

ISBN: 978-605-06717-6-6



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15 -18 Ekim 2020

Sanal Kongre

OTURUM NOTLARI

TÜRK TORAKS DERNEĞİ

ERKEN KARIYER GÖREV GRUBU

OCAK-2021

TÜRK TORAKS DERNEĞİ
23. YILLIK KONGRESİ (SANAL KONGRE)
OTURUM NOTLARI

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Feride MARIM
Yardımcı Editör: Dr. Fzt. Elif DEVELİ



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

ISBN: 978-605-06717-6-6

ÖNSÖZ

Dünyaca zor zamanlar yaşadığımız bu günler göstermiştir ki; tüm güçlüklerin üstesinden gelebilmenin en iyi yolu hep birlikte mücadele edebilmektir. Bilinmeyenin bilinenden fazla olduğu bu süreçte, bilgi paylaşımı yapabilmek bizim de en büyük gücümüz oldu. ‘Tek yaptığımız tutanak tutmak, gerisi takdir-i mutlak’ sözünden de yola çıkarak bizler de sizler için kalıcı bir tutanak oluşturmak istedik. Türk Toraks Derneği Erken Kariyer Görev Grubu üyeleri tarafından hazırlanmış, Türk Toraks Derneği tarihindeki ilk sanal kongremizin oturum notlarından oluşan bu eserin en büyük amacı, büyük öneme sahip tüm sözlerin daha çok kişi tarafından duyulabilmesine aracılık etmektir. Yoğun bir tempoda çalışan ve bu esere katkı sağlayan tüm meslektaşlarımızın emek ve gururunu sizlerle paylaşmaktan büyük mutluluk duyuyoruz.

Yüz yüze görüşebilmenin bile zor olduğu bu dönemde, bir bilim şölenine dönüşen, güzel ve yoğun katılımlı bir sanal kongrenin gerçekleşmesinde büyük özverisi olan, başta 23. Yıllık Kongre Başkanı Sayın Prof. Dr. Gaye TURGUT ULUBAY olmak üzere, tüm kongre ekibine ve kongrede görev alan ve katkı sağlayan tüm hocalarımıza ve meslektaşlarımıza şükranlarımızı sunuyoruz. Kongrede Erken Kariyer Görev Grubunu Pandemi Özel Ödülüne taşıyan tüm bilimsel aktivitelerimizi destekleyen Türk Toraks Derneği Merkez Yönetim Kuruluna, bu grubun kurulması ve tanınmasında büyük emeği ve özverisi olan Sayın Prof. Dr. Metin AKGÜN’e ve tüm bilimsel faaliyetlerimizin en büyük fikir kaynağı ve destekçisi Erken Kariyer Görev Grubu Başkanı Sayın Doç. Dr. Dilek KARADOĞAN’ a teşekkür ederiz.

Paylaşımlarımızın daha da artacağı daha birçok bilimsel platformda ve yüze yüze olabilmenin mutluluğunu yaşayabileceğimiz birçok kongrede tekrar bir arada olabilmek ümidiyle...

Dr. Öğr. Üyesi Feride MARIM

Dr. Fzt. Elif DEVELİ

YAZARLAR

(Alfabetik sıraya göre sıralanmıştır)

Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK

Özge AYDIN GÜÇLÜ

Ayşe BAHA

Selin ÇAKMAKCI

Nazlı ÇETİN

Elif DEVELİ

Nagehan EMİRALİOĞLU

Aslıhan Banu ER

Berrin ER

Merve ERÇELİK

Ökkeş GÜLTEKİN

Fatma Esra GÜNAYDIN

Canan GÜNDÜZ GÜRKAN

Selçuk GÜRZ

Maide Gözde İNAM

Dilek KARADOĞAN

Selen KARAOĞLANOĞLU

İlknur KAYA

Çağla KHURSHUD HUSEYNOVA

Deniz KIZILIRMAK

Abdurrahman KOTAN

Neslihan KÖSE

Feride MARIM

Merve Sinem OĞUZ

Dilara ÖMER TOPÇU

Tuğba ÖNYILMAZ

Neslihan ÖZÇELİK

Ümran ÖZDEN SERTÇELİK

Tuğba RAMASLI GÜRSOY

İnci SELİMOĞLU

Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU

Fatma TOKGÖZ AKYIL

Zehra Nur TÖREYİN

Merve YILDIRIM

Aycan YÜKSEL

İÇİNDEKİLER

1. Güncel Öneri: Güncellenen Ulusal Astım Rehberinde Yenilikler (Uzlaş Raporu)
Elif DEVELİ, Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU, Nagehan EMİRALİOĞLU, Tuğba RAMASLI GÜRSOY
2. Tütün Kontrolünde Saatli Bomba: Yeni Nesil Tütün Ürünleri (Panel)
Dilek KARADOĞAN
3. Uyku Apnesinde Güncel Konular (Güncel Konu)
Özge AYDIN GÜÇLÜ
4. Güncel Öneri: Klinik Sorunlarda Neler Değişti? (Rehber)
Aycan YÜKSEL
5. Nasıl Yaklaşmalıyım? Olgu Sunumları ile (Toraks Büyük Vizitte)
Canan GÜNDÜZ GÜRKAN
6. Coronavirus (COVID-19); Nereden ve Nasıl Geldi, Nereye Gidecek?
Çağla KHURSHUD HUSEYNOVA
7. Geleceğin Tıbbı, Tıbbın Geleceği
Nazlı ÇETİN
8. KOAH Tedavisinde Biyolojik Ajanların Rolü (Karşıt Görüş)
Selin ÇAKMAKCI
9. Güncel Öneri: Akciğer Kanseri Güncel Yaklaşım (Güncel Konu)
Merve Sinem OĞUZ
10. Çocuk Göğüs Hastalıklarında Son Rehberler Neler Öneriyor? (Panel)
Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU, Nagehan EMİRALİOĞLU, Tuğba RAMASLI GÜRSOY
11. Ülkemizde ve Dünyada Meslek Hastalıklarına Bağlı Maluliyet (Panel)
Deniz KIZILIRMAK
12. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Olgularla Yaklaşım (Toraks Büyük Vizitte)
İlknur KAYA
13. Bir Aşı Üç Fayda! (Panel)
Dilara ÖMER TOPÇU
14. Küçük Hava Yollarına Güncel Yaklaşım (Panel)
Zehra Nur TÖREYİN
15. Bilimsel Verilerle Türkiye’de COVID-19 Anatomisi: Turcovid19 (Konferans)
Merve YILDIRIM

