini arttırarak prognozu kötüleştirir (1,6,7). Erken tanı ve tedavinin hızlı başlatılması için, tipik semptomlar ve test sonuçları hakkında bilgi sahibi olmak, seçilmiş hastaların uzman merkezlere yönlendirilmesini sağlamak açısından esastır.

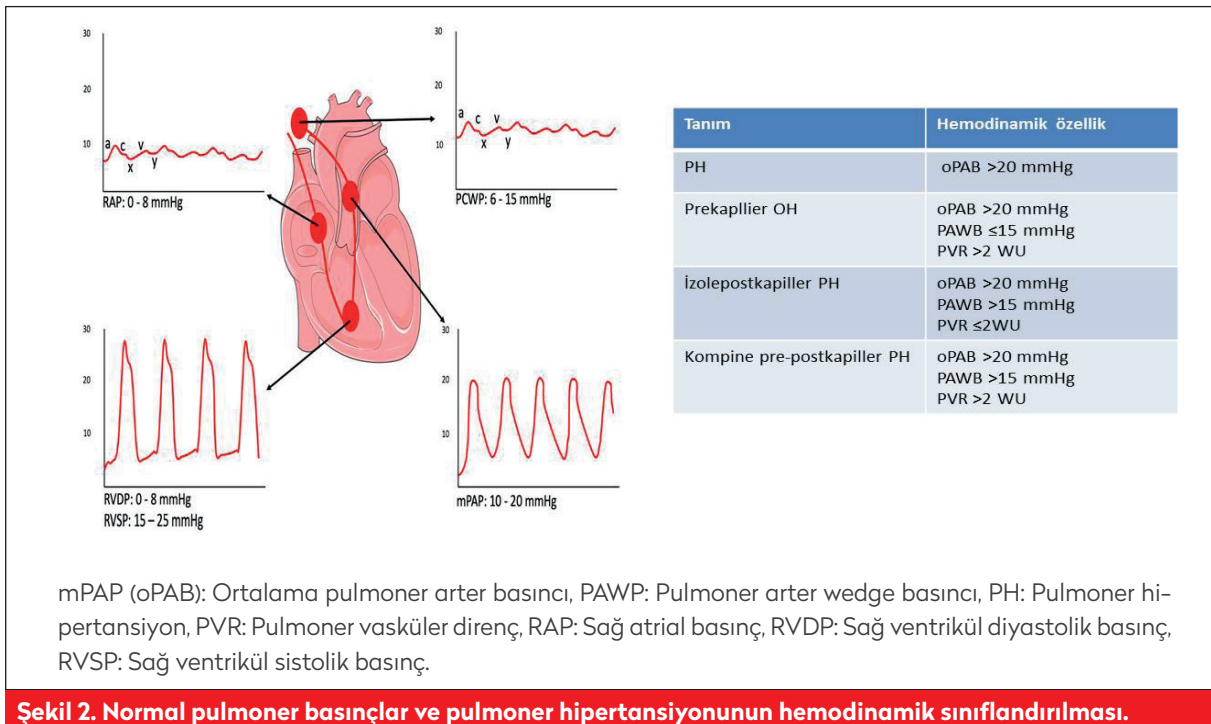
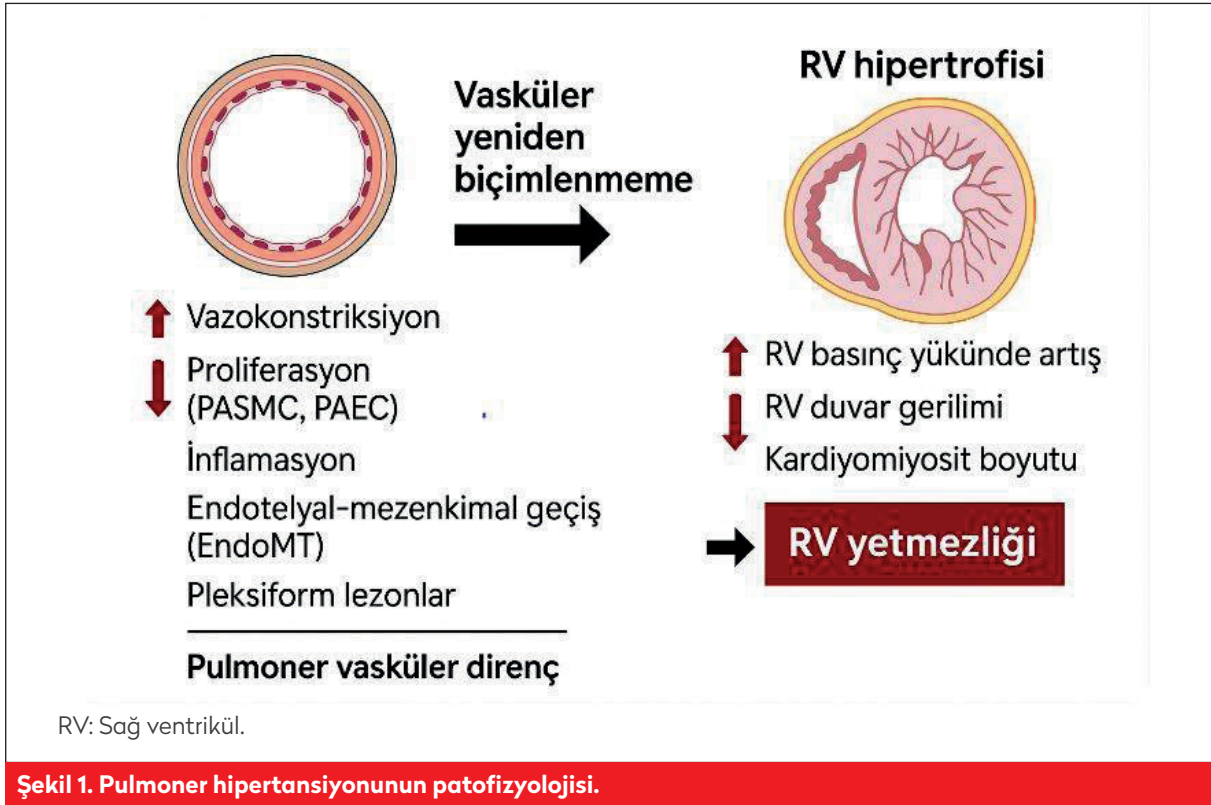
PULMONER HİPERTANSİYONUN HEMODİNAMİK SINIFLANDIRILMASI

PH'de, kronik vasküler yeniden biçimlenme pulmoner sirkülasyonda pulmoner vasküler direncin (PVR) artmasına yol açar (Şekil 1). Bunun sonucunda PAB ve sağ kalp ardyükü de yükselir ve sonuçta sağ kalp yetmezliğine ilerler. PH, istirahathte ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP) > 20 mmHg olmasıdır (1,2,6,7). PH hemodinamik olarak prekapiller ve postkapiller olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Prekapiller PH ortalama PAB'ın > 20 mmHg, pulmoner arter wedge basıncının (PAWB) ≤ 15 mmHg ve PVR'nin > 2 WU olması olarak tanımlanır. Postkapiller PH, PH'nun en sık nedenidir ve sol kalp hastalıklarına sekonder gelişir ve PH ortalama PAB'ın > 20 mmHg, pulmoner arter wedge basıncının (PAWB) > 15 mmHg olması olarak tanımlanır. Postkapiller PH izole-postkapiller (PVR ≤ 2 WU) ve kombine pre-post kapiller PH (>2 WU) olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 2).

TANI

PH'de tanısal yaklaşım esasen iki başlıktır. İlk hedef, PH'yi erken akla getirip, PH olasılığı yüksek hastaları gecikmeden PH merkezlerine yönlendirmektir. İkinci hedef ise doğru sınıflama, risklendirme ve tedavi için altta yatan nedenleri özellikle sol kalp hastalığı (Grup 2) ve akciğer hastalığı (Grup 3) ile eşlik eden hastalıkları saptamaktır.

PH esas tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konulur, ancak bu invaziv bir yöntemdir. Bu nedenle sağ kalp kateterizasyonu klinik olarak PH'dan şüphelenilen her hastaya yapılması uygun değildir





ve noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin de PH tanısını desteklemesi gerekmektedir. Semptomları ve noninvaziv testler PH tanısını destekliyorsa hasta PH merkezine refere edilmelidir. PH şüphesi devam eden ya da hemodinamik olarak ağır PH olasılığı yüksek olan hastalar tanı, sınıflama ve tedavi için PH merkezlerine yönlendirilmelidir.

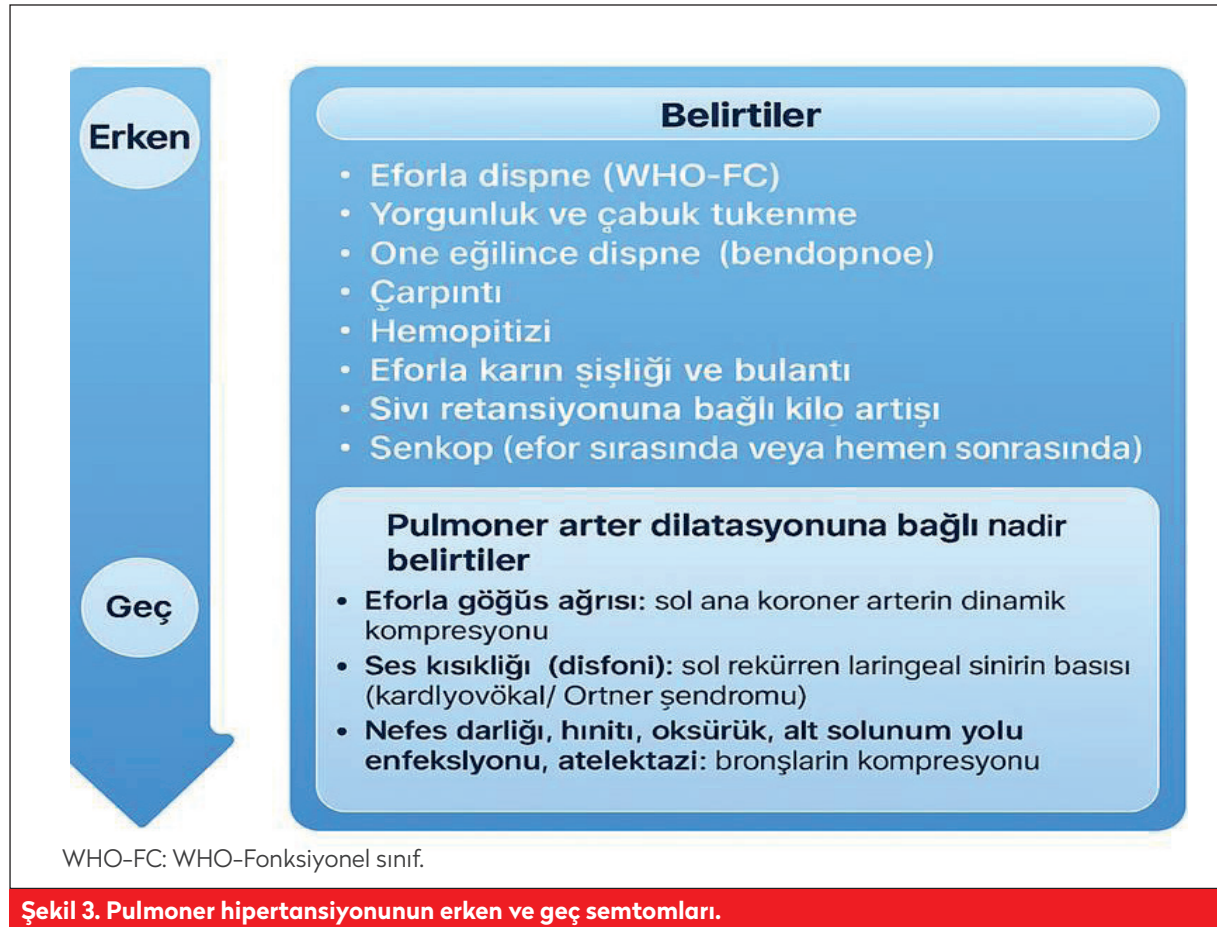
1. Klinik Başvuru

PH semptomları çoğunlukla sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlıdır ve hastalığın erken döneminde tipik olarak egzersizle ortaya çıkar. Temel semptom, giderek daha hafif eforla ortaya çıkan nefes darlığıdır. Diğer yaygın semptomlar hastalığın evresine ve şiddetine göre değişir (Şekil 3).

Olası klinik belirtiler ve fizik muayene bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir. Önemli olarak, fizik muayene PH'nin altta yatan nedenini saptamada da kilit rol oynayabilir (8).

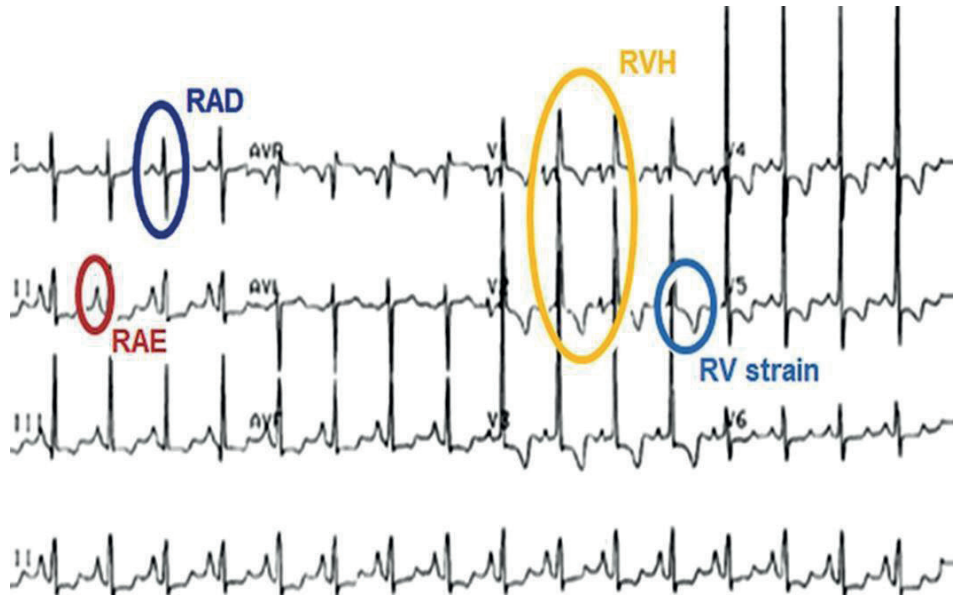
2. Elektrokardiyografi

PH'de tipik elektrokardiyografik değişiklikler şunlardır (Şekil 4): Sağ aks deviasyonu veya SI-QIII/SI-SII-SIII tipi (Lead I'de belirgin S, II ve/veya III'de Q/S paternleri), Sağ ventrikül hipertrofisi, V1-V2'de büyük R dalgaları ve V5-V6'da derin S dalgaları Sağ dal bloğu (RBBB), V1'de qR paterni ile birlikte, özellikle V1-V3, II, III ve aVF derivasyonlarında ST depresyonları ve T-dalga inversiyonları P pulmonale (II'de p dalgasının > 0.25 mV). Ancak




Tablo 2. Pulmoner hipertansiyon olası klinik belirtiler ve fizik muayene bulguları.

Pulmoner Hipertansiyon Bulguları • Santral, periferik veya mixed siyanoz • S2'nin pulmoner komponentinde sertleşme • Sağ ventrikülde S3 • Triküspit yetersizliğe sekonder sistolik üfürüm • Pulmoner yetersizliği sekonder diastolik üfürüm	Sağ Kalp Yetersizliğine Bağlı Konjesyon Bulguları • Juguler ven dolgunluğu • Abdominal distansiyon • Hepatomegali • Asit • Periferik Ödem
Pulmoner Hipertansiyonu Etiyolojisine Yönelik Bulgular • Çomak parmak (fibrotik akciğer hastalığı, bronşektazi, pulmoner venokluzif veya karaciğer hastalığı) • Diferensiyel siyanoz (Patent duktus arteriozus/ Eisenmenger's sendromu) • Oskültasyonda ral veya wheezing (akciğer veya kalp hastalığı) • Derin ven trombozu sekeli veya venöz yetersizlik (Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) • Telenjiyektazi (Sistemik skleroz) • Sklerodaktili, Raynaud's fenomeni, dijital ülserasyon (Sistemik skleroz)	Sağ Kalp Yetersizliğine Bağlı Düşük Debi Bulguları • Periferik siyanoz • Baş dönmesi • Solukluk • Soğuk ekstremiteler • Kapiller dolum zamanında uzama



RAD: Sağ aks deviasyonu, RAE: Sağ atrial büyüme, RV: Sağ ventrikül, RVH: Sağ ventrikül hipertrofisi.

Şekil 4. Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili EKG bulguları.



elektrokardiyogramın normal olması PH'yi güvenilir biçimde dışlamaz; hafif PH olgularında EKG tamamen normal olabilir (1,9).

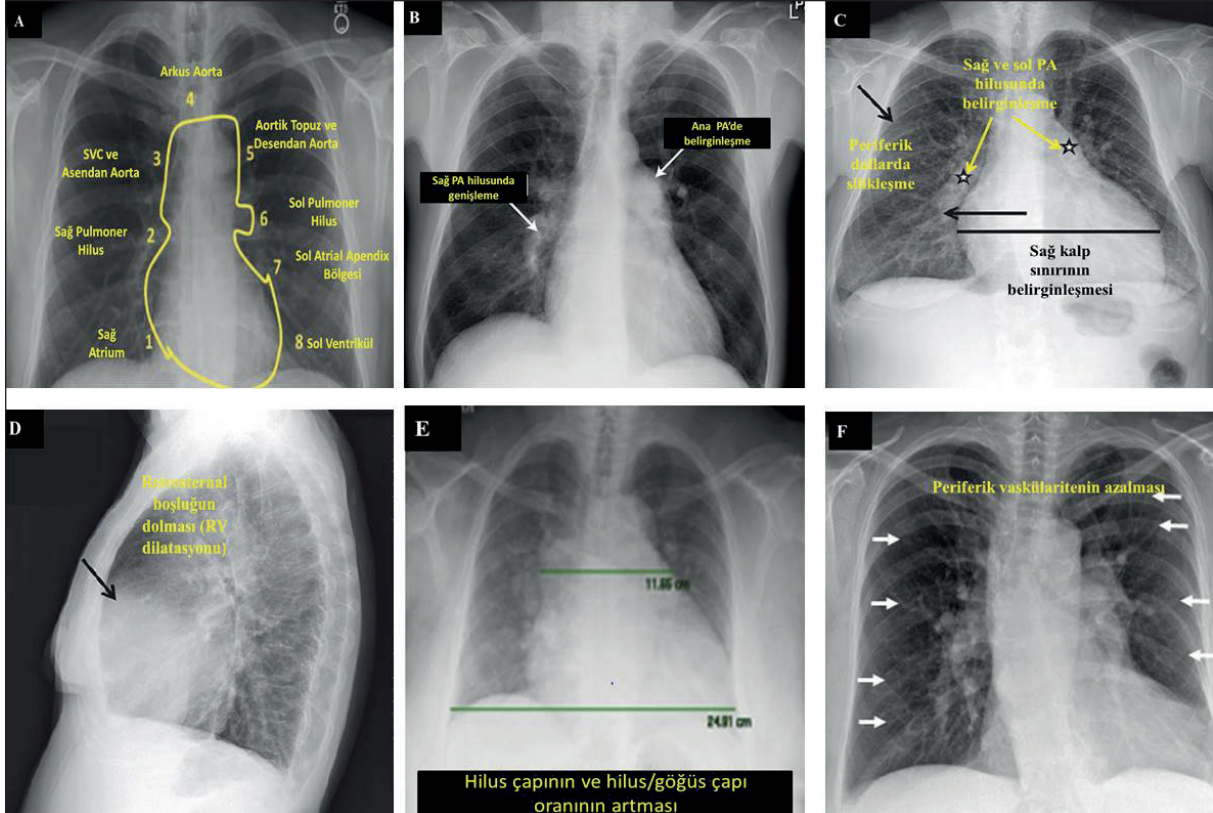
3. Göğüs Grafisi

Göğüs radyografisi, PH'li hastaların çoğunda anormal bulgular gösterir; ancak normal bir akciğer grafisi PH'yi dışlatmaz (Şekil 5). PH'nın göğüs grafisi bulguları şunlardır (1,10,11): Sağ kalp sınırının belirginleşmesi (orta hattan > 44 mm) sağ atrial dilatasyonunu düşündürür. Sağ ventrikül daha çok lateral filmde görünür. Retrosternal boşluğun dolması sağ ventrikül dilatasyonunu düşündürür. Ana pulmoner arter (PA) aort topuzunun hemen altındadır ve PH'da ana PA'da dilatasyon izlenebilir. Sağ ve sol pulmoner hilusta genişleme izlenir. Sağ ve sol desendan PA'nın 18 mm üzerin-

de olması PH'u düşündürür. Her ikisinin de dilate olmasının pozitif perdiktif değeri %93'tür. Sağ ve sol desendan PA direkt izlenmeyebilir. O zaman hilus çapına bakılmalıdır. Hilus çapı (> 112 mm) veya Hilus/göğüs çapı oranı artması (≥ 0.44) PH tanısındaki sensitivitesi %83'tür. Periferik vasküler damarların silikleşmesi de PH bulgularındandır.