16. Pandemide Göğüs Cerrahi Deneyimleri (Yuvarlak Masa)

Selçuk GÜRZ

17. Kronik Solunum Yetmezliği: Yoğun Bakımdan Eve Taburculuk ve Uzun Dönem Takip (Panel)

Berrin ER

18. Erişkin Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Yaklaşımı (Panel)

Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU, Nagehan EMİRALİOĞLU, Tuğba RAMASLI GÜRSOY

19. KOAH'da Akciğer Nakli (Yuvarlak Masa)

Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK

20. Güncel Öneri: Solunum Yolu Hastalıklarında Deneysel Araştırmaların Optimizasyonu. ERS Uzlaşısı Belgesi Ne Diyor? Biz Neresindeyiz? (Uzlaşısı Raporu)

Merve YILDIRIM

21. Erken Kariyer Görev Grubu Toplantısı

İnci SELİMOĞLU

22. Sürdürülebilir Kalkınma ve Akciğer Sağlığı (Panel)

Aslıhan Banu ER

23. Güncel Öneri: Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi (Uzlaşısı Raporu)

Selen KARAOĞLANOĞLU

24. Güncel Öneri: Ulusal Astım Rehberi – Ağır Astım (Uzlaşısı Raporu)

Fatma Esra GÜNAYDIN

25. Türkiye'nin Havası: Bugün, Gelecek ve Riskler (Yuvarlak Masa)

Ökkeş GÜLTEKİN

26. Yoğun Bakımda Enfeksiyonlar (Panel)

Neslihan ÖZÇELİK

27. KOAH'da Erken Tanı (Yuvarlak Masa)

Ayşe BAHA

28. Gerçek Bir Salgın Mı? Salgın Analizi ile Yeni Coronavirüs (COVID-19) (Panel)

Ümran ÖZDEN SERTÇELİK

29. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Tartışmalı Durumlar (Karşıt Görüş)

Merve ERÇELİK

30. Tüberküloz Koruyucu Tedavisinde İzoniazid mi, Rifampisin mi? (Karşıt Görüş)

Feride MARIM

31. COVID-19: Hangi tedavi ne kadar etkili?

Tuğba ÖNYILMAZ

32. Kadın ve Kanser (Panel)

Neslihan KÖSE

33. İPF’de Tedavi Bileşenleri (Karşıt Görüş)

Fatma TOKGÖZ AKYIL

34. COVID-19: Yoğun Bakımda Tedavi

Abdurrahman KOTAN

35. Akılcı İlaç Oturumu

Maide Gözde İNAM

16 EKİM 2020 CUMA OTURUMLARI

ÖZETLEYEN	KONU	SALON NO
Elif DEVELİ Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU Nagehan EMİRALİOĞLU Tuğba RAMASLI GÜRSOY	Güncel Öneri: Güncellenen Ulusal Astım Rehberinde Yenilikler (Uzlaşı Raporu)	1
Dilek KARADOĞAN	Tütün Kontrolünde Saatli Bomba: Yeni Nesil Tütün Ürünleri (Panel)	2
Özge AYDIN GÜÇLÜ	Uyku Apnesinde Güncel Konular (Güncel Konu)	3
Aycan YÜKSEL	Güncel Öneri: Klinik Sorunlarda Neler Değişti? (Rehber)	1
Canan GÜNDÜZ GÜRKAN	Nasıl Yaklaşmalıyım? Olgu Sunumları İle (Toraks Büyük Vizitte)	2
Çağla KHURSHUD HUSEYNOVA	Coronavirus (COVID-19); Nereden ve Nasıl Geldi, Nereye Gidecek?	3
Nazlı ÇETİN	Geleceğin Tıbbı, Tıbbın Geleceği	1
Selin ÇAKMAKCI	KOAH Tedavisinde Biyolojik Ajanların Rolü (Karşıt Görüş)	1
Merve Sinem OĞUZ	Güncel Öneri: Akciğer Kanseri Güncel Yaklaşım (Güncel Konu)	2
Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU Nagehan EMİRALİOĞLU Tuğba RAMASLI GÜRSOY	Çocuk Göğüs Hastalıklarında Son Rehberler Neler Öneriyor? (Panel)	3

Oturum Adı: GÜNCEL ÖNERİ: Güncellenen Ulusal Astım Rehberinde Yenilikler (Uzlaş Raporu)

Erişkin Astımında Öneriler & EAACI nin astım rehberlerine bakışı

Özetleyen: Dr. Fzt. Elif DEVELİ

Kurum: Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

E-mail: elifstn@yahoo.com

Çocukluk astımında öneriler

Özetleyen: Uz. Dr. Tuğba RAMASLI GÜRSOY¹, Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU¹, Doç. Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU², Dr. Fzt. Elif DEVELİ³

Kurum: ¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD, ²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD, ³Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

E-mail: tugbaramasligursoy@gmail.com, tsismanlar@yahoo.com, drnagehan@yahoo.com, elifstn@yahoo.com

Özet:

Bu oturumun amacı Ulusal Astım Rehberi 2020 güncellemesinde yapılan yeniliklerin ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin (EAACI) astım rehberlerine bakışının tartışılmasıdır.

Ulusal Astım Rehberi 2020 güncellemesi, Türk Toraks Derneği ve Türkiye Alerji ve İmmünoloji Derneği tarafından ulusal ve uluslararası kaynaklar ve yazarların uzman görüşlerinin yer aldığı öneriler tablolarını içeren bir rehberdir.

Ulusal Astım Rehberi 2020 güncellemesinde yetişkin astım tedavisindeki majör değişiklikler; tek başına kısa etkili beta-2 agonist (SABA) kullanımının kalkması ve birinci basamak tedaviden başlamak üzere tedaviye mutlaka inhale kortikosteroid (İKS) içeren preparatların eklenmesidir. Tek başına SABA kullanımının kalkmasına neden olarak, özellikle hafif seyirli astım hastalarında SABA kullanımı ile semptomların hemen düzelmesi ve bu durumunun hastalarda fazla dozda SABA kullanımı eğilimi yaratmasıyla mortalitedeki artışa neden olabileceği gösterilmektedir. Ayrıca eski rehberde düzenli İKS kullanımı, diğer tüm basamaklarda olmasına rağmen birinci basamakta ayda 2'den az yakınması olan olgular ve risk faktörü varsa önerilmiştir. Güncel araştırmalar hafif olguların düzenli İKS

kullanmadığını, yan etkisi fazla olan semptom giderici preparatları kullanma eğiliminde olduklarını göstermiştir. Bu nedenle Ulusal Astım Rehberi 2020 güncellemesinde ise birinci basamak astım tedavisinde kontrol edici olarak gereğinde İKS/formoterol ya da gereğinde SABA/İKS kullanımı önerilmektedir. Ayrıca güncellenen rehberde COVID-19 sürecinde astımı olan hastalar için genel hijyenin sağlanması, grip aşısı yapılması, 65 yaş üstü astımlı hastalar için pnömokok aşısı yapılması, tedavinin kesilmemesi, yazılı eylem planı kullanılması ayrıca spirometre ve nebülizatör kullanılmaması yönünde öneriler yer almaktadır. Bununla birlikte güncellenen rehberde fiziksel aktivite ve egzersiz öncesi, beslenme ve seyahat çıkacak astımlılar için önerilerin de yer aldığı ‘Astım ve Sağlıklı Yaşam’ başlığı eklenmiştir.

Ulusal Astım Rehberi 2020 güncellemesine özellikle beş yaş altında astım tanısı koymanın zorluğu göz önünde bulundurularak tanı algoritmaları da eklenmiştir. Altta yatan başka bir akciğer hastalığı olmayan çocuklarda muayenede havayolu obstrüksiyon bulguları varsa, önceden geçirilmiş doktor tanılı bir atak yoksa, bunun ilk atak olabileceği ve hastanın yakın izleme alınması gerektiği fakat önceden geçirilmiş doktor tanılı ≥ 2 atak varsa tedaviden tanıya gidilme önerilmiştir. Havayolu obstrüksiyon bulguları olmayan olgularda ise hasta öyküsünün daha ayrıntılı sorgulanması gerekliliği belirtilmiştir. 5 yaş altı astım tedavisinde rahatlatıcı ilaç kullanımı ihtiyacı daha fazla vurgulanmış ve basamak tedavisinde risk faktörlerinin varlığında basamak düşürme yapılmaması önerilmiştir. Ayrıca, astım tedavisinin zorluklarından biri olan steroid fobisi ve steroidlerin yeterli güvenlik ve etkinlik verilerinin olmaması nedeniyle pediatristlerin lökotrien reseptör antagonistlerine (LTRA) tedavilerinde öncelik vermekte olduğu bilinmektedir; fakat LTRA olan montelukast kullanımının nöropsikiyatrik bozukluklara neden olabileceği uyarısı ile montelukast kullanımına hasta ve ebeveyni ile konuşularak karar verilmesi gerekliliği belirtilmiştir. Bunlara ek olarak rehberde persistan hışıltıyı tanımaya yönelik 7E ve atağın erken bulguları tabloları eklenmiştir. Atak anında ailenin sistemik kortikosteroid veya yüksek doz İKS kullanıma karar vermemesi vurgulanmıştır. Temel atak tedavisine (oksijen, salbutamol ve sistemik steroid) ek olarak ise orta ağır atakta ipratropium bromid, ağır atakta izotonik magnezyum sülfatın (2 yaş üstü çocuklarda) ülkemizde bulunmayan nebulize şeklinde ya da zor durumlarda intravenöz olarak kullanımı önerilmiştir. 6-11 yaş astımlı olgularda birinci basamak tedavide tek başına inhale kısa etkili betamimetik kullanılmaması, ihtiyacı halinde kullandığında ise beraberinde düşük doz İKS kullanımı önerilmiştir. Özellikle ilk kez tedavi başlanacak çocuklarda düşük doz İKS/LABA ön planda olmasına rağmen, orta doz İKS ile kanıt düzeyinin aynı olduğu

bildirilmiştir. Son olarak, biyolojik tedavinin yüksek doz İKS beraberinde 1 veya 2 kontrol edici ilaç alan, son 3 ay ya da daha uzun süredir sürekli semptomu bulunan hastaların açısından değerlendirilmesi önerilmiştir.