4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi PH tarama ve tanısında kullanılan birinci basamak noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Altta yatan etiolojiden bağımsız olarak, PH sağ ventrikülde basınç yüklenmesine ve disfonksiyona yol açar; bu durum ekokardiyografi ile saptanabilir. Özellikle risk grubu taşıyan hastalarda (ailede herediter PAH, geçirilmiş pulmoner emboli, konjenital kalp hastalığı, siroz, skleroder-



Şekil 5. Pulmoner hipertansiyonunun akciğer grafisi bulguları.



ma gibi öyküsü olanlarda) taramada kullanılmamalıdır. Doğru yapıldığında ekokardiyografi; sağ ve sol kalbin morfolojisi, sağ ventrikül ve sol ventrikül fonksiyonu, kapak anormallikleri hakkında kapsamlı bilgi sağlar ve hemodinamik parametreler için tahminler sunar. Ekokardiyografi ayrıca, özellikle sol kalp hastalığına veya konjenital kalp hastalığına bağlı PH söz konusu olduğunda, şüpheli ya da doğrulanmış PH'nin nedenini ortaya koymada değerli bir araçtır (1,12-14). Bununla birlikte, yalnızca ekokardiyografi PH tanısını doğrulamak için yeterli değildir; kesin tanı için sağ kalp kateterizasyonu gereklidir.

PH heterojen olduğu ve sağ ventrikülün şekli farklı olduğu için tanıda tek bir EKO ölçütüne güvenemeyiz. Bu yüzden PH şüphesinde ekokardiyografi; sistolik PAB tahmini ve PH lehine ek bulguların (sağ ventrikül basınç/hacim yüklenmesi, disfonksiyon vb.) birlikte değerlendirilmesini içerir (Tablo 3). Amaç, hastaya ekokardiyografik PH olasılığı vermektir. PH ve sağ ventrikül fonksiyonları ile ilgili bulgular Şekil 6-9'da gösterilmiştir.

Triküspit yetersizlik hızı ile sağ ventrikül ile sağ atrium arasındaki basınç farkı hesaplanabilir (Şekil 9). Bu basınç farkına tahmini sağ atrium basıncı eklendiğinde sağ ventrikül sistolik basıncı dolayısıyla sistolik PAB hesaplanır (pulmoner stenoz olmaması kaydıyla). Ancak ekokardiyografik PH olasılığını belirlerken ana değişken olarak tahmini

ni sistolik PAB'yerine peak triküspit yetersizliğinin hızı kullanılmalıdır. Triküspit yetersizlik hızının > 2.8 m/saniye PH lehine olabilir, ancak tek başına PH var/yok kararını verdirtmez. İleri triküspit yetersizliğinde ve PH'nun ileri evrelerinde (sağ ventrikül yetersizliği geliştiğinde) triküspit velositesi düşer ve gerçek PAB'ı yansıtmayabilir. Karaciğer hastalığında, yüksek kalp debisinde PAB fazlamış gibi çıkabilir. Bu nedenle sağ ventrikül morfolojisi ve fonksiyonuna ait ek değişkenler de kullanılarak PH olasılığı düşük-orta-yüksek olarak sınıflandırılır (Şekil 10).

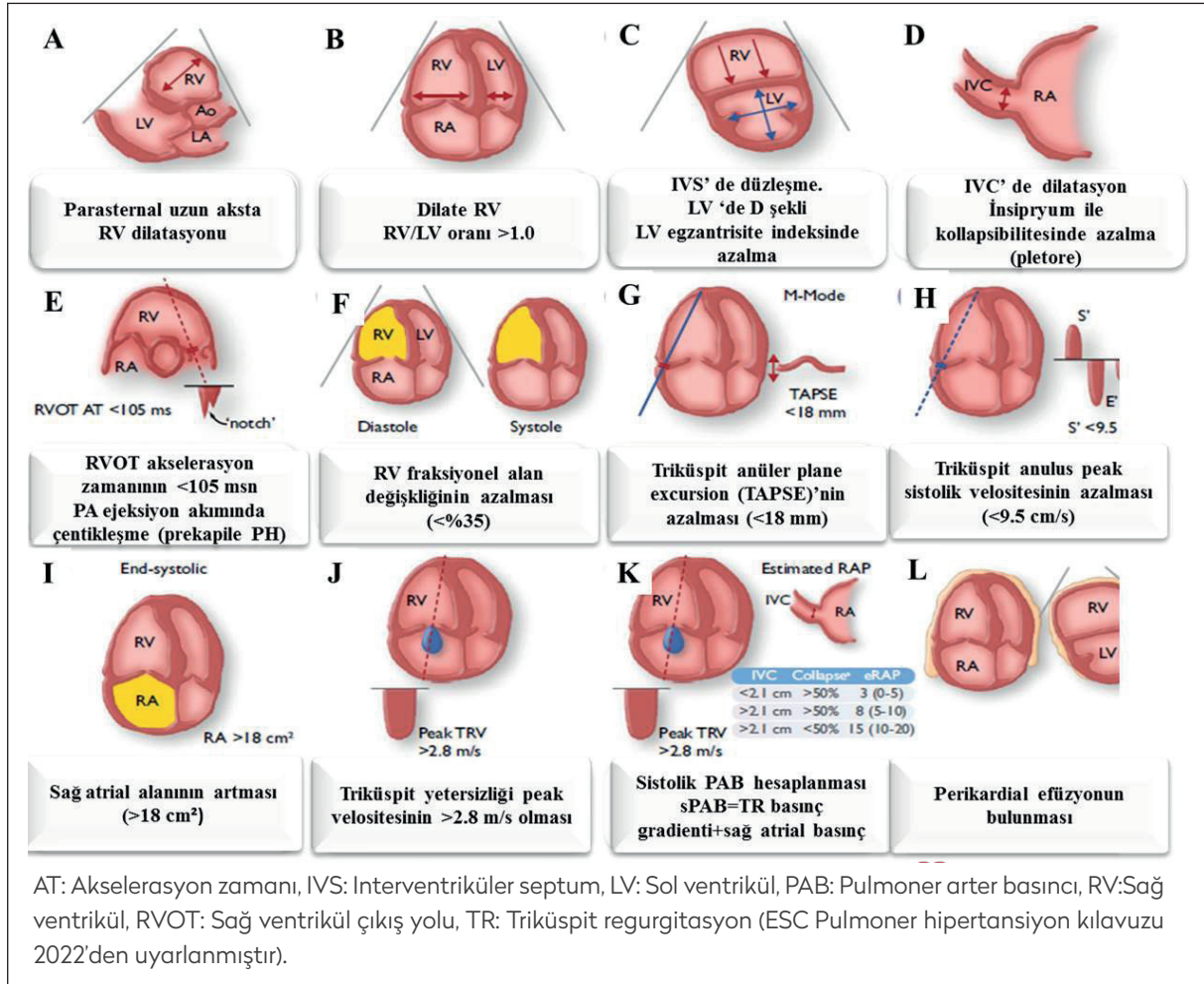
Grup 2 PH'yi (sol kalp hastalığına bağlı PH) diğer PH tiplerinden ayırmak ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kapak fonksiyonları mutlaka değerlendirilmelidir. Konjenital kalp hastalığını tespit etmek için transtorasik ekokardiyografiye ek olarak transözefageal ekokardiyografi ve gerekirse kardiyak bilgisayar tomografisi (BT) veya kardiyak manyetik rezonans (KMR) inceleme yapılmalıdır.

5. Sağ Kalp Kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu, PH'nin tanısı ve sınıflandırması için altın standarttır. Sağ kalp kateterizasyon uygulanması, standart protokollere uygun özenli bir yöntem ve uzmanlık gerektirir ve invaziv bir yöntemdir. PH'yi tanı ve sınıflandırmanın yanı sıra, klinik endikasyonlar arasında

Tablo 3. Pulmoner hipertansiyonu düşündüren ek ekokardiyografik bulgular.

Ventriküller	Pulmoner Arter	İnferior Vena Kava ve Sağ Atrium
Sağ ventrikül/sol ventrikül bazal çap/alan oranı > 1.0	- Sağ ventriküler çıkış yolu ak-selerasyon zamanının < 105 ms ve/veya - Midsistolik çentiklenme	İnferior vena kava çapının > 21 mm olması ve inspiratuar kol-lapsi < %50
- İnterventriküler septumun düzleşmesi - Sol ventrikül egzantriste indeksinin sistol ve diyastolde > 1.1	Erken diastolik pulmoner yetersizlik hızı > 2.2 m/s	Sağ atrium alanı > 18 cm²
Triküspi anule plane excursion / sistolik pulmoner arter basıncı oranı < 0.55 mm/mmHg	- Pulmoner arter çapının aortik çaptan fazla olması - Pulmoner arter çapı > 25 mm	



Şekil 6. Pulmoner hipertansiyonunun ekokardiyografi bulguları.

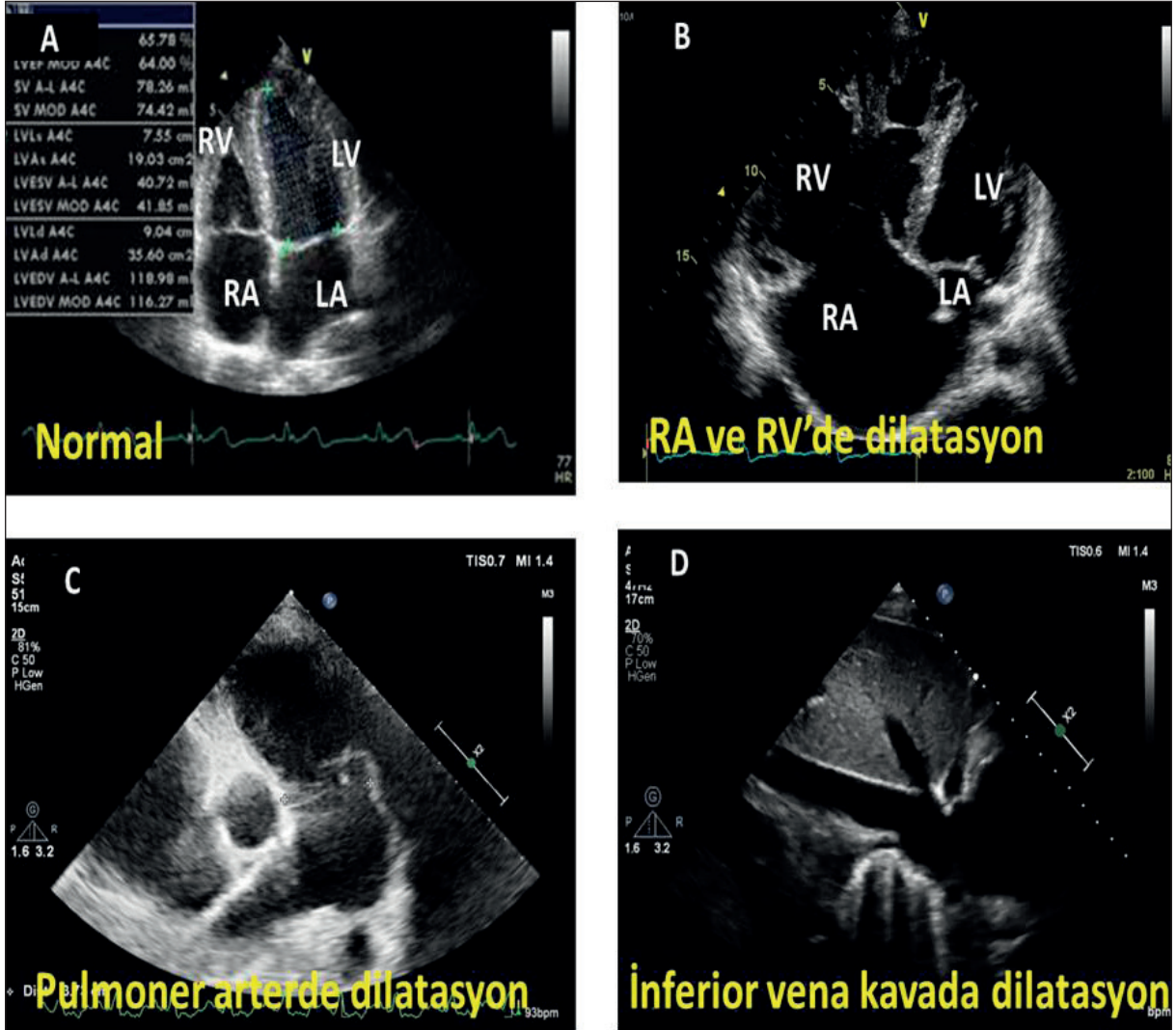
kalp veya akciğer nakli (LTx) adaylarının hemodinamik değerlendirilmesi ve konjenital kardiyak şantların incelenmesi yer alır (Şekil 2). İnvaziv hemodinamiklerin yorumlanması, klinik tablo ve diğer tanısal incelemeler bağlamında yapılmalıdır. PH merkezlerinde uygulandığında, ciddi advers olay sıklığı %1,1 ve işleme bağlı mortalite %0,055 gibi düşük oranlardadır (1,5).

6. Toraks Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme

Kontrastsız ve kontrastlı toraks BT, PH tanısında standart incelemenin bir parçasıdır (1,11,16).

Toraks BT'de vasküler yapının değerlendirilmesi, kardiyak değerlendirme ve akciğer parankimini değerlendirilerek PH olasılığı ve etiyolojisi tahmin edilmeye çalışılır (Şekil 11).

6.1. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile vasküler yapının değerlendirilmesi: PH hastalarında sıkça PA'de dilatasyon izlenir, ancak PA'nın normal olması PH'nu ekarte ettirmez (Şekil 11). PA dilatasyonu için ayırıcı tanı genişdir. Nedenler arasında PH ve onun çeşitli etiyolojileri, artmış ya da türbülanslı kan akımı (örneğin; sol-sağ şant, patent duktus arteriozus, atriyal/ventriküler septal

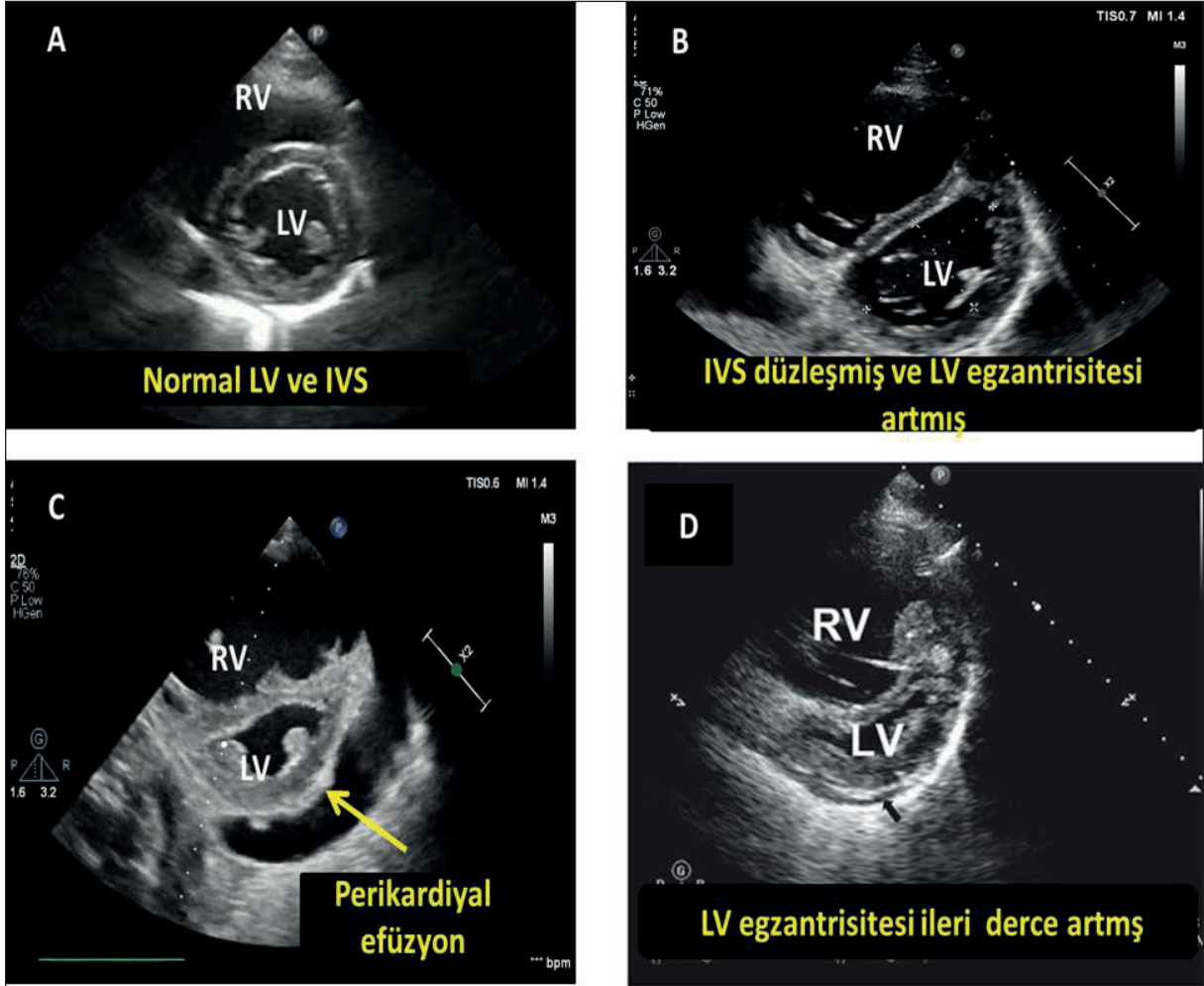


LA: Sol atrium, LV: Sol ventrikül, RA: Sağ atrium, RV: Sağ ventrikül.

Şekil 7. Pulmoner hipertansiyonda sağ kalp, pulmoner arter ve inferior vena kavadaki değişiklikler.

defekt), romatolojik hastalıklar (örneğin; Behçet hastalığı, Takayasu arteriti), bağ dokusu hastalıkları (örneğin; Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, kistik medial nekroz), enfeksiyonlar (örneğin; tüberküloz, sifilis), travma veya idiyopatik nedenler yer alır. Ana PA çapı ve asendan aortaya göre boyutu, sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen ortalama PAB ile koreledir. Framingham

Kalp Çalışması'nda, tomografi ile ölçülen ana pulmoner arter çapı için üst sınır erkeklerde > 29 mm ve kadınlarda > 27 mm idi. Sonraki çalışmalar, ana pulmoner arter çapının > 29 mm olmasının, artmış ortalama pulmoner arter basıncı ile korrele bulunmuştur (sensitivite %80, spesifisite %80, r coefficient: 0.6) (17-19). PH'da net bir cut-off yoktur. Kronik akciğer hastalığı olanlarda PA çapının > 32



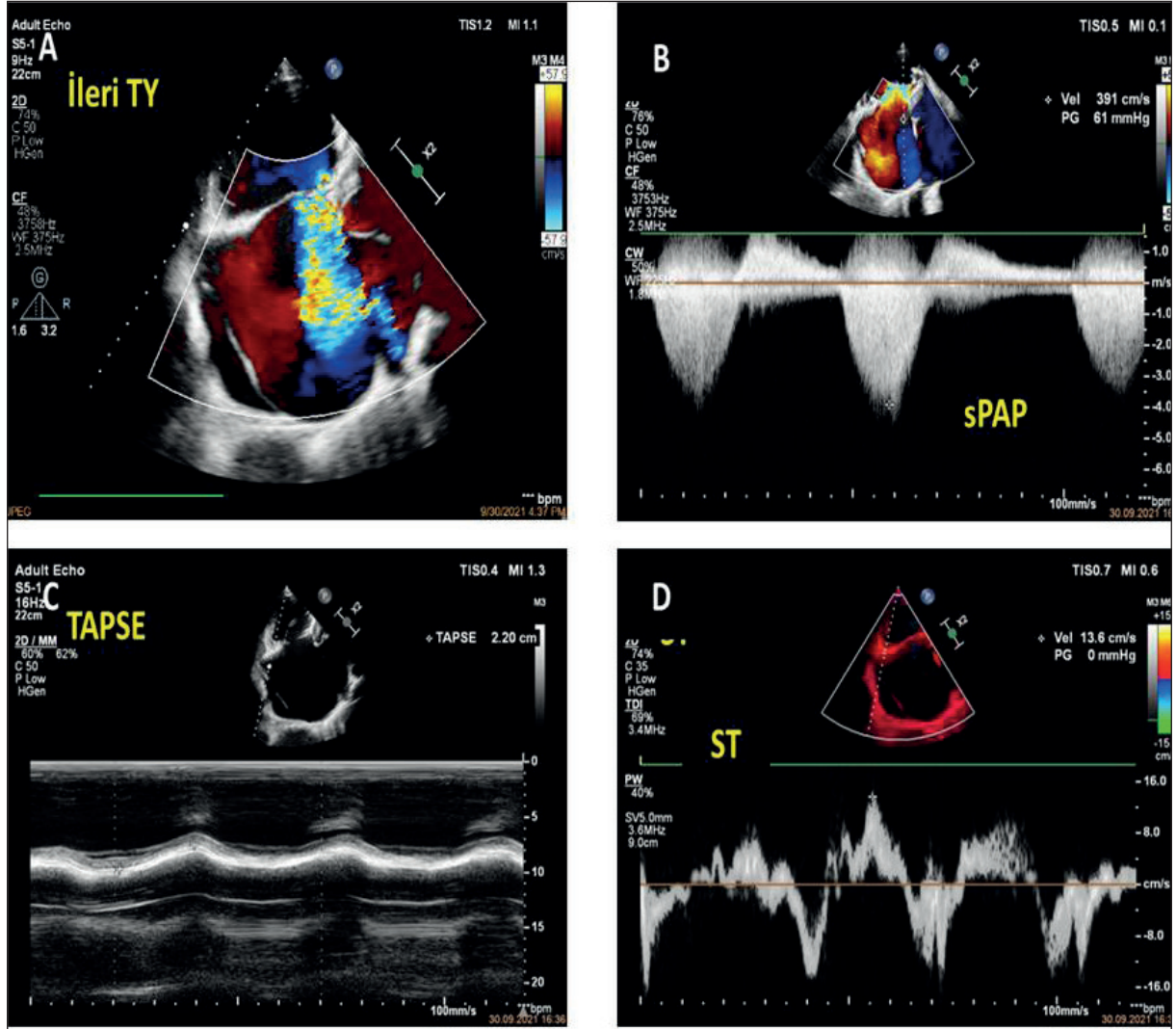
IVS: İnterventriküler septum, LV: Sol ventrikül.

Şekil 8. Pulmoner hipertansiyonda sol ventrikül ve interventriküler septumdaki değişiklikler ve perikardiyal efüzyon.

mm olması sensitivite ve spesifisitesini daha da yükseltir. Ana pulmoner arter/asendan aort oranı > 1 olması ortalama PAB'nın > 20 mmHg için sensitivite %96, PPV $> %95$ 'dir (Şeki 11) (18). Pulmoner arter dilatasyonu ile birlikte PA/bronş oranı > 1.1 -1.25 olması PAH için %100 spesifiktir (Şekil 11) (18).

PA'da basınçlar yükseldikçe, geri basınç pulmoner yatakta prearteriyoler düzeyde IV kontrastın artmış göllenmesine yol açacak, bu da ana

PA'da dansitenin artmasına neden olacaktır. Ayrıca bu durum intravenöz geçiş süresinin uzamasına yol açarak, aortun görece geç opasifikasyonuna ve artmış PA/toraksik aort oranına neden olabilir (20). PH'li hastalarda PA distansibilitesi azalmıştır. Bu, sağ PA'nın sistol ve diyastoldeki enine kesit alanındaki değişimle hesaplanır, ancak yalnızca EKG eşzamanlı (gated) BT çekimleriyle ölçülebilir (21).



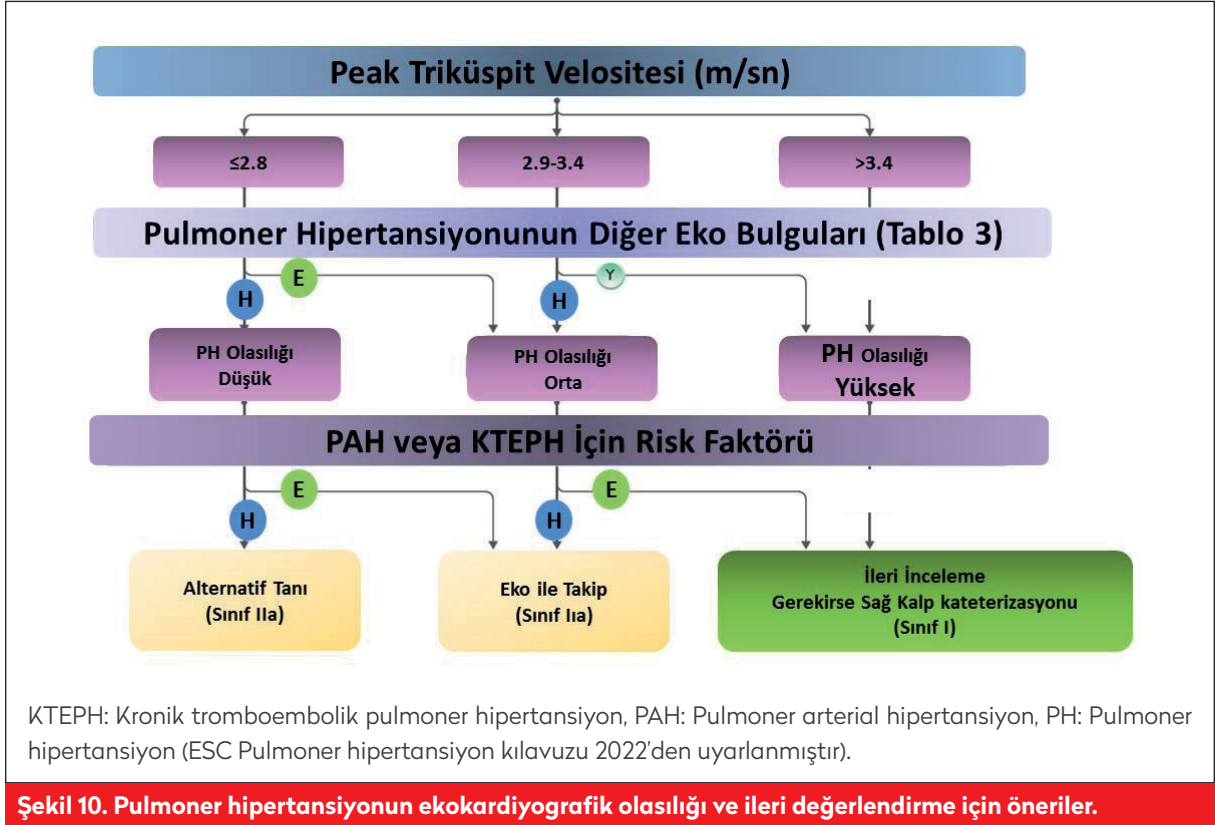
TAPSE: Triküspit anüler plane excusion, ST: Triküspit S'

Şekil 9. Ekokardiyografide triküspit yetersizlik, pulmoner basıncın ve sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi.

Damar duvarındaki trombüsler, webler, bantlar ve pulmoner arterde belirgin daralmanın olması KTEPH'te izlenir (Şekil 12). Trombüsler, damar lümeninde kese benzeri defektlere ya da tam, konveks konturlu tıkanmalarayol açabilir. Daha distal düzeydeki tıkanıklıklar ise PA'nın küçük dallarında daralma ve stenoz ile kendini gösterir. BT pulmoner anjiyografi, hastalığın yaygınlığını ortaya ko-

yar; trombüslerin proksimal ve/veya distal yerleşimli olup olmadığını gösterir. Bu morfolojik bilgi, KTEPH'li hastalarda girişimsel tedavi (pulmoner endarterektomi veya balon pulmoner anjiyoplasti) adaylığını değerlendirmede klinisyene yol gösterir.

Kronik PA tıkanmaları sonrasında damar yatağını sürdürmek için bronkial arter kollaterallerinin

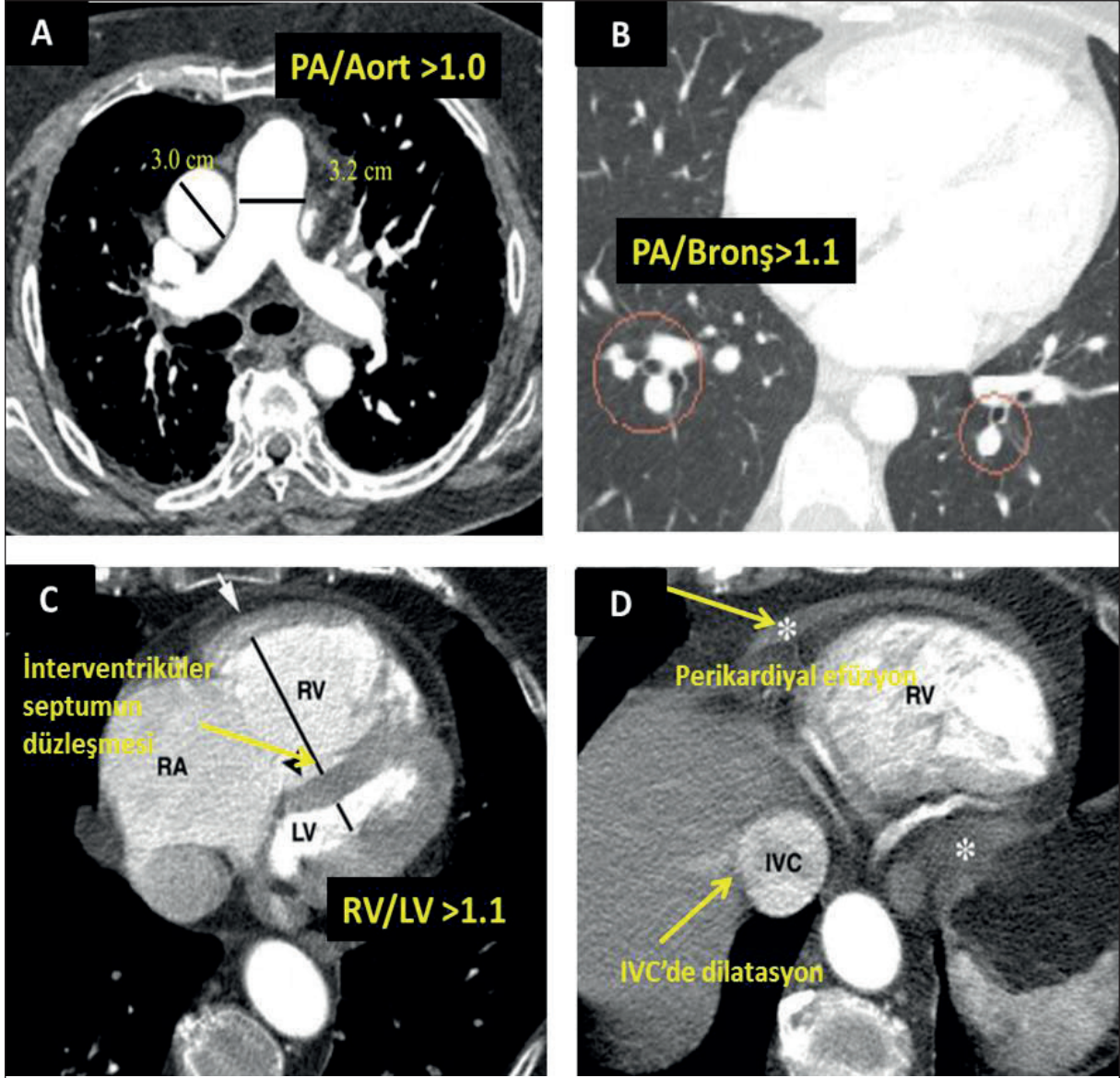


Şekil 10. Pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografik olasılığı ve ileri değerlendirme için öneriler.

gelişme olasılığı artar. Çapı $\geq 1,5$ mm olan bronşiyal arterler, KTEPH'li hastaların %47-77'sinde görülür. Bronşiyal arter genişlemeleri en sık alt akciğer zonlarında izlenir. Nitekim bronkial ve bronşiyal olmayan kollateraller, KTEPH'li hastaların %73'ünde mevcutken, idiyopatik PH hastalarında bu oran yalnızca %14'tür (18).

Primer pulmoner arter tümörü (örneğin; pulmoner arter sarkomu) veya metastazlar akut ya da kronik trombüsle karışabilir. Dolum defekti, kontrast tutan bir kitle olarak izlenebilir; genellikle santral yerleşimlidir ve damar duvarlarını aşarak mediastene doğru yayılabilir. Olgular serileri, tümör ile emboliyi ayırt etmede PET incelemesinin yararlı olabileceğini göstermiştir; her ne kadar pulmoner emboli de FDG tutulum gösterebilse de tutulum şiddeti genellikle çok daha düşüktür (18).

6.2. Kalbin değerlendirilmesi: Normal bireylerde sağ ventrikül, sol ventriküle göre daha küçük çapa sahip, ince duvarlı bir odacıktır. Pulmoner basınçlar arttıkça, sağ ventrikül atım hacmini ve kalp debisini sürdürmek için hipertrofi yapmaya başlar. PH ilerledikçe sağ ventrikül sonunda dilate olabilir ve yetmezliğe girebilir. Toraks BT'de RV'de görülen değişiklikler şunlardır (Şekil 11) (11,22,23). Sağ ventrikül hipertrofisi; sağ ventrikül midventriküler duvar kalınlığının > 6 mm, sağ ventrikül/sol ventrikül oranının > 1.1 olması RV/LV ratio is $> 1:1$. Interventrikülün düzleşmesi, Perikardial efüzyon (PH için spesifik olmasa da PH'da efüzyon varlığı kötü prognozla ilişkilidir), IVC'da dilatasyon ve triküspit yetersizliğine sekonder erken kontrast birikimi.



IVC: İnferior venakava, LV: Sol ventrikül, PA: Pulmoner arter, RV: Sağ ventrikül.

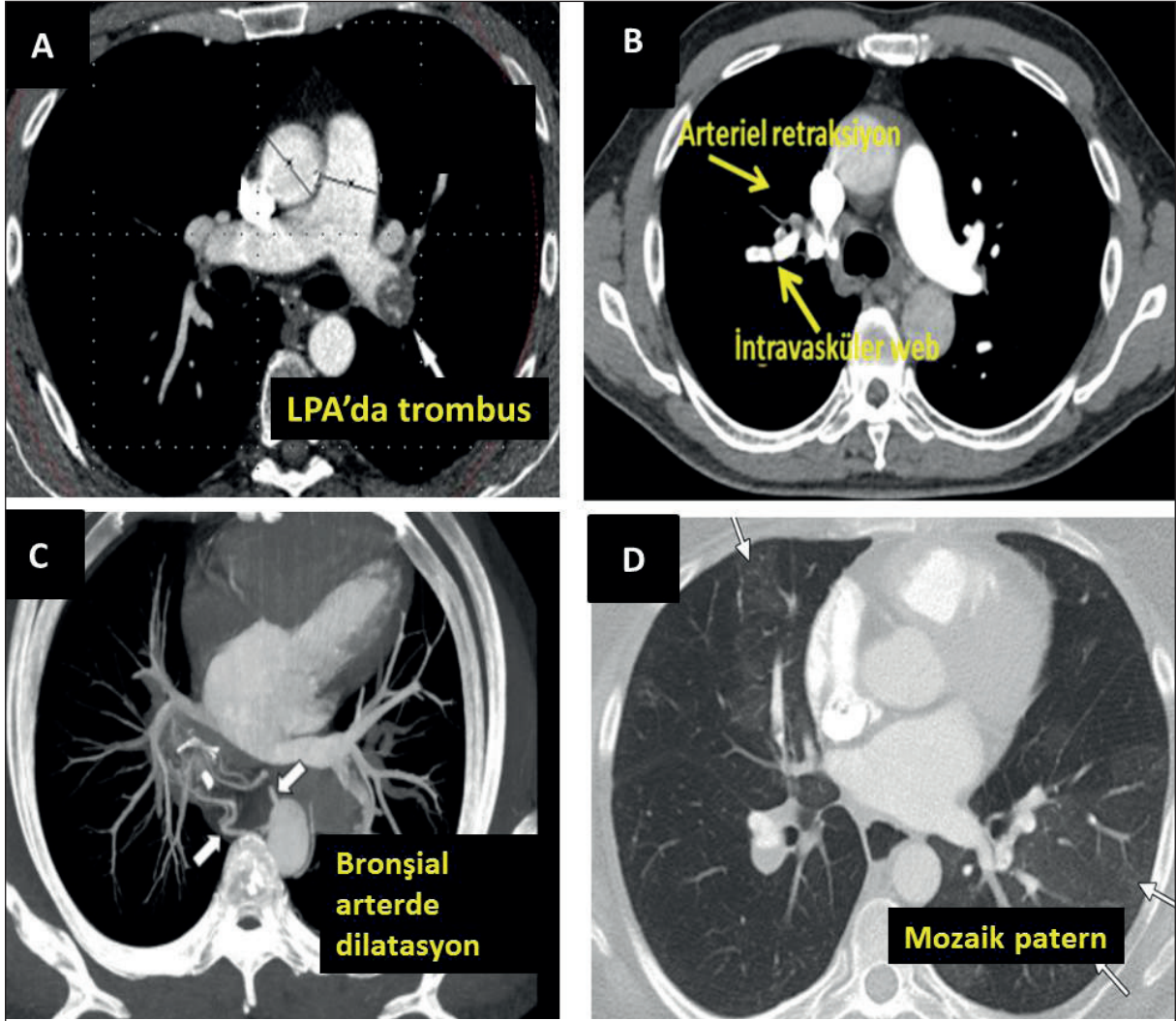
Şekil 11. Pulmoner hipertansiyonda kontrastlı toraks tomografide vasküler ve kardiyak bulgular.

6.3. Akciğer parankimi: BT, PH'li hastalarda akciğer parankimindeki anormallikleri ortaya koyabilir.

6.3.1. Mozaik perfüzyon: Hipo ve hiperatenüasyonun birbirini izlediği yamalı alanlar; KTEPH,

obstrüktif hava yolu hastalığı, PAH, kronik hipertansivite pnömonisi gibi PH ile ilişkili pek çok akciğer hastalığında görülebilir (Şekil 12).