Ulusal Astım Rehberi'nin yanı sıra Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) de astım tanı ve tedavi rehberleri yayınlamaktadır. 2019 yılında ev tozu akarlarına karşı duyarlılığı olan alerjik astımlılara yönelik Alerjen İmmünoterapi (AIT) rehberi yayınlamıştır. Yayımlanan rehberde alerjik astım fenotipi, immünolojik duyarlılığı olanlarda alerjen maruziyeti sonucu ortaya çıkan tipik astım semptomlarının varlığı olarak tanımlanmıştır. Alerjik astım fenotipine karar verilirken atopik durum (deri testi, serum spesifik IgE) ve eşlik eden komorbidite (atopik dermatit, yiyecek alerjisi ve alerjik rinit) varlığının alerjik astımı işaret eden bulgular olduğu fakat hastanın alerjik astım tanısının kesinleşmesi için hasta hikayesi ve provokasyon testleriyle alerjik duyarlılığın semptomlar üzerine etkisinin de değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Alerjik duyarlılığı olan astım tanısı alan olgularda klasik tedavi, alerjik astım tanısı alan olgularda klasik tedaviye ek olarak alerjen immünoterapi önerilmektedir. Alerjik astım hastaları için ev tipi akar (HDM) sublingual immünoterapi (SLIT) tablet, HDM SLIT damla ve HDM subkütanöz immünoterapi (SCIT) kullanılabilir. HDM SLIT tablet kısmen ya da kontrol altında astımı olan erişkin hastalarda astım ataklarının azaltılması ve astım kontrolünün geliştirilmesi için, HDM SLIT damla astımı kontrol altında olan erişkin ya da çocuk hastalarda semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması, HDM SCIT ise astımı kontrol altında olan erişkin ya da çocuk hastalarda semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması için koşullu ek tedavi olarak önerilmektedir. Ayrıca, AIT alerjik rinit ve astımın birlikte görüldüğü hastalarda üst ve alt solunum yolu tedavisi açısından fayda sağlayabileceği görüşüyle güçlü öneriler arasında yer almıştır. EAACI tarafından yayımlanan ağır astım hastaları için biyolojik ajanların seçimine yönelik diğer rehberde ağır astım ataklarında her bir biyolojik ajan için güçlü ve koşullu önerilerle, biyolojik maddelerin seçimi için algoritmalar yer almaktadır. Son olarak, COVID-19 pandemisi sürecinde astım hastalarında biyolojik ajanların seçimine yönelik yayımlanan durum raporunda COVID-19 pozitif ve ev izolasyonunda ya da hastanede yatan hastalarda en az 2 hafta ve/veya SARS-CoV-2 testi negatif olana kadar biyolojik tedavinin kesilmesi önerilmektedir.

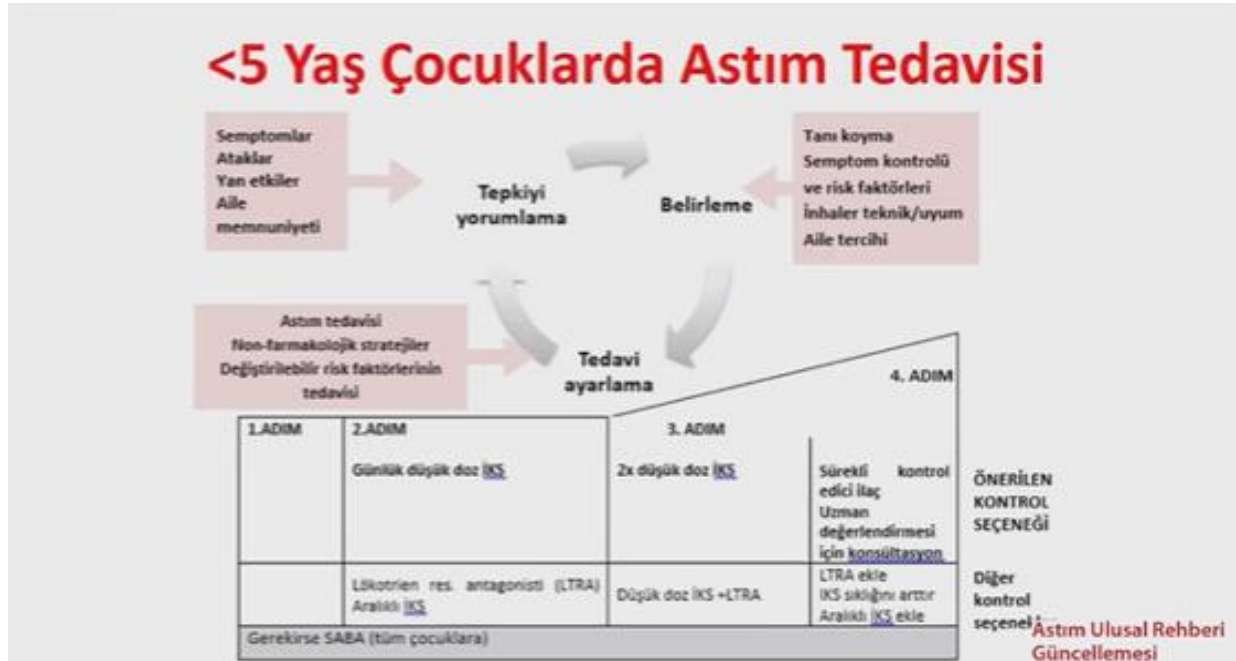
Sonuç olarak, Ulusal Astım Rehberi 2020 güncellemesinde astım tanısı almış yetişkin hasta tedavisinde tek başına kısa etkili beta-2 agonist (SABA) kullanılmaması ve birinci basamak tedaviden başlamak üzere tedaviye mutlaka inhale kortikosteroid (İKS) içeren