Mediastinal pencerelerde KTEPH'e özgü damar bulguları mevcutsa, akciğer parankiminde de

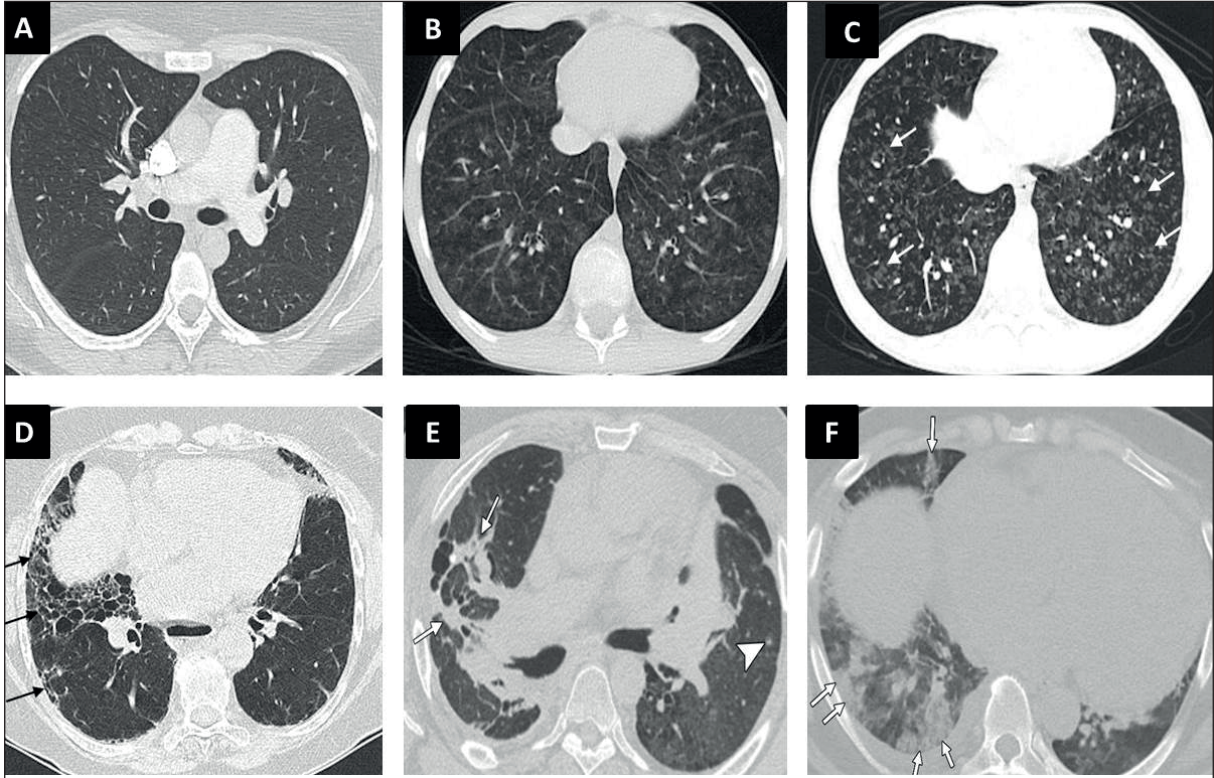


LPA: Sol pulmoner arter.

Şekil 12. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda vasküler ve parankimal bulgular.

tanıyla destekleyen belirli değişiklikler beklenir. Pulmoner damarların daralması, akciğer parankiminde mozaik benzeri bir paterne yol açar ve düşük atenuasyonlu alanlar hipoperfüze alanlarla koreledir. Damar çapı ile bronş çapı, genellikle akciğerler boyunca 1:1 çap oranında birlikte seyreder. Damar çapı bronş çapından küçükse o segmentte damarda darlık var denebilir (Şekil 12). Hiperdens alanlar, açık damarlar üzerinden artmış kan akışına bağlıdır. Bu değişimli atenuasyon

bölgeleri genellikle segmental veya subsegmental bir paterni izler. Tromboemboliye bağlı kronik enfarktler, periferik parankimal opasitelerde artışa neden olur (Şekil 13). Bu parankimal değişiklikler tek başına özgül KTEPH için özgün olmasa da vasküler bulguların parankimal bulgularla birlikte bulunması KTEPH'i güçlü biçimde destekler. Pulmoner arter hipertansiyonundaki mozaik patern KTEPH'deki paternin aksine perihiler ya da periferik dağılım gösterir. Hipersensitivite pnömo-



A: iPAH-Pulmoner arterde dilatasyon mevcut ancak akciğer parankiminde anormallik yok, B: PVOH-Diffüz bilateral santrilobüler buzlu cam opasiteleri ve interlobuler septal kalınlaşma, C: PKH-Multiple küçük santrilobüler nodüller ve buzlu cam opasiteleri, D: Kronik interstisyel pnömoni-İnterseptal kalınlaşma ve bal peteği görünümü E: Sarkoidoz-Diffüz soliter nodüller ve traksiyonel bronşiektaziler, F: KTEPH- Kama şeklinde subplevral opasiteler (pulmoner enfarkt).

İPAH: İdiyopatik pulmoner hipertansiyon, KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatoz, PVOH: Pulmoner venooklüziv hastalık.

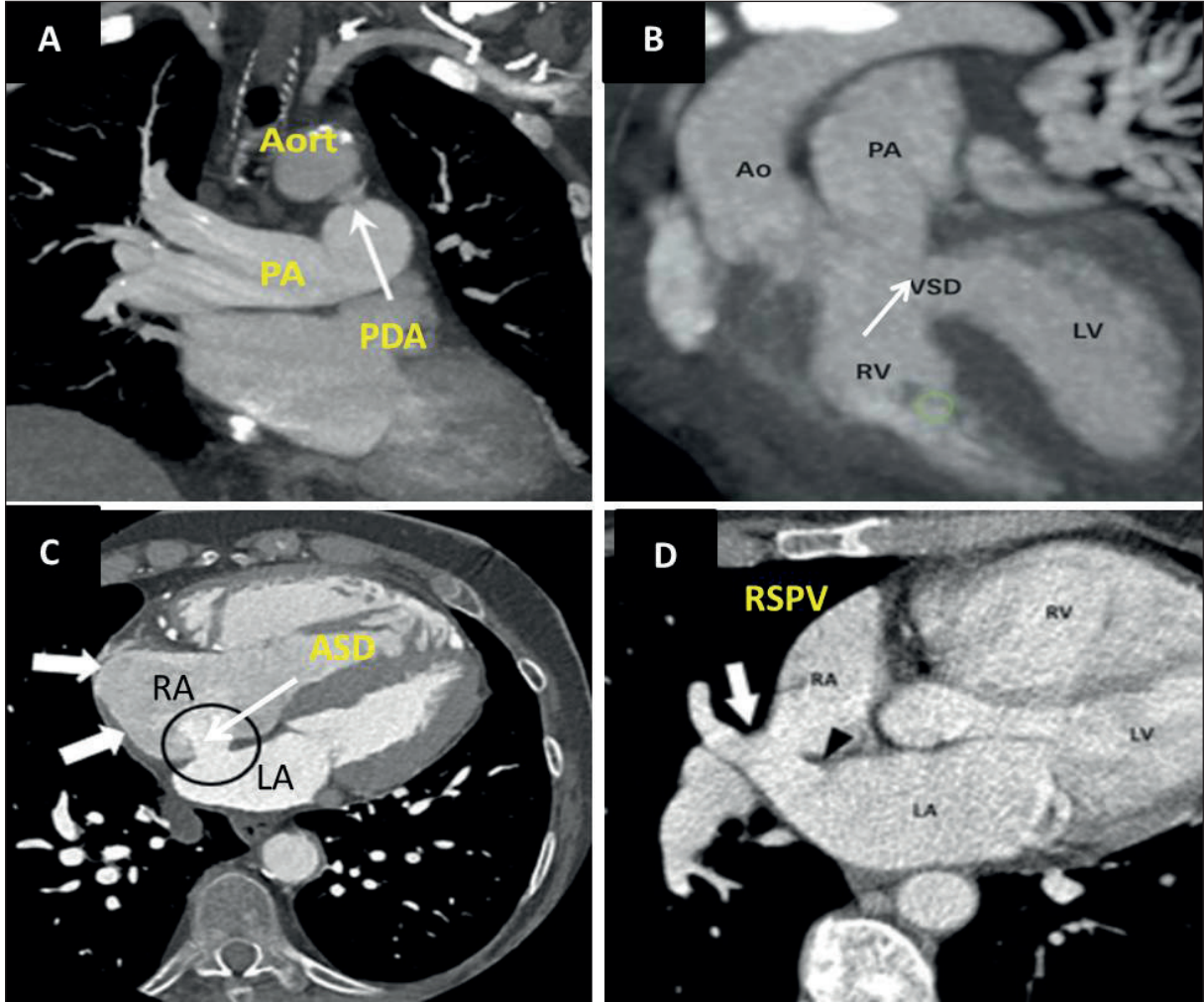
Şekil 13. Çeşitli etiolojideki pulmoner hipertansiyon hastalarının akciğer parankim bulguları.

nisinde ise çoğunlukla üst lobda bronkosentrik fibroz ve sınırları belirsiz sentrilobüler nodüllerin de eşlik ettiği değişken özellikte yaygın mozaik perfüzyon bulunur.

6.3.2. Santrilobüler saydamlıklar: İnce hava yollarının genişlemesi ve yıkımı sonucu oluşan santrilobüler saydamlıklar, KOAH ile uyumludur. KOAH veya amfizemi olan herhangi bir hastada PH görülebilse de en sık ağır obstrüktif hava yolu hastalığı olanlarda rastlanır.

6.3.3. Retikülasyon ve bal peteği görünümü:

Retikülasyon ve bal peteği görünümü interstisyel pnömoni ve kronik hipersensitivite pnömonisinde izlenir. İnterstisyel pnömonide bazaller daha baskın bir şekilde olmak üzere üst loblarda da tutulum olabilir (kraniyokaudal gradient bulunur) (Şekil 13). Kronik hipersensitivite pnömonisi olan hastalar, genellikle akciğer bazaller daha çok korunmuştur.

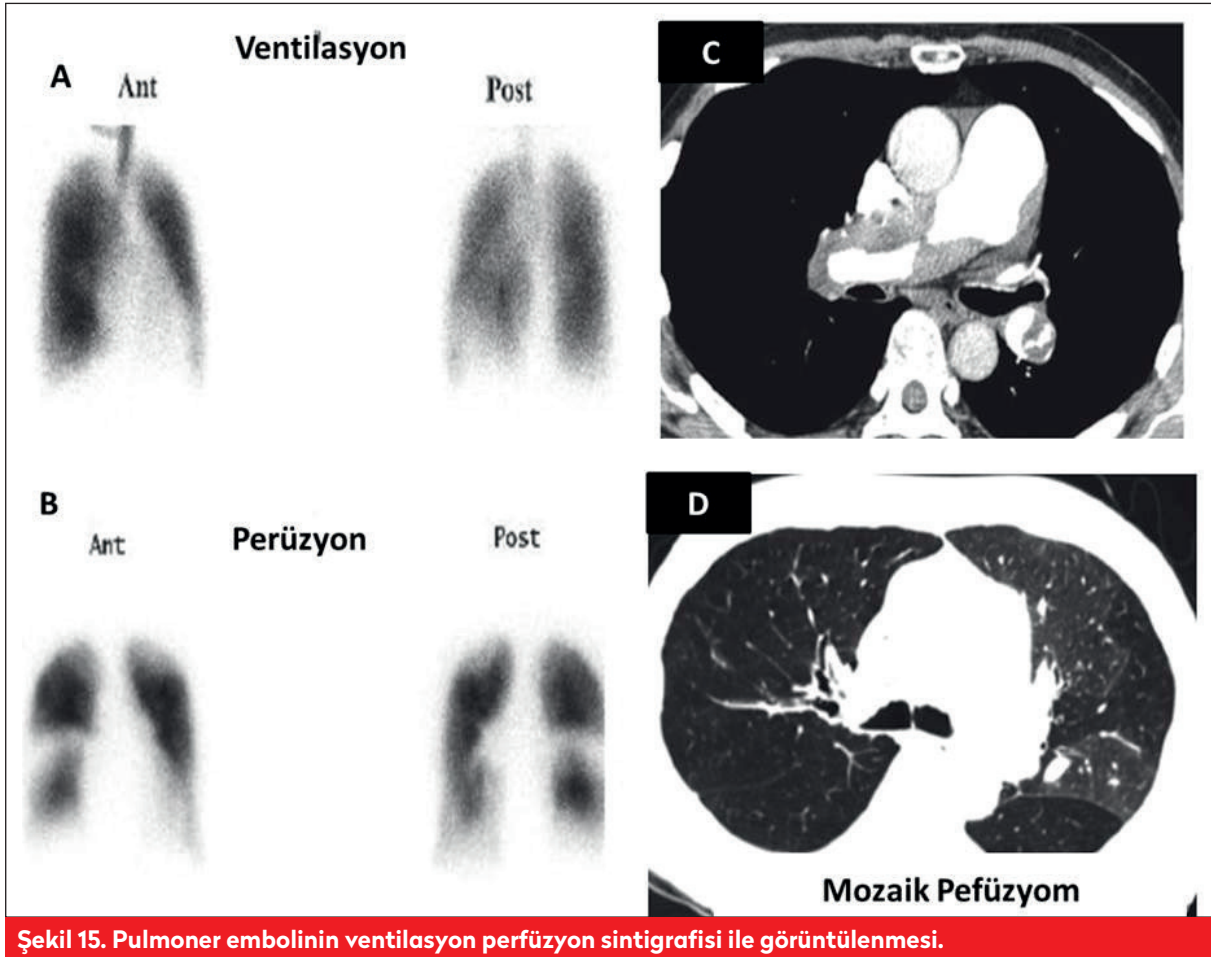


ASD: Atrial septal defekt, LA: Sol atrium, LV: Sol ventrikül, PDA: Patent duktus arteriozus, RA: Sağ atrium, RSPV: Sağ üst pulmoner ven, RV: Sağ ventrikül, VSD: Ventriküler septal defekt.

Şekil 14. Kontrastlı BT'de intrakardiyak şantların gösterilmesi.

6.3.4. Mediastinal ve hiler lenfadenopati: Mediastinal lenfadenopati sık görülen bir radyolojik bulgudur; duyarlılığı düşüktür, ancak farklı nedenlere bağlı PH hastalarında bulunabilir. KTEPH hastalarının %45'inde mediastinal lenfadenopati saptanmış ve bunun sağ kalp yetersizliği ile artan lenfatik akıma ikincil olabileceği düşünülmektedir. Sarkoidoz, PH ile sık ilişkilidir, ancak gerçek prevalans bilinmemektedir. Etiyoloji multifaktöriyel olabilir (vaskülopati ve kronik hipoksi),

fakat büyümüş lenf nodlarının damarları dıştan sıkıştırması, evre IV sarkoidozlu PH hastalarının %21'inde görülür. Lenfadenopati, PH'da sık değilken (idiyopatikte %20 oranında) ve pulmoner veno-oklüziv hastalık (PVOH)/pulmoner kapiller hemanjiomatozisde (PKH) daha sık oranda (%80) izlenir. Santrilobüler buzlu cam opasiteleri, septal çizgilenmeler (Şekil 13) ve lenf nodu büyümesinin birlikte bulunması, PVOH/PKH lehine düşündürücüdür (24,25).



Şekil 15. Pulmoner embolinin ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile görüntülenmesi.

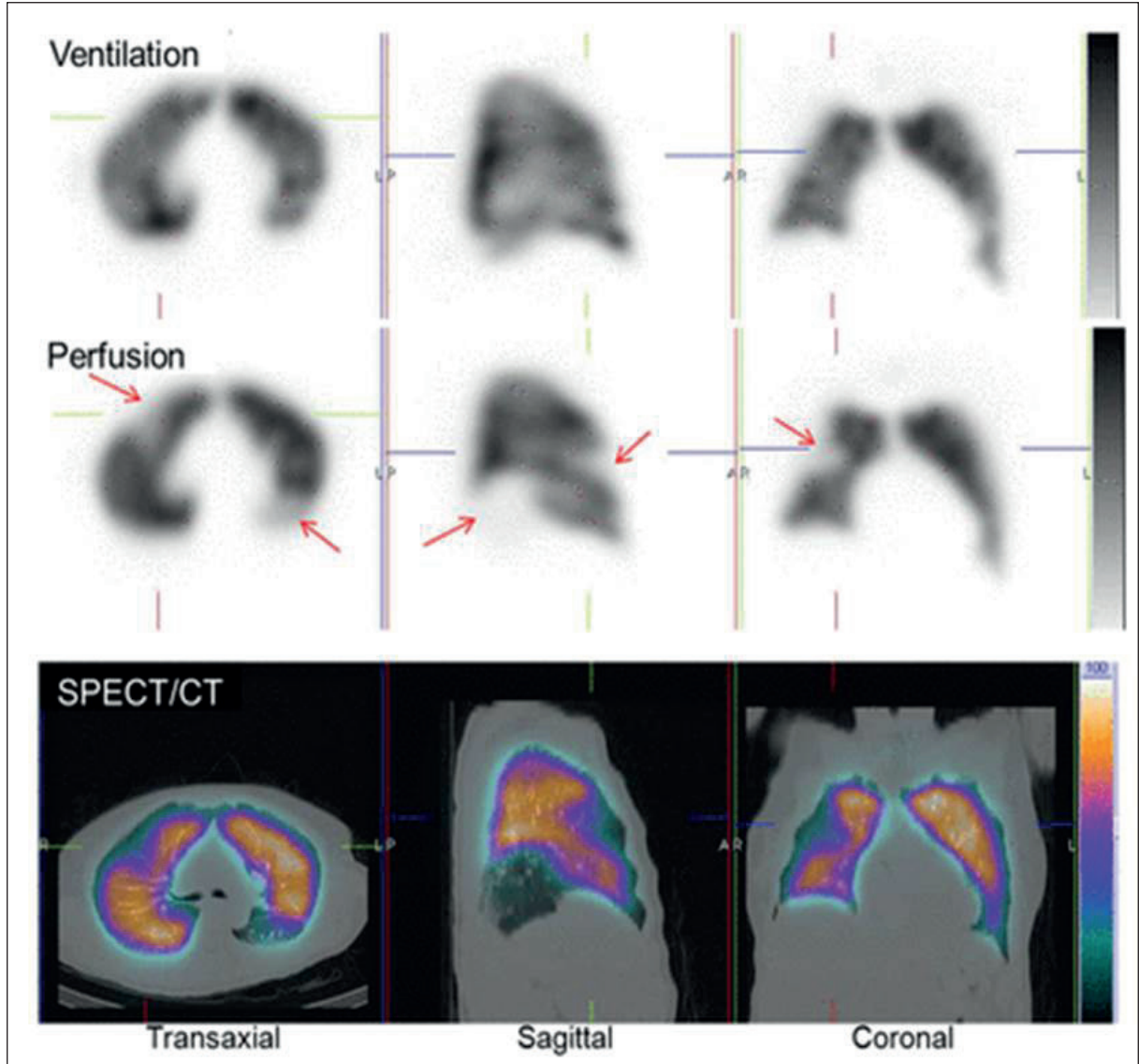
6.3.5. Sınırları net olmayan nodüller: Yamalı, sınırları net olmayan nodüller, idiyopatik PAH'ta %41'e kadar görülebilir. Bu nodüllerin dağılımı çoğunlukla santrilobülerdir. En olası mekanizma, küçük damarlardaki kolesterol granülomlarıdır. PVOH/PKH'da PAH'a santrilobüler nodüller gelişebilir (Şekil 13). PVOH/PKH'de santrilobüler nodüller, PAH'a göre belirgin biçimde daha sık görülür (%87 vs. %33). Ayrıca, özellikle subplevral yerleşimli, düzgün interlobüler septal kalınlaşma varlığı, PVOH/PKH'i PAH'tan ayırt etmeye yardımcı olabilir (24-26).