preparatların eklenmesi önerilmiştir. 5 yaş altı astımlı çocuklarda rahatlatıcı ilaç kullanımı ihtiyacı ve atak anında ailenin sistemik kortikosteroid veya yüksek doz İKS kullanıma karar vermemesi vurgulanmıştır. 6-11 yaş astımı olan çocuklarda ise birinci basamak tedavide tek başına inhale kısa etkili betamimetik kullanılmaması, ihtiyacı halinde kullandığında beraberinde düşük doz İKS kullanması önerilmiştir. Ayrıca, Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) astım tanı ve tedavi rehberlerine bakıldığında alerjik astım hastaları için ev tipi akar (HDM) sublingual immunoterapi (SLIT) tablet, HDM SLIT damla ve HDM subkütanöz immunoterapi (SCIT) olmak üzere üç çeşit immünoterapi önerilmiştir. Ayrıca, COVID-19 pandemisi sürecinde astım hastalarında biyolojik ajanların seçimine yönelik yayınlanan raporuda COVID-19 pozitif ve ev izolasyonunda ya da hastanede yatan hastalarda en az 2 hafta ve/veya SARS-CoV-2 testi negatif olana kadar biyolojik tedavinin kesilmesi önerilmiştir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Yetişkin astım tedavisinde tek başına kısa etkili beta-2 agonist (SABA) kullanılmaması önerilmiştir.
- Yetişkin astım tedavisinde birinci basamak tedaviden başlamak üzere tedaviye mutlaka inhale kortikosteroid (İKS) içeren preparatların eklenmesi belirtilmiştir.
- 5 yaş altı çocuklarda astım tanısı koyma algoritmalarına rehberde ilk kez yer verilmiştir.
- 5 yaş altı çocuklarda rahatlatıcı ilaç kullanımı ihtiyacı daha fazla vurgulanmıştır.
- Çocukluk çağı astımında steroid fobisi tedavi zorluklarındandır.
- LTRA olan montelukast nöropsikiyatrik bozukluklara neden olabileceği için hasta ve ebeveyni ile konuşularak kullanımına karar verilmelidir.
- 6-11 yaş astımlı olgularda birinci basamak tedavide tek başına inhale kısa etkili betamimetik kullanılmaması, ihtiyacı halinde kullandığında beraberinde düşük doz İKS kullanması önerilmiştir.
- Alerjik astım hastaları için ev tipi akar (HDM) sublingual immunoterapi (SLIT) tablet, HDM SLIT damla ve HDM subkütanöz immunoterapi (SCIT) olmak üzere üç çeşit immünoterapi önerilmiştir.
- Alerjen imünoterapi alerjik rinit ve astımın birlikte görüldüğü hastalarda üst ve alt solunum yolu tedavisi açısından fayda sağlayabileceği görüşüyle güçlü öneriler arasında yer almıştır.

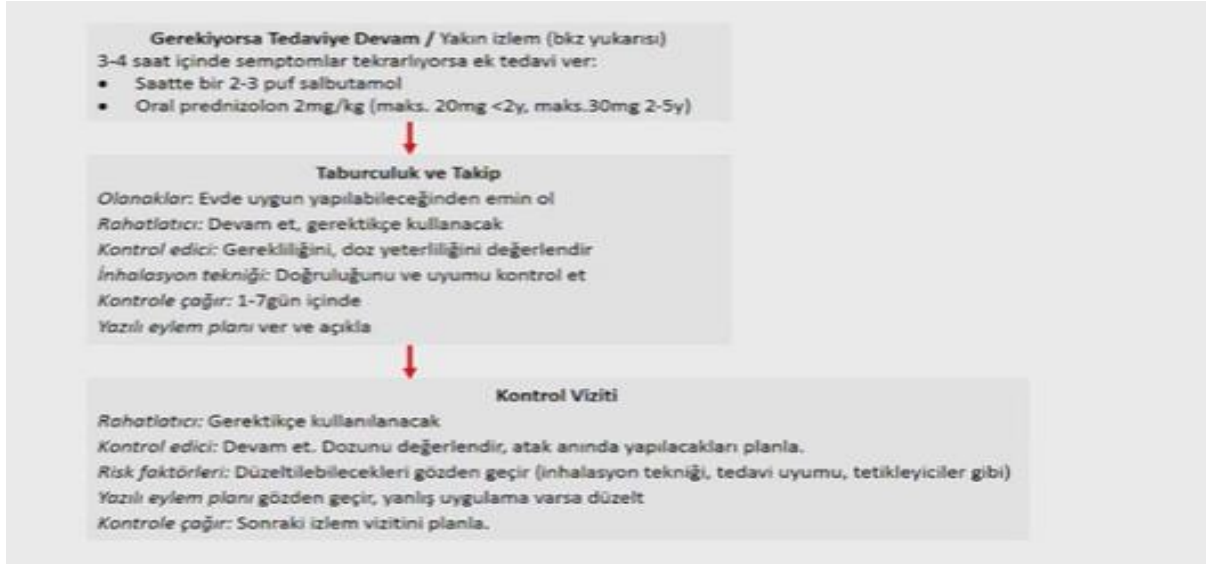
- COVID-19 pozitif ve ev izolasyonunda ya da hastanede yatan hastalarda en az 2 hafta ve/veya SARS-CoV-2 testinin negatif olana kadar biyolojik tedavisinin kesilmesi önerilmiştir.



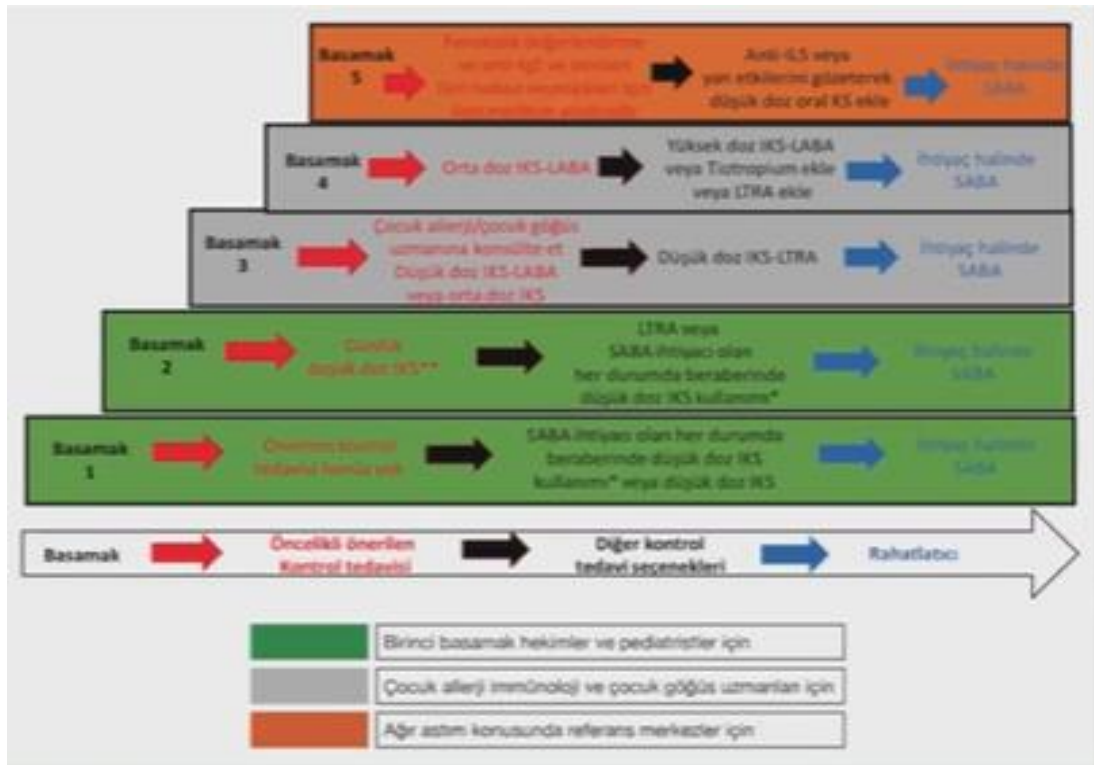
Şekil 1: <5 yaş çocuklarda astım tedavisi