6.4. Kardiyak nedenli patolojiler: İntrakardiyak şantlar (atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriozus, pulmoner ven öz

dönüş anomali), pulmoner ven stenoza, tomografi ile değerlendirilebilen patolojilerdir (Şekil 14).

7. Ventilasyon Pefüzyon Sintigrafisi

Güncel kılavuzlar, KTEPH'i dışlamak için PH hastalarında ventilasyon/perfüzyon (V/Q) akciğer sintigrafisi yapılmasını önermektedir (1). Bu tek endikasyon dışında V/Q akciğer sintigrafisi, PH'nın nedenini ortaya koymada çok sınırlı katkı sağlar. KTEPH'in saptanması, akut pulmoner emboliyi tanıma yönüne yönelik yaklaşımlara benzer biçimde yapılır; değerlendirme akciğer grafisi ile V/Q sintigrafisinin birlikte kullanılmasına dayanır. Ventilasyonun korunduğu, perfüzyonun ise olmadığı akciğer segmentleri ya da subsegment-



Şekil 16. Pulmoner embolinin planar perfüzyon sintigrafisi ve SPECT ile görüntülenmesi.

lerinin (mismatch'ın) görülmesi pulmoner emboliyi düşündürür. PH'lı ve akciğer grafisi temiz olan hastalarda normal ya da normale yakın V/Q sintigrafisi, KTEPH'i pratikte dışlar (duyarlılık %90-100, özgüllük %94-100) (1,27,28). Uyumsuz perfüzyon defektleri varsa KTEPH olasılığı yüksektir ve uzman bir merkezde ileri değerlendirme gerekir (Şekil 15). PH'de net bir sonuca ulaşmak için V/Q

sintigrafisi yorumları kesin ve tartışmasız olmalıdır. Sintigrafi raporu olasılık temelli raporlama yerine "normal", nondiagnostik ve pulmoner emboli açısından anormal şeklinde olmalıdır. Planar akciğer sintigrafisine kıyasla SPECT perfüzyon sintigrafisi, pulmoner emboliyi saptamada daha yüksek duyarlılık sağlar. SPECT'in pulmoner emboliyi saptamadaki daha yüksek duyarlılığı, baş-



lıca subsegmental embolilerin yol açtığı küçük perfüzyon defektlerini gösterebilmesine bağlıdır (Şekil 16). Ayrıca, planar sintigrafiye kıyasla nondiagnostik sonuçlar daha seyrektr (29,30). KTEPH'te görülenlere benzer uyumsuz perfüzyon defektleri, V/Q SPECT incelemelerinde PAH hastalarının %10'unda ve PVOH/PKH'da %7.1 oranında saptanmıştır (27,28). PAH'lu hastaların çoğunda V/Q sintigrafisi normaldir ya da belirgin bir anormallik göstermez ve PVOH/PKH ile idiyo-patik PAH'ı ayırt etmede yardımcı olmaz. Anormal olduğunda ise PVOH/PKH hastalarında en sık görülen desen, mozaik perfüzyon defektleridir; bu defektler, dual enerjili BT akciğer perfüzyon görüntülerinde saptanan benzer perfüzyon özellikleri ile uyumludur (31).

Şunu not etmek gerekir: perfüzyon ajanı (örneğin; teknesyum-işaretli makroagregat insan albümin) diyaframın altında saptanırsa, bu durum sağdan-sola kardiyak şant varlığına işaret edebilir. İntrakardiyak şantlar PAH'ın önemli bir nedenidir. Kalp defektinde sağdan-sola akım bileşeni varsa, bazı Tc-99m makroagregat insan albümin partikülleri akciğeri bypass ederek karaciğer, böbrekler, beyin gibi diğer organlarda tutulur (31).

8. Kardiyak Manyetik Resonans

KM, atriyal ve ventriküler boyutu, morfolojiyi ve fonksiyonu doğru ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirir. Ayrıca, MR ile pulmoner arter, aorta ve vena kava akımı ölçülerek kardiyak atım hacmi, intrakardiyak şant ve retrograd akım hesaplanabilir. Kontrast MR anjiyografi ve pulmoner perfüzyon görüntülemeyi, geç gadolinyum tutulumu ile birleştirmek, kalp ve pulmoner vasküleritenin kapsamlı bir değerlendirmesini sunar. Başlıca kısıt, pulmoner arter basıncını güvenilir biçimde tahmin edemez. Yöntemin maliyeti ve erişilebilirliği, PH'nun erken tanısında rutin kullanımını kısıtlasa da PH'nin erken bulgularını saptamada ve konjenital kalp hastalığını tanımda duyarlıdır (1,32).

SONUÇ

Çok farklı etiyolojiler ve karmaşık hastalıklar PH'ya neden olabilir; bu da farklı yönetim stratejileri gerektirir. PH tanısı, ekokardiyografide yüksek şüphe olan hastalarda yapılan sağ kalp kateterizasyonu ile konur; ancak bu duruma tanı koyabilmenin ilk adım güçlü klinik şüphedir. Görüntülerin, göğüs hastalıkları uzmanları ile radyologların ve kardiyologların birlikte dikkatli değerlendirmesi hem PH varlığının hem de altta yatan nedenlerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Akciğer parankiminin BT ile görüntülenmesi, farklı PH gruplarıyla ilişkili özgül bulguları gösterebilir. Radyolojik görüntüleme PH'da kesin olarak tanı koydurmaz; ancak burada tartışılan işaretlerin kullanılması, yeni tanı alan bir PH hastasını değerlendirirken çok değerli bilgiler sağlar. Bu farkındalığın artması, daha erken saptama ve tedaviye olanak tanıyarak hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmeye katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023 Jan 6;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022. PMID: 36028254.
2. Humbert M, Galiè N, Rubin LJ, Simonneau G, McLaughlin VV. The Seventh World Symposium on Pulmonary Hypertension: our journey to Barcelona. Eur Respir J. 2024 Oct 31;64(4):2401222. doi: 10.1183/13993003.01222-2024. PMID: 39209470; PMCID: PMC11525342.
3. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 2016; 4: 306-22. doi: 10.1016/S2213-600(15)00543-3.
4. Wijeratne DT, Lajkosz K, Brogly SB, et al. Increasing incidence and prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 pulmonary hypertension: a population-based cohort study in Ontario, Canada. Circ Cardiovasc Qual Outco-

- mes. (2018) 11:e003973. doi: 10.1161/ CIRCOUTCOMES.117.003973
5. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant.* (2017)
6. Guignabert C, Aman J, Bonnet S, Dorfmueller P, Ol-schewski AJ, Pullamsetti S, Rabinovitch M, Schermuly RT, Humbert M, Stenmark KR. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: current insights and future directions. *Eur Respir J.* 2024 Oct 31;64(4):2401095. doi: 10.1183/13993003.01095-2024. PMID: 39209474; PMCID: PMC11533988.
7. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.
8. Boyars M. Chest roentgenography for pulmonary evaluation. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, 3rd ed. Boston: Butterworths.
9. Kovacs G, Avian A, Foris V, et al. Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016;11:e0168706.
10. Mirsadraee M, Nazemi S, Hamedanchi A, Naghibi S. Simple screening of pulmonary artery hypertension using standard chest x ray: an old technique, new landmark. *Tanaffos.* 2013;12(3):17-22.
11. Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, Sulica R, Moore JA, Singh A et al. Imaging of Pulmonary Hypertension: Pictorial Essay. *Chest.* 2019 Aug;156(2):211-227. doi:10.1016/j.chest.2019.04.003. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30981724.
12. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233-70.
14. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301-1310.
15. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-52.
16. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* 2021;57:2004455.
17. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. Chest.* 1998;113(5):1250-1256.
18. Grosse C, Grosse A. CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension: A current review. *Radiographics.* 2010;30(7):1753-1777.
19. Pena E, Dennie C, Veinot J, Muniz SH. Pulmonary hypertension: how the radiologist can help. *Radiographics.* 2012;32(1):9-32.
20. Siegel Y, Mirpuri T. Pulmonary hypertension detection using dynamic and static measurable parameters on CT angiography. *J Comput Assist Tomogr.* 2014;38(4):586-590.
21. Revel MP, Faivre JB, Remy-Jardin M, Delannoy-Deken V, Duhamel A, Remy J. Pulmonary hypertension: ECG-gated 64- section CT angiog-



- raphic evaluation of new functional parameters as diagnostic criteria. *Radiology*. 2009;250:558-66.
22. Chan AL, Juarez MM, Shelton DK, et al. Novel computed tomographic chest metrics to detect pulmonary hypertension. *BMC Med Imaging* 2011; 11: 7.
 23. Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: Characteristics, prognosis, and role of drainage. *Chest*. 2013; 144: 1530-8.
 24. Moua T, Levin DL, Carmona EM, Ryu JH. Frequency of mediastinal lymphadenopathy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013;143:344-8.
 25. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 65-70.
 26. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2015; 70: 382-7.
 27. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33:459-463.
 28. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-684.
 29. Soler X, Hoh CK, Test VJ, Kerr KM, Marsh JJ, Morris TA. Single photon emission computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respirology* 2011;16(1):131-137.
 30. Soler X, Kerr KM, Marsh JJ, et al. Pilot study comparing SPECT perfusion scintigraphy with CT pulmonary RG • Volume 39 Number 1 Moradi et al 185 angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respirology* 2012;17(1):180-184.
 31. Moradi F, Morris TA, Hoh CK. Perfusion Scintigraphy in Diagnosis and Management of Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiographics*. 2019 Jan-Feb;39(1):169-185. doi: 10.1148/rg.2019180074. PMID: 30620694.
 32. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22: 236-245.



Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KANSU

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul



Prof. Dr. Muhammed Emin AKKOYUNLU

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Uyku Hastalıklarında Yapay Zeka

ÖZET

Yapay zeka; bilgisayar sistemlerinin, konuşma tanıma, karar verme ve kalıpların ve nesnelerin görsel olarak tanınması gibi geleneksel olarak insan zekası gerektirdiği düşünülen görevleri yerine getirme yeteneğini ifade eder. Uyku izlemi ve uykudaki fizyolojik sinyallerin ölçülmesi hem laboratuvar hem de ayaktan ortamlarda yapay zekadan en üst düzeyde faydalanılarak ve binlerce verinin entegre şekilde değerlendirmesine olanak sağlayacak şekilde gelişmeye en müsait tıp alanlarından biridir. Uyku hastalıklarının yaygınlığı ve uyku bozukluklarında ki veri yoğunluğu uyku tıbbında yapay zeka



kullanımının hızlıca entegre olmasını sağlamıştır. Ayrıca, ölçümler için laboratuvar yetersizliği ve uyku verilerinin laboratuvar şartlarında gerçek yaşam verisinden farklı olması giyilebilir teknolojilerinde uyku tıbbında çok daha yoğun kullanımını sağlamaktadır. Gerek giyilebilir teknolojilerin tam zamanlı ürettiği devasa veri yığını gerekse polisomnografik yoğun veriler, yapay zeka kullanımı ile hastalıklarda yeni tanımlamalara, yeni tanı metodolojilerine ve yeni tedavi algoritmalarına ufuk açacağı aşikardır.

GİRİŞ

Dünya genelinde yaklaşık bir milyar insan, obstrüktif uyku apnesiyle (OSA) karşı karşıyadır. Bu popülasyonun 435 milyonu, 30-69 yaş aralığında saatte 15 veya daha fazla AHI ile orta-ağır derecede uyku apnesi riski taşımaktadır (1). Uyku apnesi hastalarının yaklaşık %82'si teşhis edilmemiştir (2). Bu teşhis açığı özellikle yalnız yaşayanlarda bulguların farkında olmama ve laboratuvara ulaşım yetersizliğinin bir kombinasyonudur. Ayrıca, rehberlerin OSA tanımı ve tedavi yöntemleri mevcut hasta yönetimini ne kadarını sağlıklı ve doğru bir şekilde yönetiyor sorusu her bilimsel platformda ve yeni çalışmada tartışma konusudur. Bu bağlamda tanı OSA hakkında kabullerimiz kısmen veri yoğunluğu ve aynı zamanda daha büyük boyutlu veri ihtiyacı ve bunların işlenmesi ile apayrı bir zemine oturacaktır.

Bunun yanında tanı almış tedavi kullanan hastaların CPAP uyumunun 20 yıllık eğilimlerine bakan bir çalışma, uyumsuzluk oranının yaklaşık %34 olduğunu tespit etti (3). YZ'nin gelecekteki uygulamalarının PSG skorlamasının ötesine geçmesi beklenmektedir. YZ kapsamlı PSG analizini klinik veriler, genomik veriler, davranışsal veriler, diğer veri formları ile kombine ederek hastalığın teşhisini ve sınıflandırmasını iyileştirmek, alt ve endofenotiplerini belirlemek, komplikasyonları önlemek ve uyku bozukluğu olan hastaların tedavisini iyileştirmekte kullanılabilecektir.

YZ, insan zekasına özgü algılama, öğrenme, akıl yürütme, sorun çözme ve karar verme gibi yüksek bilişsel fonksiyonları sergileyen yapay bir işletim sistemidir. Makine öğrenimi ve özellikle derin öğrenme gibi alt dalları, ancak büyük veri setlerinde öğrenme, bilgi işleme, örüntüleri çözme, farklılıkları belirleme gibi fonksiyonlara sahiptir. Bu bağlamda derin öğrenme uyku bozukluklarının tanı, tedavi ve takibinde çığır açan potansiyeller sunmaktadır (4). Yapay zeka uygulamaları ve giyilebilir teknolojiler, uyku hastalıklarının erken teşhis ve tedavisinde büyük bir değişim dalgası yaratmıştır. Önümüzdeki yıllarda bu teknolojilerin daha geniş hasta popülasyonuna ulaşması ve klinik doğruluğunun artırılması beklenmektedir. Göğüs hastalıkları uzmanları da dahil olmak üzere klinisyenler, bu yeni araçları kullanarak hastalarına daha hızlı ve etkili çözümler sunma potansiyeline sahiptir. Uyku tıbbı, son yıllarda YZ uygulamaları ve yeni geliştirilen teknolojilerin etkisiyle büyük bir dönüşüm geçirmektedir.

AASM görüşü PSG sırasında elde edilen elektrofizyolojik verilerin YZ ile analiz edilmeye çok uygun olduğu yönündedir (5). Uyku bozuklukları merkezlerinde ilk uygulama, uykunun ve ilişkili olayların PSG sırasında destekli (veya gelişmiş) skorlanmasıdır. YZ uygulamalarının, uyku laboratuvarı verimliliğini artırması ve daha fazla klinik içgörü sağlaması beklenmektedir. YZ entegrasyonunun amacı, uyku verilerinin uzmanlarca değerlendirilmesinin yerini almak değil, onu geliştirmek ve desteklemek olmalıdır. Geniş Kapsamlı Kullanım Alanları: YZ'nin kullanımını, uyku laboratuvarının ötesine taşıyabilir. Uyku bozukluklarına dair anlayışı derinleştirebilir. Hasta merkezli uyku bakımını iyileştirebilir. Günlük klinik operasyonları destekleyebilir ve kolaylaştırabilir. Hastalık alt tiplerini ve fenotiplerini iyileştirerek, bireysel hasta özelliklerine göre uygun tedavi seçimini sağlayabilir. Narkolepsi gibi hastalıkların teşhisine yardımcı olabilir (6). Pozitif havayolu basıncı (PAP) cihazlarından gelen verilerle uyum ve maske uyumu so-



runlarını belirleyip gerçek zamanlı müdahaleleri tetikleyebilir.

Yapay zeka; makinelerin insan görevlerini tamamlamasını sağlayan geniş bir bilim dalıdır. Temel fonksiyonları arasında öğrenme, eğitim, planlama ve hareket etme yer alır.

Makine Öğrenimi

Açık talimatlar olmaksızın veriden öğrenen ve görünmeyen verilere genelleştirme yapabilen istatistiksel algoritmalarıdır.

Denetimli Öğrenme

Algoritmayı hem etiketli girdiler hem de istenen çıktılarla eğitmek için veri bilimcisi gerektirir; ikili sınıflandırma, çok sınıflı sınıflandırma ve regresyon modellemesi gibi alanlarda kullanılır.

Denetimsiz Öğrenme

Etiketlenmiş ve istenen sonuç verileriyle eğitime ihtiyaç duymaz; daha karmaşık işlemler ve görevler (görüntü tanıma, doğal dil üretimi) için çok katmanlı sinir ağları ile çalışır.

Yapay Sinir Ağları

İnsan beyninin bilgi işleme tekniğinden esinlenerek geliştirilmiş, nöron hücrelerinin ve aralarındaki sinaptik bağın matematiksel modellemesidir.

Derin Öğrenme

Bir veya daha fazla gizli katmana sahip yapay sinir ağı içeren makine öğrenimi algoritmalarıdır ve otomasyon ile yüksek düzey analitik görevlerde kullanılır.

Yapay zeka, uyku bozukluklarında tanı ve veri analizinden tedaviye yanıt takibine kadar birçok alanda kritik roller üstlenmektedir (7).

Uyku evrelemesi; YZ'nin, teknisyenlerin inter-rater (skorlayıcılar arası) güvenilirliği ile karşılaştırılabilir doğrulukta otomatik PSG uyku evrelemesinde

kullanılması. Otomatik Uyku Evrelemesi, PSG sistemleri ve yazılımları uyku sinyallerini değerlendirerek OSA tanısını destekler. Bazı yeni YZ uygulamaları tanısız AHI için > %93 ve uyku evrelemesi için > %86 genel uyum düzeyleri göstermiştir (8). Okuyucular arasındaki uyumun 0,68-0,76 olduğu manuel uyku evrelemesine karşı, YZ destekli sistemler uzman düzeyinde puanlama yeteneği göstermiştir (9).

Ayrıca, obstrüktif uyku apnesi (OSA) tanısında mevcut tanı yöntemlerinin ötesinde farklı örüntüler üzerinden de tanıya ulaşabilecek metodolojiler geliştirmektedir. Derin öğrenme algoritmaları, 10.000 klinik ve 5804 araştırma PSG'den elde edilen verilerle eğitilerek uyku evrelerini, uyku apnesi olaylarını ve uzuv hareketlerini tahmin edebilir (10). Ayrıca, teta dalga aktivitesi ve pupil genişlemesine dayalı sinir ağı yöntemleri kullanılarak OSA ve narkolepsi tespiti için %91,4'e varan doğru tahmin oranları elde edilmiştir (11). Solunum olayları ve hareketlerinin skorlanması, apne ve hipopnelerin otomatik skorlanmasında ve uzuv hareket endeksinin skorlanmasında YZ kullanımı daha başarılı sonuçlar vermeye başlamıştır.

Giyilebilir sensör analizi; tüketici uyku teknolojilerinden (akıllı saatler gibi) toplanan verilerin (kalp atış hızı, hareket vb.) analiz edilerek uyku-uyanıklık ayrımının ve uyku evresi tahmininin yapılması, hastalıkların geliştirilmiş tanısı ve alt tiplendirilmesinde de kullanımı artacaktır (12). Aşırı gündüz uykululuğu, uyku bozukluklarına bağlı solunum hastalıklarının alt tiplerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın öngörülmesi, REM uykusu davranış bozukluğu değerlendirilmesinde ve nörodejeneratif hastalıkların öncü klinik durumlarının tespitinde, hasta tarafından kullanılan giyilebilir cihazlar ve PAP cihazlarından elde edilen verilerin analizinde, geri bildirim sayesinde klinik verimlilik ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımıyla PAP uyumunun takibinde, toplum sağlığı anlamında katkılarıyla kullanımı alanları genişleyecektir (13).



Giyilebilir ve Yakınlaştırılabilir Cihazlar (Tüketici Teknolojileri)

Akıllı saatler, bileklikler, kafa bandı sensörleri ve yapay zeka destekli akıllı yataklar gibi FDA/CE onaylı cihazlar, ucuz ve kolay ulaşılabilir olup, hastanın doğal yaşamı sırasında objektif ve gerçek zamanlı uyku verileri sağlar. Aktigrafi gibi bu cihazlar, uyku/uyanıklık düzenlerini ve sirkadiyen ritim bozukluklarını değerlendirmede klinik kullanım için bir seçenek olarak kabul edilmektedir (4).

YZ'nin gelecekteki uygulamaları PSG skorlamasını daha ileriye taşıması beklenmektedir. Şu anki PSG'nin bireyin sağlığına dair sağladığı öngörü sınırlıdır; saatlerce süren fizyolojik sinyaller, klinik sonuçlarla her zaman ilişkilendirilemeyen özet metrik-indekslere indirgenir. Gelecekte YZ, daha derinlemesine, kapsamlı PSG analizini klinik veriler, genomik veriler, davranışsal veriler, diğer veri formları ile birleştirecektir. Bu kombinasyon ile hastalığın teşhisini ve sınıflandırmasını iyileştirmek, alt ve endofenotiplerini belirlemek, komplikasyonları önlemek ve uyku bozukluğu olan hastaların tedavisini iyileştirmek için hassas müdahaleler geliştirmekte kullanacaktır. Klinisyene sunacağı katkılarda gelecek perspektifinde bakıldığında; narkolepsi tanısı, kardiyovasküler risk tahmini, tedavi seçimi ve hastaya özgü tedavi seçimlerine rehberlik, nörodejeneratif hastalık tahmininde kullanılabilecektir (6). Hasta kaynaklı verileri kullanıp gerçek zamanlı müdahaleler yapmaya fırsat oluşturabilecek; PAP cihazları verileriyle birlikte mobil cihazları kullanarak cihaz ve maske uyumundaki zorlukları anında tespit edebilir, hastaları tedavi uyumunu optimize etmeleri için destekleyen, yönlendiren çözümler sunabilir, PAP kullanıcılarının kalp hastalığı gibi eşlik eden kronik rahatsızlıkları olduğu için, sürekli toplanan solunum sinyalindeki değişimlerin YZ ile değerlendirilmesi, yaklaşan kalp yetmezliği veya diğer hastalık durumu alevlenmelerini ortaya çıkarabilir. Bu durum, klinik kötüleşmeyi önlemek için sağlayıcı tarafından başlatılan bir müdahaleyi tetikleyebilir.

SONUÇ

YZ uyku hastalıklarında kullanımında oluşturacağı avantajları olarak PSG verilerinin daha hızlı okunması ve gözle görülemeyen yeni bulguların saptanması, gelişmiş analitik yeteneklerle saptanmayan ilişkilerin ortaya çıkarılması, toplumsal farkındalık ve tedavi süreçlerine katılımında artış, giyilebilir cihazlardan toplanan büyük veri yığınları ile daha kapsamlı analiz imkanı sayılabilir (13). Bunun yanında dezavantajlar ve zorluklar kısmın da veri güvenliği ve artan veri yığınının analiz zorluğu, birçok verinin klinik karşılığının henüz net olmaması ve veri kümelerinin kalitesi, tüketici ürünlerinde tescilli veri şeffaflığı ve teknoloji bloklanması gibi sorunlar, akredite veri sınırlılığı etik sorunlar, yeni teknolojilerle entegrasyon söylenebilir (13).

YZ'nin uyku tıbbına entegrasyonu, yüksek kaliteli, hasta merkezli bakımı desteklemek için lojistik, güvenlik, etik ve hukuki düzenlemeler dikkatle değerlendirilerek yapılmalıdır. Tanı tedavi sürecinde sorumlunun klinisyende olduğu bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: A literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7:687–698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
2. Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, et al. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med.* 2009;10:753–8. doi: 10.1016/j.sleep.2008.08.007.
3. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: A flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45:43. doi: 10.1186/s40463-016-0156-0.
4. Verma RK, Dhillon G, Grewal H, et al. Artificial intelligence in sleep medicine: Present and future. *World J Clin Cases* 2023; 11: 8106–10.



5. Goldstein CA, Berry RB, Kent DT, et al. Artificial intelligence in sleep medicine: An American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med* 2020; 16: 605-7.
6. Nygate Y, Rusk S, Fernandez C, Winzork Z, Wickwire E, Mignot E, Watson NF. 0574 Artificial Intelligence to Aid in Diagnosis of Type I Narcolepsy. *Sleep* 2023; 46: A252.
7. Goldstein CA, Berry RB, Kent DT, et al. Artificial intelligence in sleep medicine: background and implications for clinicians. *J Clin Sleep Med* 2020; 16: 609-18.
8. Fiorillo L, Puiatti A, Papandrea M, et al. Automated sleep scoring: A review of the latest approaches. *Sleep Med Rev* 2019; 48: 101204.
9. Patanaik A, Ong JL, Gooley JJ, Ancoli-Israel S, Chee MWL. An end-to-end framework for real-time automatic sleep stage classification. *Sleep* 2018; 41: zsy041.
10. Siddharth Biswal, Haoqi Sun, Balaji Goparaju, M Brandon Westover, Jimeng Sun, Matt T Bianchi, Expert-level sleep scoring with deep neural networks, *Journal of the American Medical Informatics Association*, Volume 25, Issue 12, December 2018, Pages 1643-50.
11. D. Liu, Z. Pang and S. R. Lloyd, "A Neural Network Method for Detection of Obstructive Sleep Apnea and Narcolepsy Based on Pupil Size and EEG," in *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 19, no. 2, pp. 308-318, Feb. 2008.
12. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2018; 14: 1231-7.
13. Bandyopadhyay A, Oks M, Sun H, et al. Strengths, weaknesses, opportunities, and threats of using AI-enabled technology in sleep medicine: A commentary. *J Clin Sleep Med* 2024; 20: 1183-91.



Prof. Dr. Gülistan KARADENİZ

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

KOAH Tedavisinde Dual Fosfodiesteraz İnhibitörü ve Biyolojik Ajanlar

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); persistan sıklıkla progressif hava akımı kısıtlılığının neden olduğu, hava yolları ve alveollerdeki anormallikler sonucu kronik solunumsal semptomlar ve/veya alevlenmeler ile karakterize heterojen bir akciğer hastalığıdır. KOAH'ta tedavinin temelini uzun etkili bronkodilatörler oluşturmaktadır. Uzun etkili bronkodilatörlerin KOAH hastalarında semptomlar, yaşam kalitesi, solunum fonksiyonları ve alevlenmelerde etkili olduğu gösterilmiştir. Hatta son yıllarda randomize kontrollü çalışmalar üçlü bronkodilatör (LABA/LAMA/IKS) tedavilerin dual bronkodilatör (LABA/LAMA) tedavilere karşı mortalite üzerinde de faydalı etkileri olduğunu desteklemektedir. Sigara bırakma, aşılama ve pulmoner rehabilitasyon semptom ve alevlenme kontrolünde önemli diğer tedavilerdir. Tüm bu tedavilere rağmen hastaların çoğunda semptomlar ve/veya alevlenmeler devam edebilmektedir. Bu nedenle yeni tedavilere ihtiyaç vardır. Son dekatta faz 2 ve faz 3 çalışmalar ile en umut vadeden ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı için küresel girişim (GOLD) Raporunda önerilen yeni tedaviler; dual fosfodiesteraz inhibitörü (Ensifentrin) ve biyolojik ajanlar olmuştur.



1. FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Nonselektif fosfodiesteraz (PDE) inhibitörü Teofilin uzun yıllar KOAH tedavisinde kullanıldı. Ancak dispne ve akciğer fonksiyonları üzerindeki etkisinin hafif olup terapötik aralığının dar olması, birçok ilaç ile etkileşebilmesi ve başta kardiyak olmak üzere sistemik yan etkilerinin yüksek olması kullanımını sınırlamaktaydı. Ayrıca, randomize plasebo kontrollü çalışmalarda Teofilin'in alevlenmeleri azaltmada anlamlı bir faydası gösterilemedi. Bu nedenlerden dolayı GOLD Raporunda artık Teofilin hem stabil KOAH tedavisinde hem de KOAH alevlenme tedavisinde rutin kullanımda önerilmemektedir.

PDE 4 inhibitörü Roflumilast; randomize plasebo kontrollü çalışmaların dahil edildiği sistematik bir derlemede, akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesini iyileştirmiş ve alevlenmeleri azaltmıştır. Bu nedenle Roflumilast uzun etkili bronkodilatör tedavilere rağmen alevlenme öyküsü olan $FEV_1 < \%50$ kronik bronşit hastalarında, GOLD KOAH Takip Tedavi Algoritmasında yer almaktadır. Oral kullanılan Roflumilast'ın Teofilin gibi terapötik aralığı dar olup başta gastrointestinal yan etkiler olmak üzere bazen tolere edilmesi zor olabilmektedir. Roflumilast şu an ülkemizde bulunmamaktadır.

PDE 3 ve 4 dual inhibitörü Ensifentrin; PDE 3'ü inhibe ederek cGMP seviyesini modüle ederek düz kas relaksasyon ile bronkodilatasyona ve PDE 4'ü inhibe ederek de intrasellüler cAMP arttırarak anti-inflamatuvar etkilere sahiptir. Ayrıca, PDE 4 inhibisyonu ile bronş epitel hücrelerinde Kistik Fibrozis Transmembran Regülasyonu (CFTR)'nu arttırarak siliyer fonksiyonu ve mukosiliyer klirensi arttırıcı etkisi bulunmaktadır. Nebülize 3 mg, 12 saat ara ile (2x1) kullanılmaktadır. Ensifentrin'nin randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli Faz 3 çalışmalarında (ENHANCE 1 ve 2); primer sonlanımı olan ortalama FEV_1 'deki değişimde her iki çalışmada da anlamlı artış saptanmıştır. Sekonder sonlanımlarından; peak FEV_1 ,

trough FEV_1 ve Transisyonel Dispne İndeksi (TDİ) yine her iki çalışmada da anlamlı düzelmiştir. Sekonder sonlanımlardan; solunumsal semptomlar, SGRQ-yaşam kalitesi ve kurtarıcı ilaç kullanımı ENHANCE-1'de anlamlı iken ENHANCE-2'de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durumu yazarlar: ENHANCE-2'de plasebo grubundaki ağır KOAH hastalarının çoğunun çalışmadan çekilmelerine bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Her iki çalışmada 24 haftalık takipte orta-ağır alevlenme oranı daha az ve ilk alevlenmeye kadar geçen süre daha uzundur. ENHANCE-1'de 48 haftalık takip edilen sub-grupta alevlenme oranı daha az saptanmıştır, ancak $p=0.052$ ile sınırda kalmıştır, ilk alevlenmeye kadar geçen süre ise yine anlamlı uzundur. Advers olaylar plasebo ile benzer saptanmıştır. Bu çalışmaların kısıtlılığı LABA/LAMA ve LABA/LAMA/IKS alan hastaların dahil edilmemiş olması olup, bu nedenle GOLD 2025'de KOAH tedavi algoritmasına Ensifentrin'in yerleştirilmesinde zorluk yaşandığı belirtilmektedir. Takip Tedavi Algoritmasında dispne ön planda olan semptomatik hastalarda ek tedavi önerisi olarak Ensifentrin eklenmiştir (Tablo 1). Güncel literatür ve çalışmaların desteği ile önümüzdeki dönemde alevlenmeleri olan hastalarda da önerilebilir.

2. BİYOLOJİK AJANLAR

KOAH'ta başlıca hava yolu inflamasyonu; nötrofilik inflamasyon (T1 ve T17 aktivasyonu ile) ve inflamazom (bakteriyel kolonizasyon ve disbiyoz)'dur. Ancak %10-40 eozinofilik inflamasyon (T2 aracılı) da görülmektedir. KOAH'ta ana inflamatuvar yol nötrofilik olsa da nötrofilik inflamasyonu hedef alan tedavilerin (IL-1, IL-8, TNF-alfa ve IL-17 hedefli tedaviler) plasebo kontrollü çalışmaları çoğunlukla hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Hatta anti-TNF etkili İnfliximab'da akciğer enfeksiyonları, malignite ve pnömoni riskinde artış görülmüştür. Yalnızca IL-8'i hedef alan küçük bir çalışma grubunda TDİ'nde iyileşme görülmüştür.

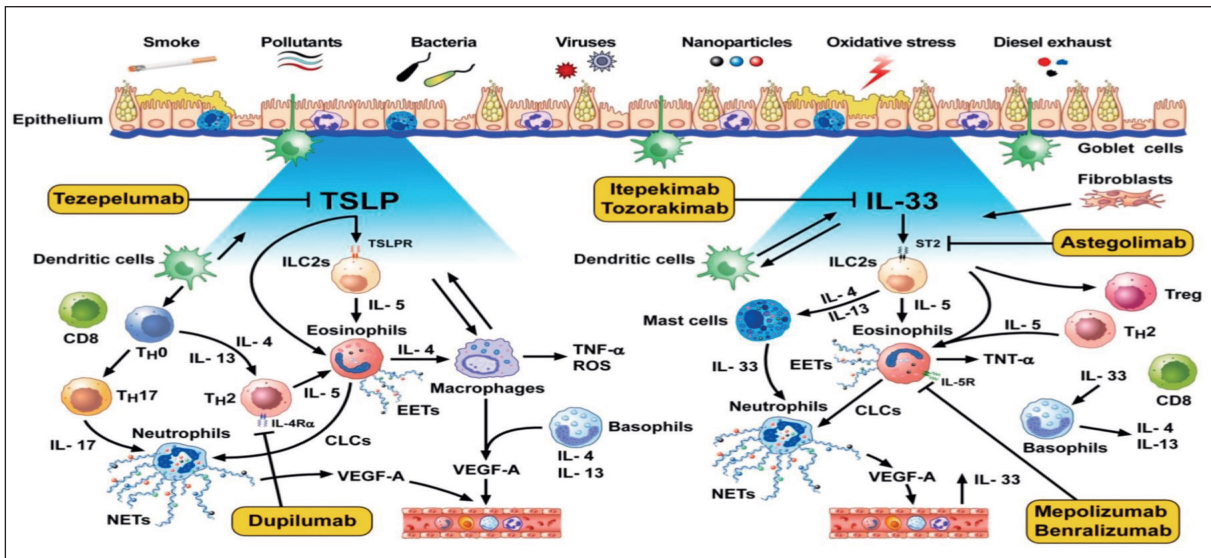
Tablo 1. KOAH tedavisinde fosfodiesteraz inhibitörleri (PDEİ).

İsim	PDEİ hedefi	Kullanımı	Faydası	Başlıca Yan Etkileri
Teofilin	Non-selektif	100-300 mg 2x1, PO	• Akciğer fonksiyonunda iyileşme	Bulantı, Baş ağrısı, Uyku-suzluk, Supraventriküler taşikardi
Roflumilast	PDE 4	500 mg 1x1, PO	• Akciğer fonksiyonunda iyileşme • Alevlenme oranında azalma	Gastrointestinal yan etkiler (diyare, dispepsi), psikiyatrik yan etkiler (depresyon, uykusuzluk)
Ensifentrin	PDE 3/4	3 mg 2x1, inhalasyon (nebülize)	• Akciğer fonksiyonunda iyileşme • Alevlenme oranında azalma • Semptomlar ve yaşam kalitesinde iyileşme	Hipertansiyon, Üriner enfeksiyon

PDE: Fosfodiesteraz, PO: Per-oral. Kaynak 3'den uyarlanmıştır.

KOAH'ta sigara, mikrobiyolojik ajanlar, doz, duman ve kimyasal maruziyetler gibi nedenlere bağlı hava yolu epitelinde hasar oluşmaktadır. Bu hasar sonucu epitelden Timik Stromal Lenfo Poietin (TSLP) ve İnterlökin-33 (IL-33) adı verilen alarminler salınmaktadır. Salınan bu alarminler zincirleme ST2, IL-5, IL4 gibi sitokinler ile eozinofil, nötrofil, mast

hücresi ve basofil gibi hücreleri aktive etmektedir. TSLP ve IL-33 alarminleri hem astım hem KOAH hastalarında hem tip 2 (T2-Eozinofilik) inflamasyon hem de tip 1 (T1-Nötrofilik) inflamasyonda yer almaktadırlar. KOAH hastalarında T2 inflamasyonu ve alarminleri hedef alan biyolojik ajanlar kaynak 9'dan alınan Şekil 1'de gösterilmiştir.

**Şekil 1. KOAH'da epitelyal alarminler ve tip 2 inflamasyon ile ilişkili tedavi yolları.**



KOAH'ta T2 inflamasyonu hedef alan tedavilerin başında Dupilumab (anti-IL4R), Mepolizumab (anti-IL5) ve Benralizumab (anti-IL5Ra) gelmektedir. IL4 reseptör antagonisti Dupilumab; hem IL-4 hem de IL-13'ü antogonize etmektedir. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü BOREAS ve NOTUS çalışmalarında kan eozinofil düzeyi ≥ 300 /uL, son bir yıl içinde ≥ 2 orta alevlenme veya ≥ 1 ağır alevlenme öyküsü olan KOAH hastalarında 52 hafta boyunca 300 mg/2 hafta, subkütan Dupilumab plasebo ile karşılaştırıldığında; BOREAS çalışmasında yıllık orta/ağır alevlenme oranını %30 anlamlı azalttığı, ayrıca FEV₁, yaşam kalitesi ve semptomları anlamlı iyileştirdiği gösterilmiştir. NOTUS çalışmasında da yıllık orta/ağır alevlenme oranını %34 anlamlı azalttığı, ayrıca FEV₁ anlamlı arttırdığı gösterilmiştir. Yalnızca yaşam kalitesinde 52. haftada anlamlı fark izlenmemiştir. Her iki çalışmada advers olaylar benzer saptanmıştır. 2024 yılında Amerika ve Avrupa'da KOAH tedavisinde onay alan Dupilumab GOLD 2025'de LABA/LAMA/IKS üçlü bronkodilatör tedaviye rağmen alevlenmeler yaşayan ve kan eozinofil düzeyi ≥ 300 /uL olan KOAH hastaları için Takip Tedavi Algoritmasına eklenmiştir.

IL5 antagonisti Mepolizumab ile ilgili randomize, çift-kör, plasebo kontrollü METREX ve METREO çalışmalarında eozinofilik KOAH hastalarında alevlenmeleri azalttığı görülmesi üzerine yapılan MATINEE çalışmasında; kan eozinofil düzeyi ≥ 300 /uL'de üçlü tedaviye rağmen alevlenme öyküsü olan KOAH hastalarında 52-104 hafta boyunca 100 mg/4 hafta, subkütan Mepolizumab plasebo ile karşılaştırılmıştır. Yıllık orta/ağır alevlenme oranı %20 anlamlı azalmış ve alevlenmelere kadar geçen süre anlamlı uzamıştır. Ancak sekonder sonuçlarımlar açısından akciğer fonksiyonları, semptomlar ve yaşam kalitesinde anlamlı fark izlenmemiştir. Advers olaylar plasebo ile benzer saptanmıştır. 2025 yılında Amerika'da KOAH tedavisi için onay alan Mepolizumab GOLD 2026 Takip Tedavi Algoritması Alevlenme bölümünde yer almıştır.

Benralizumab (anti-IL5Ra) ile ilgili KOAH hastalarında yapılmış olan faz 2 ve faz 3 GALATHEA ve TERRANOVA çalışmalarında alevlenmeleri azaltmada anlamlı fark izlenmemiş olup diğer faz 3 çalışması devam etmektedir. GALATHEA ve TERRANOVA faz 3 çalışmalarının havuzlanmış analizinde; bazal kan eozinofil sayıları yüksek (> 220 h/uL), önceki yılda ≥ 3 alevlenme yaşayan ve üçlü inhaler tedavi alan hastalarda, sekiz haftada bir 100 mg Benralizumab plaseboya kıyasla alevlenmeleri azalttığı saptanmıştır. RESOLUTE faz 3 çalışması, benralizumabın sık alevlenme öyküsü olan KOAH hastalarındaki etkinliğini yeniden değerlendirmektedir. Meta-analizlerde Benralizumab'ın, KOAH alevlenmelerini azaltmada hafif bir etki gösterdiği, FEV₁ ve yaşam kalitesi skorları (SGRQ) üzerine anlamlı bir katkısı olmadığı belirtilmektedir. Benralizumab, KOAH tedavisinde henüz onay almamış olup, gelecek kanıtlara ihtiyaç vardır.