Şekil 2: Akut/subakut astım atağı veya akut hışıltı ile başvuran çocuğa yaklaşım



Şekil 2 (Devamı): Akut/subakut astım atağı veya akut hışıltı ile başvuran çocuğa yaklaşım



Şekil 3: 6-11 yaş çocuklarda astım tedavisi

Kaynaklar:

1. Astım Tanı ve Tedavi Güncellemesi 2020. Available from: <https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/OYHYXiC8BxpNVuUb>
2. Çocukluk Çağı Astımı El Kitabı 2020

3. Global strategy for asthma management and prevention. (2020 update). Available from <https://ginasthma.org/>
4. Agache I, Lau S, Akdis CA, et. al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. Allergy 2019; 74(5): 855-873.
5. Agache I, Akdis C, Akdis M, et. al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. Allergy. 2020.
6. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA et. al. A. Considerations on Biologicals for Patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: an EAACI Statement. Allergy. 2020.

**TÜRK TORAKS DERNEĞİ**

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre





16 Ekim 2020, Cuma | SALON 1 | 08.30 – 10.00

Astım Alerji Çalışma Grubu (TTD, AİD ve EAACI)

GÜNCEL ÖNERİ: Güncellenen Ulusal Astım Rehberinde Yenilikler (UZLAŞI RAPORU)

Oturum Başkanları: Hasan Bayram, Bülent Şekerel

- Erişkin astımında öneriler
Gülfem Çelik
- Çocukluk astımında öneriler
Özge Uysal Soyer
- EAACI'nin astım rehberlerine bakışı
Ioana Agache

Oturum Adı: Tütün Kontrolünde Saatli Bomba: Yeni Nesil Tütün Ürünleri (PANEL)

Özetleyen: Doç. Dr. Dilek KARADOĞAN

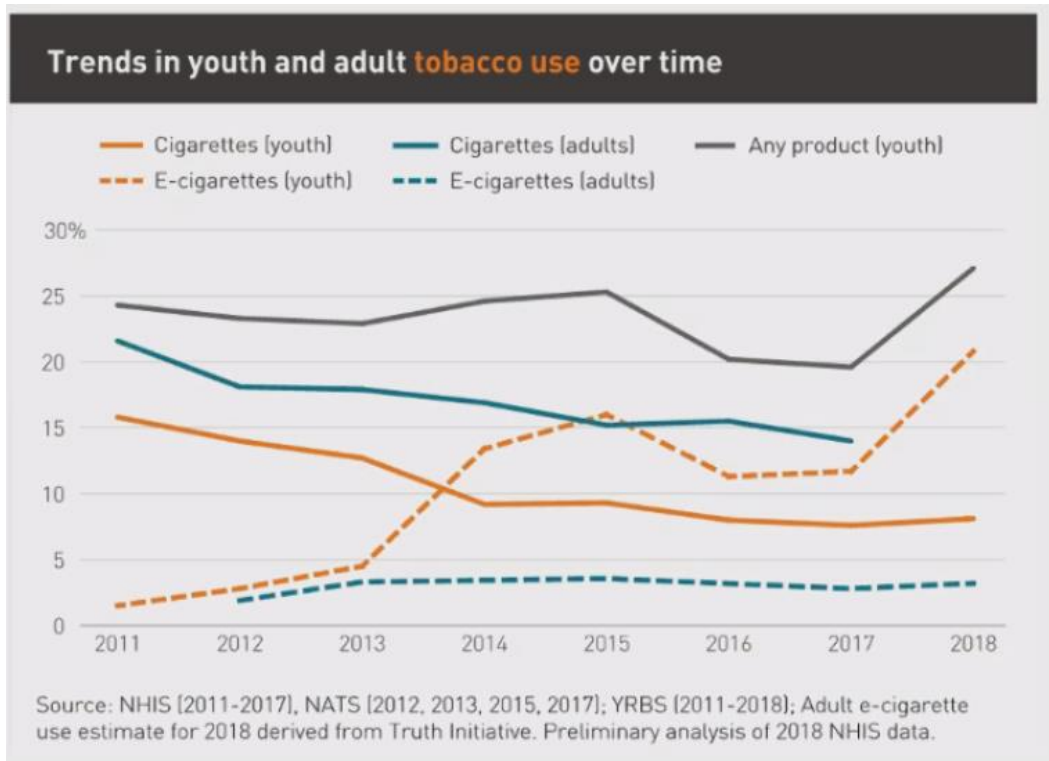
Kurum: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD .

E-mail: cakmakcidilek@yahoo.com

Özet:

Yeni nesil tütün ürünlerinin tehlikeleri üzerine yapılan panelde ilk konu başlığı olan; ‘Yeni nesil tütün ürünleri Türkiye’de yasak mı serbest mi?’ konulu sunumda elektronik sigaranın daha güvenli olduğu konusunda medya aracılığı ile e-sigara savunucularının yaptığı aldatıcı yansımalarla değinildi. Ruhsatlandırma, tütün talep ve arzını düşürmeye yönelik düzenlemelerin (ticari sunuma son vermek, yeni nesil tütünlerin üretimini ve ticaretini toptan yasaklamak gibi) önemine değinildi. Yeni nesil tütün ürünlerine yasaklar getiren ülkelerden söz edildi. Yasaklamanın gerekliliğine ancak meşru bir şirketin FDA tarafından meşru kılınmış bir ürününü mevcut yasal zeminde yasaklamanın kolay olmadığına dikkat çekildi. Koruyucu ve önleyici bir düzenleme rejimine geçiş yani 4733 no’lu yasanın fesih edilmesi, yerine halk sağlığı perspektifi ile yeni bir tütün kanununun yer alması gerektiği belirtildi.

‘Yeni kavramlar yeni tehditler’ başlıklı konuşmada; değişen kavramlar ve endüstri taktiklerine yer verildi. Endüstrinin bilimleşme, bilim enstitüleri gibi görünme çabasına değinildi ve bilim dünyasının da endüstrileşmekte olduğu somut örnekler üzerinden açıklandı. Endüstri stratejileri arasında; ürün çeşitliliği yapmanın, yeni müşteriler kazanmanın ve eski müşterileri korumanın hedeflendiği belirtildi. Öte yandan sigara kullanmak istemeyen gençlere yeni ürünlerin pazarlanmasının hedeflenmekte olduğu ifade edildi. Tütün endüstrisinin, genel toplumda ve etkili zümrelerde itibarını arttırmayı hedeflediği vurgulandı. İlaveten tütün endüstrisinin politika yapıcılarla sıcak ilişkiler kurmayı ve tütün kontrolü politikalarına karşı lobi etkinliklerinde bulunmayı hedeflediğine dikkat çekildi.



Şekil: Turuncu çizgiler gençlerin sigara kullanımında azalmayı göstermekte, turuncu kesik çizgi ise gençlerin e-sigara kullanımında artışı göstermekte

Dumansız mı, tütünsüz mü veya nikotinsiz mi? başlıklı konuşmada; yeni nesil ürünlerin yeni bir tartışmaya yol açtığına değinildi. Zararları veya yararları konusunda yeterli kanıt olmadığı, tütün kullanımına bağlı ölüm ve engelliliği azaltmaya katkı sağlayıp sağlamayacağına ilişkin ikilemin bulunduğu belirtildi. Süren gayretin amacı dumansız dünya mı, tütünsüz dünya mı, nikotinsiz dünya mı? Tütün endüstrisi pazarlama yöntemlerinin sorunlara yol açtığı belirtildi. Kendilerine sigaranın zararlarını azaltmaya çalışan bir konum oluşturmaya çalıştıkları, hatta Philip Morris International (PMI)'nin 2018 yılında 'Dumansız bir dünya – dumansız bir gelecek' sloganı ile bir dernek kurduğu anlatıldı. İmajlarını normalleştirmeye çalışmak ve hükümetlerin düzenlemelerini etkileme gayretinde oldukları belirtildi. Diğer yandan, Finlandiya, Yeni Zelanda ve Kanada gibi ülkelerde yapılan düzenleme ile erişkinlerin sigara içme prevalansının %5'in altına indirilmesinin hedeflendiği belirtildi. Bu hedeflere ulaşmak için yeni ve yaratıcı politika yaklaşımlarının üretildiği belirtildi. Etkili tütün kontrolünün anahtarının, işe yaradığını bildiğimiz temellere odaklanarak sağlanmakta olduğu ifade edildi. Bu da fiyat ve vergi önlemlerinin uygulanması, tütün dumanına maruziyetin önlenmesi, sağlık uyarılarını uygulamayı, her türlü tütün reklam, promosyon ve sponsorluğunu yasaklamayı gerektirdiği, ilaveten düşük ve orta gelirli ülkelerin

bu politikaları etkin bir şekilde uygulamaları için ihtiyaç duydukları teknik ve mali yardımı almalarını sağlanması gerektiği ifade edildi.

Oturumun son konuşması ‘Tütün kontrolü için neden daha çok çalışmalı’ başlıklı konuydu. Yeni nesil tütün ürünlerinin kontrolü için toplum sağlığı için toplum adına, insanlık adına, bilimsel, etik ve ahlaki değerlerin çizdiği sınırlarda, bilimsel yöntemlerle aynı amaç için çalışan bütün kişi ve kurumsal yapılarla işbirliği içerisinde hedefe yönelik mücadele verilmesi gerektiği belirtildi. Tıpkı güvenli bir uçak seyahatinin sağlanması için gereken bütün bileşenlerin eksiksiz olması gerektiği gibi, yeni nesil tütün ürünlerinin kontrolü için de; güçlü kamu, yardımcı bütün kurumlar, güçlü tütün kontrolü politikaları ile sağlıklı bir mücadelenin mümkün olduğu bu benzetme üzerinden anlatıldı. Yeni ürünlerin tercih nedenleri arasına ucuz fiyat, klasik sigaranın bırakılması, merak, başka bir şey deneme isteği gibi etmenler olduğu belirtildi. Endüstri taktikleri arasında bilimsel çalışmalara yönelik: Çıkar gruplarını destekleyen araştırmalara fon sağlandığı, araştırmalara endüstrinin katıldığı bilgisinin gizlendiği, çıkar gruplarını destekleyen araştırmaları yayınlamanın, çıkar gruplarını desteklemeyen araştırmaları geriletmeye/baskılamaya çalışmanın, çıkar gruplarını desteklemeyen araştırmaları eleştirmenin, bilimsel standartları/kriterleri değiştirmenin, çıkar gruplarının verilerine basında yer vermenin, çıkar gruplarının verilerini doğrudan politika yapıcılar, karar vericiler arasında yaymanın uygulandığı sıralandı. M-POWER izleminin tütün kontrolü için yeterli olmadığına değinildi. Tayvan’dan yapılan bir çalışmada önümüzdeki 50 yıl için M-POWER stratejileri en üst düzeyde uygulansa bile yeni politikalara ihtiyaç olduğunun bildirildiği anlatıldı (1). Yeni ürünlerin hedefinin gençler olduğu, DSÖ Avrupa Bölgesinde 3,9 milyon adolesanın herhangi bir tütün ürünü kullanmakta olduğu belirtildi.