Tezepelumab, TSLP'i hedefleyen bir monoklonal antikordur. TSLP, hem tip 2 inflamatuvar yanıtı hem de non-tip 2 (nötrofilik, Th1/Th17) inflamatuvar yanıtı tetikleyebilen üst düzey bir düzenleyici olduğundan, KOAH'da ilgi çekici bir hedef olmuştur (Şekil 1, Tablo 2). Tezepelumab faz 2a COURSE çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında, KOAH hastalarında orta/ağır alevlenme oranında anlamlı olmayan azalma eğilimi göstermiştir. Subgrup analizinde eozinofilik gruplarda faydalı olabileceği görülmüştür. Faz 3 çalışması devam etmektedir. Bir meta-analizde Tezepelumab, KOAH alevlenmelerini plaseboya kıyasla azaltma potansiyeli göstermiş, ancak bu sonuç düşük kesinlikte kabul edilmiştir. FEV₁ üzerine etkisi ise anlamlı bulunmamış ve 0.1 L'nin altında kalmıştır. KOAH tedavisinde gelecek kanıtlar beklenmektedir.

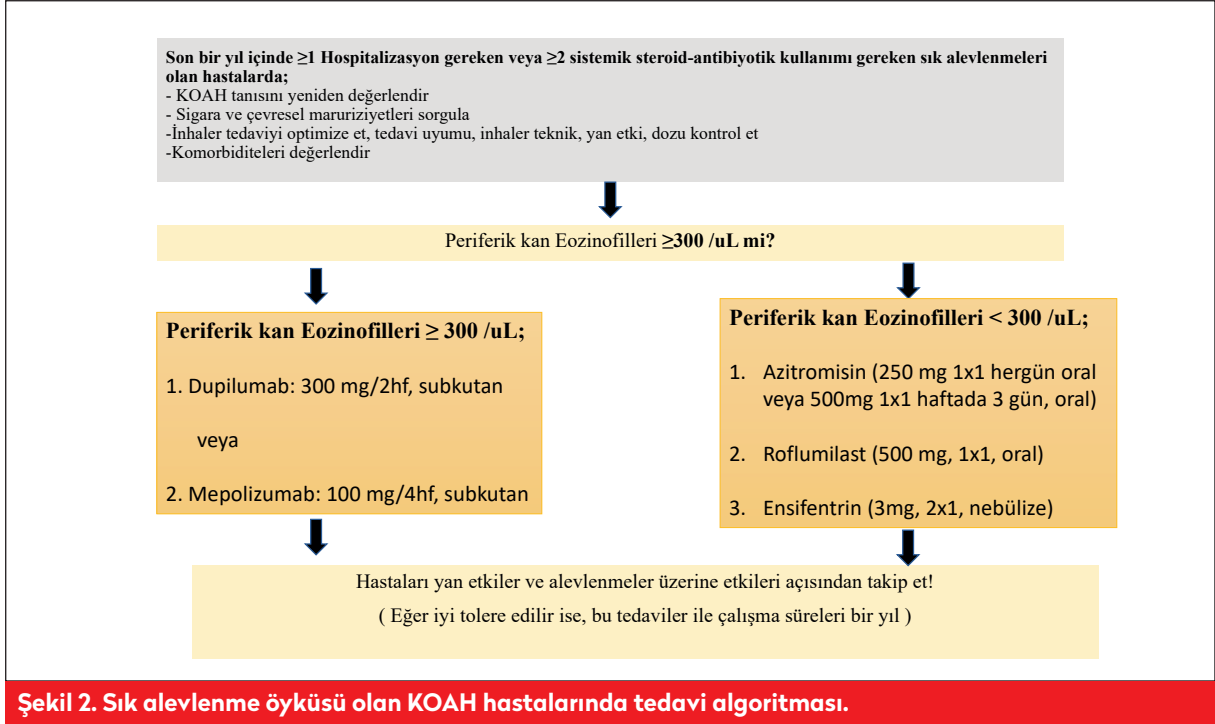
Astegolimab, epitel kaynaklı alarmin IL-33 yolağı ile ilişkili ST2 hedefini bloke eden bir monoklonal antikordur. KOAH'ta bu hedef, hem tip 2 hem non-tip 2 inflamatuvar yanıtta yer almaktadır. Faz 2b (ALIENTO/2 haftada bir) çalışmasında



Tablo 2. KOAH tedavisinde biyolojik ajanlar.

İsim	Hedef	Kullanımı	Faydası	Yan Etkiler
Tip 2 inflamasyonu hedef alanlar				
Dupilumab	IL-4Ra (IL4/IL13)	İki haftada bir, subkütan 300 mg	- Yıllık orta/ağır alevlenme oranında azalma (%30) - Solunum fonksiyonunda ve semptomlarda iyileşme - Yaşam kalitesinde iyileşme	- Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon - Geçici eozinofili - Hipereozinofili (ateş, eklem ağrıları, döküntüler..) - Nadiren HES, eozinofilik vaskülitler
Mepolizumab	IL-5	Dört haftada bir, subkütan 100 mg	- Yıllık orta/ağır alevlenme oranında azalma (%20) - Alevlenmelere kadar geçen sürede uzama	- Aşırı duyarlılık reaksiyonları - Herpes zoster enfeksiyonu (< %1)
Benralizumab	IL-5Ra	Sekiz haftada bir, subkütan 100 mg	- Alevlenmeleri azaltmada anlamlı fark saptanmamış olup, faz 3 devam eden çalışmaları mevcut. - Post-hoc analizde Eoz > 220/uL ve yılda ³ 3 alevlenme öyküsü olan, sekiz hafta ara ile 100 mg Benralizumab alan grupta alevlenmelerde azalma olduğu görülmüş.	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
Epitelyal Alarmin sitokinleri hedef alanlar				
Tezepelumab	TSLP	Sekiz haftada bir 420 mg, sc	Faz 3 çalışmaları devam ediyor	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
Astegolimab	ST2	İki haftada bir 476 mg	Alevlenmeleri azaltmada faz 2b çalışmasında anlamlılık saptanmış iken, faz 3 çalışmasında saptanmamıştır.	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
Tozorakimab	IL-33	-	Faz 3 çalışması devam ediyor	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
İtepekimab	IL-33	-	Ex-smoker'da alevlenme oranında azalma görülmüş olup, faz 3 çalışmaları AE-RIFY-1'de alevlenmelerde azalma anlamlı, AERIF-Y-2'de alevlenmelerde azalma anlamsız olup, AERIFY-4 devam etmektedir.	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (hafif-orta)

HES: Hiper-eozinofilik sendrom.



yıllık alevlenme oranında %15 anlamlı azalma saptanmıştır. Ancak faz 3 (ARNASA) çalışmasında yıllık alevlenme oranında anlamlı azalma saptanmamıştır. Astegolimab'ın da dahil edildiği bir meta-analizde Astegolimab'ın yaşam kalitesi üzerine muhtemel olumlu etkisi olmakla birlikte, alevlenme ve akciğer fonksiyonu üzerine anlamlı bir etki göstermediği vurgulanmaktadır.

IL-33'ü hedef alan monoklonal antikorlar; Tozorakimab ve İtepekimab'dır. Tozorakimab için KOAH'ta faz 2 (FRONTIER-4) çalışması ve iki faz 3 çalışması (TITANIA ve OBERON) devam etmektedir. İtepekimab ile ilgili yapılmış olan faz 2 çalışmada ex-smoker KOAH hastalarında alevlenmeleri anlamlı azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu etki aktif-smoker KOAH hastalarında görülmemiştir. Faz 3 çalışmaları AERIFY-1'de yıllık alevlenme oranında anlamlı azalma saptanmış iken, AERIFY-2'de alevlenme oranı daha düşük olsa da anlamlılık saptanmamıştır. AERIFY-4 devam etmektedir.

Mevcut kanıtlara göre KOAH tedavisinde dual fosfodiesteraz inhibitörü (Ensifentrin) ve biyolojik ajanlardan Dupilumab ve Mepolizumab en umut verici yenilikler olmuştur. Bu nedenle bu tedaviler dünyada KOAH tedavisinde önerilmektedir (Şekil 2). Benralizumab, Tezepelumab, Astegolimab ve İtepekimab ile ilgili devam eden çalışmaların sonuçları merakla beklenmektedir. Progressif, mortalitesi yüksek olan KOAH hastaları için bu yeni tedaviler önemli olup gelecek kanıtlara göre kullanımları artabilir.

KAYNAKLAR

1. GOLD COPD 2025 (<https://goldcopd.org/2025-gold-report/>)
2. Chen S, Small M, Lindner L, Xu X. Symptomatic burden of COPD for patients receiving dual or triple therapy. International Journal of COPD 2018; 13: 1365-1376.



3. Jacques MR, Kuhn BT, Albertson TE. Update on the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2024 Oct; 25(14):1903-1922.
4. Janjua S, Forttescue R, Poole P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5:CD002309.
5. Donohue JF, Rheault T, Mac-Donald-Berco M, Bengtsson T, Rickard K. Ensifentrine as a Novel, Inhaled Treatment for Patients with COPD. *International Journal of COPD* 2023; 18; 1611-1622.
6. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K, et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15; 208(4): 406-416.
7. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019 Aug 1;54(2):1900651.
8. Celli BR, Anzueto A, Singh D et al. The Emerging Role of Alarmin-Targeting Biologics in the Treatment of Patients With COPD. *Chest* 2025; 167(5): 1346-1355.
9. Varricchi G, Poto R. Towards precision medicine in COPD: Targeting type 2 cytokines and alarmins. *European Journal of Internal Medicine* 125 (2024) 28-31.
10. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 2023; 389: 205-14.
11. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med* 2024; 390: 2274-83.
12. Sciurba FC, Criner GC, Christenson SA et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med* 2025; 392(17): 1710-1720.
13. Criner GJ, Celli BR, Singh D et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med* 2020 Feb;8(2): 158-170.
14. Pitre T, Lupas D, Mah J et al. Biologic Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *COPD* 2025 Dec; 22(1):2449889
15. Mohamed MG, Kamel G, Charbek E. Role of Monoclonal Antibodies in the Management of Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Am Thorac Soc* Vol 22, No 5, pp 768-775, May 2025.
16. Han MK, Dransfield MT. Management of refractory chronic obstructive pulmonary disease. Up to Date Aug 14, 2025.



Prof. Dr. Dildar DUMAN

Memorial Göztepe Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul

Hipersensitivite Pnömonisinde (HP) Güncellemeler

Hipersensitivite pnömonisi (HP), duyarlı bireylerde organik veya kimyasal antijenlerin tekrarlayan inhalasyonu sonucunda gelişen, immün aracılı bir interstisyel akciğer hastalığıdır. HP'nin klinik yelpazesi akut inflamatuvar yanıtla başlayan ve zamanla fibrotik remodelinge ilerleyebilen heterojen bir süreçtir. Hipersensitivite pnömonisi önceden akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılırken 2020'de yayınlanan Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin Hipersensitivite Pnömonisi Rehberi'nde radyolojik ve/veya histopatolojik olarak fibrozisin baskınlığına veya yokluğuna göre HP'nin nonfibrotik ve fibrotik olarak iki gruba ayrılması önerildi. 2025 te yayınlanan 2025 Alman S2k kılavuzu ise HP i akut, kronik nonfibrotik veya kronik fibrotik HP olarak yeniden tanımlamıştır (Şekil 1).



EPİDEMİYOLOJİ

HP'nin sıklığı çevresel, mesleki ve coğrafi faktörlere göre değişir. Tarım, hayvancılık, kuş yetiştiriciliği, ahşap işçiliği veya boya sanayinde çalışanlarda daha sık görülür. Gerçek prevalansın bildirilen oranlardan yüksek olduğu düşünülmektedir çünkü tanı genellikle gecikir veya farklı interstisyel akciğer hastalıklarıyla karıştırılır. Hastalık çoğunlukla 50-60 yaş arası bireylerde, özellikle de sigara içmeyenlerde görülür. Sigaranın bazı immün yanıtları baskılayarak HP gelişim riskini azalttığı öne sürülmüştür. Hipersensitivite pnömonisinin interstisyel akciğer hastalıkları (İAH)'nın yaklaşık beşte birini oluşturduğu; idyopatik pulmoner fibrozis (IPF), sarkoidoz ve romatolojik hastalıklarla ilişkili İAH'ler ile yaklaşık olarak aynı oranda görüldüğü belirtilir.

ETYOLOJİ VE ANTİJEN KAYNAKLARI

Hipersensitivite pnömonisine sayısız antijen neden olabilir, bu antijenler genellikle solunabilir boyutta (< 5 mikron) partiküllerdir ve distal hava yollarına ulaşabilir. Bu antijenler üç ana grupta toplanır: mikrobiyal organizmalar, hayvansal proteinler ve düşük molekül ağırlıklı kimyasallar. En çok kuş ve küf HP ile ilişkilidir (Tablo 1).

PATOGENEZ

HP'nin patogenezinde doğuştan ve edinsel bağışıklık sistemlerinin karmaşık etkileşimi rol oynar.

Antijen inhalasyonu sonrası alveoler makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından antijen tanınır. TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, nötrofil ve lenfosit infiltrasyonuna yol açar. Erken dönemde Th1 baskın yanıtla granüloamatöz inflamasyon gelişirken, süregen maruziyette Th2/Th17 baskın yanıt oluşur ve fibroblast aktivasyonu, ekstrasellüler matriks birikimiyle fibrozis gelişir. MUC5B polimorfizmi, TOLLIP varyantları ve kısa telomer uzunluğu gibi genetik faktörler, fibrozis eğilimini artırır.

TANI

Bu hastalarda amaç en az invaziv yöntemle ve yüksek güvenilirlikle tanıyı koyabilmektir.

HP tanısı üç ana kanıta dayanır:

- Antijen maruziyetinin gösterilmesi (hastanın ayrıntılı klinik öyküsüne dayanarak),
- Duyarlanmanın saptanması (spesifik IgG anti-kor pozitifliği ve/veya BAL'da lenfositoz varlığı ile),
- İnterstisyel akciğer hastalığının ortaya konması (HRCT bulguları ve/veya akciğer biyopsisi ile).

Şüpheli hipersensitivite pnömonisi (HP) olan hastaların değerlendirilmesinde ayrıntılı ve sistematik bir maruziyet öyküsü alınması esastır. Klinik

Tablo 1. HP ile ilişkili en yaygın antijen tiplerini ve bunlara bağlı klinik sendromları

Klinik Sendrom	Antijen Türü	Kaynak/Maruziyet
Kuş besleyici akciğeri	Kuş proteinleri	Kuş tüyü, dışkı, serum proteinleri (güvercin, muhabbet kuşu, kanarya vb.)
Çiftçi akciğeri	Termofilik aktinomisetler	Küflü saman, tahıl, silaj, kompost
Sıcak küvet akciğeri	<i>Mycobacterium avium</i> kompleksi	Jakuzi, kaplıca veya terapötik havuzlarda aerosolize su
Peynir işçisi akciğeri	Mantar sporları (<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>)	Küflü peynir veya ahşap yüzeyler
Kimyasal işçi akciğeri	İzosiyanatlar	Boya, sprey köpük, poliüretan üretimi
Küf işçisi akciğeri	Fungal ajanlar	Nemli klima filtreleri, ahşap, kompost, küflü duvarlar



GÜNCEL KONU

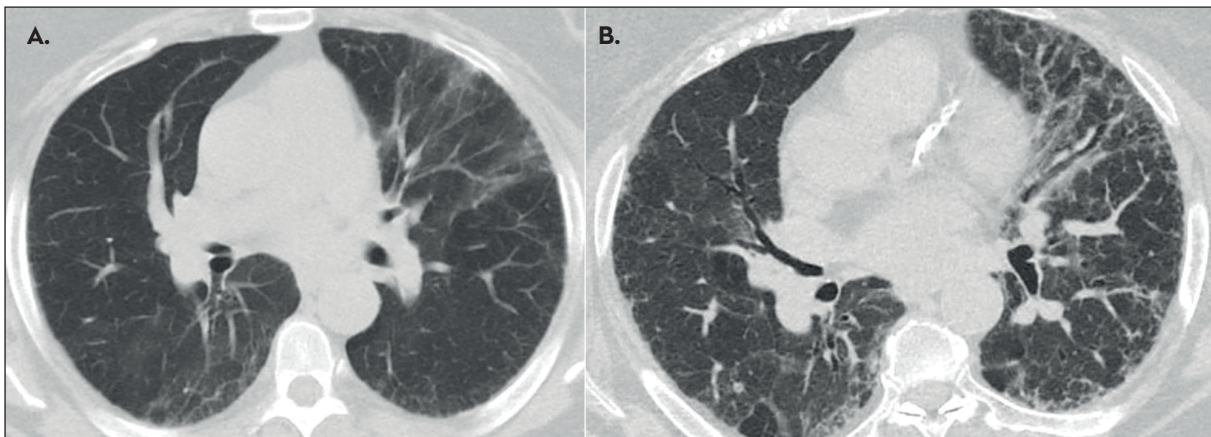
tablo uyumlu olduğunda, şüpheli antijenlere karşı presipite edici IgG antikorlarının saptanması tanıyı destekleyici kanıt sağlar; ancak negatif bir test sonucu HP tanısını dışlamaz. Ciddi reaksiyon riski nedeniyle inhalasyon provokasyon testleri yalnızca özel uzmanlık merkezlerinde uygulanmalıdır ve güncel uluslararası kılavuzlar tarafından rutin olarak önerilmemektedir.

Akciğer grafisinde interstisyel paternden şüphe edildiğinde, hasta yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ile değerlendirilmelidir. Hipersensitivite pnömonisinde %20-30 oranında akciğer grafisi normal olabilir. Radyolojik olarak, HP'de üst orta zon tutulumu, buzlu cam, sentri-asiner nodüller, hava hapsi, mozaik perfüzyon ve üç dansite işareti görülebilir (Resim 1). Buzlu cam opasiteleri ile birlikte normal ve hava hapsi alanlarının birlikte görülmesi, üç dansite işareti olarak adlandırılır. Buzlu cam; alveolitle, sentri-lobuler mikronoduller; küçük havayolu patolojisi ile, mozaik atenuasyon (düşük dansiteli) alanlar da küçük hava yollarının, bronşiyollerin tutulumu ile ilişkilendirilebilir. Hipersensitivite pnömonisinde fibrozis rastgele dağılmış, üst orta zonu

tutmuş ve alt zonlar göreceli olarak korunmuş olabilir.

Yeni tanı almış interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olan ve hipersensitivite pnömonisinden (HP) klinik olarak şüphelenilen hastalarda, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve diferansiyel hücre sayımı analizi tanısal incelemenin temel bir bileşenidir. BAL sıvısında %30'un üzerinde lenfosit baskınlığı saptanması, HP tanısını güçlü biçimde destekleyen bir bulgudur. Klinik ve radyolojik bulguların yetersiz veya belirsiz olduğu durumlarda histopatolojik değerlendirme gerekebilir. Kronik fibrotik HP olgularında biyopsi gerektiğinde, transbronşiyal akciğer kriyobiopsisi (TBLC) tercih edilebilir. Non-fibrotik HP, bronşiolosentrik yerleşimli hücreli interstisyel pnömoni, organize pnömoni ve zayıf gelişmiş granülomlarla karakterizedir. Fibrotik HP, interstisyel fibrozis ve kalıntı granülomlarla tanımlanır; fibrozis genellikle bronşiolosentrik veya üst lob baskın dağılım gösterir.

Doğru tanı, maruziyet öyküsü, immün yanıt, görüntüleme ve gerektiğinde histopatolojik bulguların multidisipliner değerlendirilmesiyle konur.



Resim 1. Aynı hastaya ait, altı yıl arayla çekilmiş HRCT görüntüleri. A. Akut HP; her iki akciğerde bilateral buzlu cam dansiteleri. B. Kronik fibrotik HP. Radyolojik bulgular: Sol lingular bölgede traksiyon bronşektazisi, akciğerin hem santral hem periferik bölgelerini tutan buzlu cam alanları, subplevral retikülasyonlar. Kronik HP için tipik olan üç yoğunluk işareti izlenmektedir: hava hapsi (air trapping) alanı, normal akciğer alanı ve sağ alt lobda buzlu cam alanı.

TEDAVİ

Akut HP Tedavisi

Tedavinin temeli, neden olan antijenin tanımlanması ve maruziyetin tamamen kesilmesidir. Hafif olgularda sadece antijenden uzaklaşmak yeterlidir. Semptomlar veya radyolojik bulgular ilerliyorsa, kısa süreli kortikosteroid (prednizon 0,5 mg/kg/gün veya 40 mg/gün, iki-üç ayda azaltılarak kesilir) tedavisi uygulanır.

Kronik HP Tedavisi

İlk basamak yine antijenin ortadan kaldırılmasıdır. İnflamasyon bulguları varsa kortikosteroid başlanır; gerekirse azatioprin veya mikofenolat mofetil eklenir. Başlangıç dozu 0,5 mg/kg/gün olup, yanıt alınırsa iki-üç ayda < 10 mg/gün idameye geçilir.

INBUILD çalışması ile fibrotik HP'de nintedanib ile yıllık FVC kaybının azaldığı gösterilmiştir. 2022 ATS/ERS klinik uygulama kılavuzu, PPF kriterlerini karşılayan hastalarda nintedanib kullanımını önermekte, pirfenidon ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. Tedaviye yanıtız ileri evre hastalarda pulmoner rehabilitasyon, uzun süreli oksijen tedavisi ve akciğer transplantasyonu değerlendirilmelidir. Tüm tedavi kararları ideal olarak multidisipliner İAH konseyinde verilmelidir.

PROGNOZ

HP'nin prognozu, fibrozis derecesi ve antijen maruziyetinin devamına bağlıdır. Fibrotik olmayan olgular, maruziyet kesildiğinde tamamen düzelebilir. Fibrotik HP ise genellikle ilerleyici seyir gösterir ve ortalama sağkalım dokuz yıl civarındadır. Kötü prognoz göstergeleri arasında düşük FVC ve

DLCO, UIP-benzeri histopatoloji, pulmoner hipertansiyon ve kısa telomer uzunluğu yer alır. Antijenin erken tanımlanması ve çevresel kontrol, uzun dönem sağkalımı belirgin şekilde iyileştirir.

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2020;202:e36–e69.
2. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M, et al. CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021;160(2):e97–e156.
3. Koschel D, Behr J, Berger M, Bonella F, et al. Diagnosis and Treatment of Hypersensitivity Pneumonitis: S2k Guideline. Respiration. 2025;1–44.
4. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, et al. Hypersensitivity pneumonitis. Nat Rev Dis Primers 2020; 6: 65.
5. Vasakova M, Selman M, Morell F, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(3):301–308.
6. Barnes H, Troy L, Lee CT, et al. Allergy. 2022;77(2):442–453.
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(9):e18–e47.
8. Mullin ML, Churg A, Ryerson CJ. Curr Opin Pulm Med. 2022;28(5):421–431.
9. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. INBUILD Trial. N Engl J Med. 2019;381(18):1718–1727.
10. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, et al. Chest. 2013;144(5):1644–1651.



Uzm. Dr. Gersi ALİSHA

İstanbul-Cerrahpaşa Üniversitesi Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul



Doç. Dr. Ersan ATAHAN

İstanbul-Cerrahpaşa Üniversitesi Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul

EBUS ile Kriyonodal Biyopsi

ÖZET

Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİAB), malign lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve akciğer kanserinin evrenmesinde tercih edilen tekniktir. Ancak özellikle, benign mediastinal hastalıklarda, lenfomada ve moleküler analiz için daha uygun ve daha büyük doku örneklerine duyulan ihtiyacın giderek artması, EBUS eşliğinde kriyonodal biyopsi'nin ortaya çıkmasına neden olmuştur.



EBUS kriyonal biyopsi, geleneksel iğne aspirasyonuna kıyasla belirgin şekilde daha büyük ve yapısal bütünlüğü korunmuş doku örnekleri elde edilmesini sağlar. Bu durum daha güvenilir histopatolojik değerlendirmeye olanak tanır, kapsamlı genomik ve immünohistokimyasal testleri destekler ve yalnızca EBUS-TBİAB'nin yetersiz kaldığı durumlarda tanısal verimi artırabilir. İlk çalışmalar, EBUS kriyonal biyopsi'nin özellikle lenfoma, sarkoidoz ve kötü diferansiye malignitelerde tanısal duyarlılığı artırabileceğini ve kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir. EBUS kriyonal biyopsi, uygun seçilmiş olgularda tanı başarı oranını artırabilecek, güvenli bir tekniktir. Ancak teknik standartlar henüz tam oturmuş değildir; prospektif, geniş ölçekli, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

GİRİŞ

Parankimal akciğer hastalıklarında transbronşiyal kriyobiopsi yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem mediastinal lenf nodu ve kitlelerine uygulanmaya başlanmış olup, "EBUS-kriyonal biyopsi" olarak adlandırılmaktadır.

Mediastinal lenf nodlarının boyutunun artması, çok çeşitli benign ve malign patolojilerin sonucu olarak görülebilmektedir. Tanısal yaklaşım genellikle non-invaziv görüntüleme ile başlar; ancak kesin tanı için doku örneği gereklidir. Geleneksel olarak mediastinoskopi, endoskopik ultrason eşliğinde iğne aspirasyonu (EBUS-TBİAB) ve endoskopik ultrason (EUS)-eşliğinde iğne biyopsisi yaygın olarak kullanılır. EBUS-TBİAB kolay erişilebilir, güvenli bir yöntem olup özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında mediasten evreleme amacıyla yaygın kullanılmaktadır. Ancak EBUS-TBİAB'nin bazı sınırlamaları vardır: özellikle lenfoma, granülomatöz hastalıklarda tanı etkinliğinin düşük olması ve KHDAK hastalarında ileri genetik testler ve moleküler inceleme gerektiren durumlarda alınan biyopsi materyalinin yeterli olmaması sayılabilir.

EBUS kriyonal biyopsi; İlk çalışmalar, EBUS-kriyonal biyopsi'nin özellikle lenfoma, sarkoidoz ve kötü diferansiye malignitelerde tanısal duyarlılığı artırabileceğini ve kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir (1).

Onkolojik tedavilerin gelişmesiyle birlikte daha geniş moleküler panellere ve daha yüksek kaliteli örneklerle duyulan ihtiyaç arttıkça, EBUS-kriyonal biyopsi minimal invaziv örnekleme ile güçlü doku elde etme gereksinimi arasındaki boşluğu dolduran tamamlayıcı bir teknik olarak ilgi görmeye başlamıştır. Örneklenen dokudan daha büyük biyopsi parçaları elde etme imkânı sunar.

Bu teknik, daha geniş doku örneği alabilmesi, mimari yapıyı koruyabilmesi ve moleküler/genetik testler için yeterlilik sağlayabilmesi nedeniyle potansiyel olarak tanısal artı sağlayabilir.

Bu derlemenin amacı; mediastinal EBUS-kriyonal biyopsinin tanısal etkinliği, güvenlik profili ve teknik yönlerini güncel literatür ışığında değerlendirmek, hangi hasta grubunda tercih edilmesi gerektiğini tartışmaktır.

TEKNİK ÖZELLİKLER

Kriyonal biyopsi, EBUS ile gerçek zamanlı görüntüleme altında gerçekleştirilir; kriyoprob (1,1 mm çaplı) lenf nodu ya da kitleye geçilerek dondurma işlemi yapılır. Prob'un metal ucu Joule Thomson etkisi ile hızla aşırı soğur, sıkıştırılmış gaz yüksek akış hızında probun ucuna salındığında hızla genişler ve saniyeler içinde -79°C'ye (CO₂ kullanılarak) veya -89°C'ye (N₂O kullanılarak) soğur. Bu sayede prob ucunun etrafındaki dondurulmuş doku kısmı hızla geri çekilerek biyopsiler alınmış oluyor.

Kriyo probunun dokuya ya da lenf noduna girişi için çeşitli teknik yöntemler uygulanabilmektedir. EBUS-TBİAB iğnesi ile dokuya ulaşmak üzere kanal açılması veya elektrosurgical knife ile kanal oluşturulması gibi yöntemler uygulanmakta olup, hangi yöntemin uygulanacağı konusunda stan-



dardizasyon yoktur. Bununla birlikte kriyo işleminin süresi ve biyopsi sayısı hakkında da konsensus hala oluşmuş değildir.

Örnek sayısı, dondurma süresi, sedasyon tipi, hasta entübasyonu veya laringeal maske kullanımı gibi teknik detaylar çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Bu haliyle, yöntemin standardizasyonunun henüz tam olmadığını göstermektedir.

GÜVENLİK VE KOMPLİKASYONLAR

Genel olarak EBUS-kriyonal biyopsi teknik olarak güvenli bulunmuştur. Büyük oranda hafif kanama, göğüs ağrısı gibi komplikasyonlar bildirilmiş, ancak ciddi komplikasyon oranı düşük gözükmektedir. Biyopsi yapılan dokunun bronş duvarına yakınlığı ve vaskülaritesi işlem güvenliği için önem arz etmektedir. Bronş duvarına komşu lezyonlarda çok daha güvenli olarak işlem yapılabilenekte olup, bronş ile lezyon arasındaki mesafenin artması komplikasyon oranını arttırmaktadır. Ayrıca, kriyo probun'un lezyona ulaşması için açılan kanalın yeterli düzeyde olmaması, lenf nodu kapsülünü aşmakta sorun yaşanmasına neden olabilmektedir. Ancak uzun süreli güvenlik verileri, öğrenme eğrisi ve farklı merkezlerde tekrarlanma sayısı açısından veriler henüz geniş değildir.

TARTIŞMA

Merkezimizde yapılan EBUS-kriyonal biyopsi'nin retrospektif değerlendirmesinde, hafif sedasyon altında tek bir işlem sırasında hem EBUS- TBİAB hem de EBUS-kriyonal biyopsi uygulanan mediastinal lenfadenopatisi veya santral peribronşiyal kitleleri bulunan 96 hastanın verilerini analiz ettik. Tüm hastalarda tanı oranını EBUS TBİAB ile %87.9, EBUS-kriyonal biyopsi ile %97 olarak ($p < 0.01$) olarak bulduk. Primer akciğer malignitesi hastalarında belirgin bir fark olmamasına rağmen literatür ile uyumlu olarak benign hastalık ve extrapulmoner metastaz hastalarında tanı oranı belirgin olarak EBUS-kriyonal biyopsi lehine sonuçlandı. Yaptığımız işlemlerde majör bir komplikasyon gelişmedi (2).

İki tekniği karşılaştıran, 10 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde. Tüm hasta gruplarında EBUS-TBİAB tanı oranı %58, EBUS-kriyonal biyopsi oranı ise %91 olarak bulundu. Bu çalışmada yapılan alt grup analizlerinde Lenfoma tanı oranlarında EBUS-kriyonal biyopsi %81 vs. EBUS-TBİAB %28 olarak bulundu. Akciğer kanseri tanısında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Benign hastalıklarda EBUS-kriyonal biyopsi %91 vs. EBUS-TBİAB %58 ($p < 0.01$) olarak bulundu (3).

Çok merkezli randomize kontrollü iki tekniği kıyaslayan bir çalışmada 136 hastaya sadece TBİAB yapılırken 135 hastaya TBİAB ve EBUS-kriyonal biyopsi aynı seansta yapılmış. Bu çalışmaya göre ortalama tanı oranı EBUS TBİAB için %81 iken TBİAB artı EBUS-kriyonal biyopsi için %91 olarak bulunmuş. Primer akciğer kanseri tanısında her hangi bir fark bulunmazken benign hastalıklarda EBUS TBİAB için %67 iken, TBİAB artı EBUS-kriyonal biyopsi için %94 ($p < 0.001$) olarak bulunmuş ve komplikasyonlar açısından iki yöntem arasında her hangi bir fark bulunmamış (4).

Başka bir çok merkezli randomize kontrollü çalışmada 197 hasta randomize olarak iki gruba ayrılmış ortalama tanı oranı EBUS-kriyonal biyopsi ile daha yüksek olarak bulunmuş (91.8 vs. 79.8). Benign hastalıklarda EBUS TBİAB %53.2 EBUS-kriyonal biyopsi tanı oranları ise %80.9 olarak bulunulmuş (5).

Yukarıdaki bulgular ışığında, EBUS-kriyonal biyopsi şu açılardan önem taşımaktadır:

Tanısal güçlüklerin bulunduğu vakalarda avantajlıdır. Özellikle lenfoma, granülomatöz hastalık (örneğin; sarkoidoz, tüberküloz) ve nadir mediastinal tümör şüphesi olan vakalarda, EBUS-TBİAB'nin yetersiz kaldığı durumlarda kriyobiopsi avantajlı görünmektedir. Günümüzde akciğer kanseri vb. malignitelere yönelik genetik/moleküler testlerin gerekliliği artmıştır; kriyobiopsi ile daha büyük ve mimari yapısı korunmuş doku



elde edilmesi önemli bir gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır. Henüz geniş ölçekli veri olmasa da mevcut çalışmalarda ciddi komplikasyon bildirimi sınırlıdır.

Yöntem hâlâ standardize edilmemiştir. Özellikle dondurma süresi, kaç kez örnekleme yapılacağı, sedasyon türü, hangi lenf nodu istasyonlarının uygun olduğu gibi konular değişkenlik göstermektedir. Öğrenme eğrisi ve teknik uygunluk; kanal oluşturma, prob geçişi gibi adımlar deneyim gerektirir. Daha büyük örnek alınması nedeniyle potansiyel olarak kanama riski artabilir; özellikle antiplatelet kullanan hastalarda işlem güvenliği dikkat gerektirir. Çok merkezli, prospektif, karşılaştırmalı büyük çalışmalar yok denecek kadar azdır; bu nedenle kriyobiopsinin rutin kullanım için hangi hasta gruplarında “ilk tercih” olması gerektiği net değildir.

Mediastinal lenfadenopati değerlendirilmesi sırasında eğer EBUS-TBİAB ile tanı koyma şansı düşükse (örneğin; lenfoma şüphesi, granülomatöz hastalık gibi) kriyobiopsi düşünülmelidir.

Kriyobiopsi merkezlerinde bu tekniğin yaygınlaştırılması ve standart prosedürlerin geliştirilmesi fayda sağlayacaktır. Tanısal strateji içinde EBUS-kriyonomodal biyopsi, EBUS-TBİAB'ye ek olarak düşünülmeli; EBUS-TBİAB sonrası negatif gelen vakalarda kriyobiopsiye geçmek düşünülmelidir. Hastaya özgü riskler (antiplatelet kullanımı, vasküleritesi fazla olan lazyonlar, nekrotik lenf nodu varlığı, erişim zorluğu) mutlaka değerlendirilmelidir.

SONUÇ

EBUS-kriyonomodal biyopsi, mediastinal lenf nodu ve kitlelerinde özellikle tanı koymakta güçlük çekilen vakalarda umut vadeden bir yöntemdir. Büyük ve iyi kalitede doku örneği alma kapasitesi, moleküler analizlerle uyumlu olması ve güvenlik profilinin kabul edilebilir olması bakımından

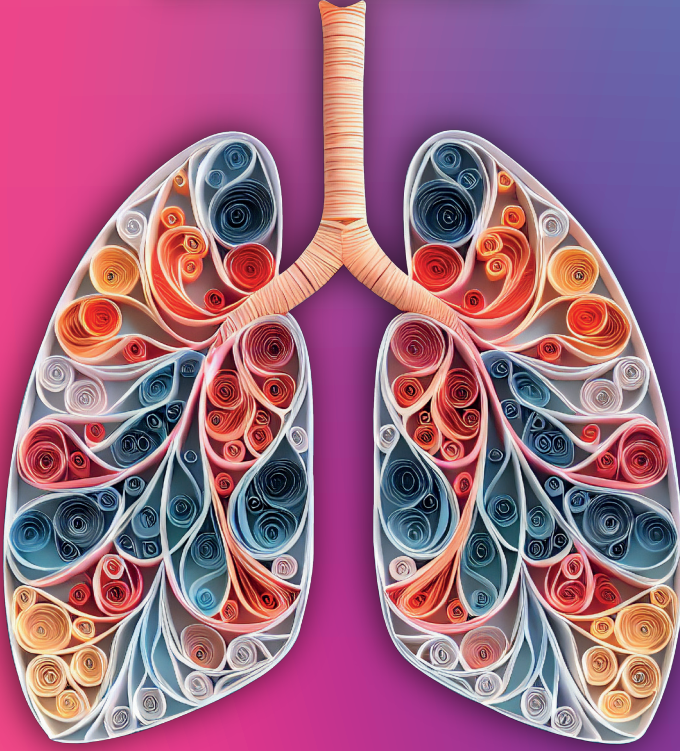
avantajlıdır. Ancak yöntemin yaygınlaşması için teknik standardizasyonun yapılması, çok merkezli karşılaştırmalı çalışmalarla uzun dönem güvenlik ve etkinlik verilerinin elde edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kamath S, Jahangir A, Daouk S, Youness HA. Mediastinal lymph node cryobiopsy guided by endobronchial ultrasound: A comprehensive review of methods and outcomes. *Mediastinum*. 2025 Mar 6;9:6. doi: 10.21037/med-24-39. PMID: 40224335; PMCID: PMC11982995.
2. Mediastinal cryobiopsy under endobronchial ultrasound guidance: A promising alternative to conventional transbronchial needle aspiration. Gersi Alisha, Ersan Atahan, Kadirhan Gursoy, Ilgim Vardaloglu Koyuncu, Hazal Cansu Culpan. *Respiration* 2025;104:753–832 DOI: 10.1159/000546933
3. Mathew R, Roy WE, Thomas ES, Meena N, Danilevskaya O. Meta-analysis and systematic review of mediastinal cryobiopsy versus endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the diagnosis of intrathoracic adenopathy. *J Thorac Dis*. 2024 Jul 30;16(7):4217–4228. doi: 10.21037/jtd-24-348. Epub 2024 Jul 18. PMID: 39144333; PMCID: PMC11320235.
4. Fan Y, Zhang AM, Wu XL, Huang ZS, Kontogianni K, Sun K, Fu WL, Wu N, Kuebler WM, Herth FJF. Transbronchial needle aspiration combined with cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal diseases: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2023 Mar;11(3):256–264. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00392-7. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36279880.
5. Zhang J, Guo JR, Huang ZS, Fu WL, Wu XL, Wu N, Kuebler WM, Herth FJF, Fan Y. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. *Eur Respir J*. 2021 Dec 9;58(6):2100055. doi: 10.1183/13993003.00055-2021. PMID: 33958432.

UASK 2026

Uluslararası Katılımlı



AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

25-28 MART 2026

Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

OCT
MICE

Organizasyon Sekreteryası
OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.
19 Mayıs Mah. Büyükdere Caddesi
Balçık Tarlası Sok. Tanlı Han No: 1 Kat: 2 Şişli/İstanbul
Tel: +90 212 291 15 05 • +90 541 620 20 91
info@asyoduask2026.com

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
İlkiz Sokak No: 17/5 Sıhhiye, Çankaya/Ankara
Tel: +90 312 232 01 26
asyod@asyod.org

www.asyoduask2026.com