Sonuç olarak bu panelde yeni nesil tütün ürünleri ile tütün endüstrisinin gençleri hedef seçtiği, bu hedefe ilerlemek için uyguladığı yeni taktiklere yer verildi. Yeni tütün ürünleri ile mücadelede yeni yasal düzenlemelerin gerekliliği önem arz etmektedir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Yeni tütün ürünlerinin yasaklanması için halk sağlığı perspektifinde yeni yasal düzenlemelere gereksinim vardır.
- Tütün endüstrisi daha az zararlı, dumanlı gibi terimlerle yeni bir algı ve konum kazanma gayreti içerisinde.
- Yeni tütün ürünlerinin hedefleri sigara içme oranlarında düşüş olan genç nüfustur.
- Yeni tütün ürünlerinin kontrolü güçlü kamu, yardımcı bütün kurumlar, güçlü tütün kontrolü politikaları ile mümkündür.

Kaynaklar:

1. Sanna M, Gao W, Chiu YW, Chiou HY, Chen YH, Wen CP, Levy DT. Tobacco control within and beyond WHO MPOWER: outcomes from Taiwan SimSmoke. Tob Control. 2020 Jan;29(1):36-42. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054544. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30397030; PMCID: PMC6952844.

TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



16 Ekim 2020, Cuma | SALON 2 | 08.30 – 10.00

Tütün Kontrolü Çalışma Grubu

Tütün Kontrolünde Saatli Bomba: Yeni Nesil Tütün Ürünleri (PANEL)

Oturum Başkanları: Ege Güleç Balbay, Ali Nihat Annakkaya

- Yeni nesil tütün ürünleri: Türkiye’de yasak mı, serbest mi?
Efza Evrengil
- Yeni kavramlar, yeni tehlikeler
Elif Dağlı
- Tütünsüz dünya mı, dumanlı dünya mı?
Ryan Forrest
- Tütün kontrolü için neden daha çok çalışmalı?
Dilek Aslan

Oturum Adı: Uyku Apnesinde Güncel Konular (GÜNCEL KONU)

Özetleyen: Uz. Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜ

Kurum: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: drozgeaydinguclu@gmail.com

Özet:

OSA ağırlığını belirlemede AHİ yeterli mi?

Obstruktif uyku apnesi (OSA) tanısında olguların semptomları, bulguları ve eşlik eden komorbid hastalıkları sorgulanmaktadır. Kardiyak ve metabolik komorbiditeler OSA ile birlikte sık görülmektedir. Polisomnografide tanısız değerlendirme apne hipopne indeksi (AHİ) verilerine göre değerlendirilmektedir. AHİ $\geq$ 5/saat ve OSA semptomları ve/veya ilişkili komorbid hastalığın varlığı ya da tek başına AHİ $\geq$ 15/saat olması OSA tanısı koydurmaktadır. AHİ düzeyine göre olgular; AHİ <5 ise basit horlama, 5-15 arası ise hafif OSA, 15-30 arasında ise orta OSA ve >30 ise ağır OSA olarak sınıflandırılmaktadır. Hafif OSA olgularında kilo verme, pozisyonel tedavi, ağız içi araç tedavisi ve cerrahi tedaviler uygulanmakta iken orta-ağır OSA olguları ile hafif OSA olgusunun semptomatik olması, eşlik eden komorbid hastalık varlığı ya da kritik işte çalışıyor olması halinde PAP tedavisi önerilmektedir. Apne hipopne indeksi; OSA tanısı koyma ve hastalığın ağırlığını belirlemede, tedavi kararı verme ve cihaz geri ödeme yönetmeliğinde, maluliyet ve sürücü belgelerinde değerlendirme amacı ile günümüzde kullanılan bir polisomnografi parametresidir (1). Ancak, PSG parametrelerinden hipoksi ile ilişkili parametrelerin AHİ'den ziyade özellikle semptomlar ve komorbiditeler ile daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: OSA tanısında klinik ve komorbiditeler ile ilişkili polisomnografi parametreleri

OSA Ciddiyet Ölçümü	İlişkili Klinik Sonuç
%4 desatürasyon	Hipertansiyon
%2 desatürasyon	İnsülin direnci
Desatürasyon süre ve derinliği	Kardiyovasküler mortalite
Solunumsal olay süresi	Tüm nedenlerle mortalite
SpO ₂ <%90 (%)	Trombosit agregasyonu
Arousal sıklığı	Hafıza, yorgunluk
Epworth uykululuk skoru	CPAP'tan yarar görme
Yok	Trafik kazası riski

Polisomnografide skorlanan apne ve hipopnelerin aynı etkide olmaması ve farklı laboratuvarların tanıda farklı hipopne değerlendirme yöntemlerinin olması, apne ve hipopne süresinin değerlendirilmemesi, pozisyonel ya da REM ilişkili AHİ'deki farklılıklar, AHİ'nin yaş ve cinsiyete bağlı değişkenlik göstermesi ve hastalık ile ilişkili semptomlar ile komorbiditelerin AHİ düzeyi ile korele olmaması nedeniyle AHİ'nin OSA tanısında ve hastalık ağırlığını belirlemede yeterli olmadığı düşünülmektedir (2).

Apne ve hipopneler arasında hipoksi, uyku bölünmeleri, sempatik aktivite artışı ve intrasorask basıncı değışiklikleri olmaktadır. Apne ve hipopnelerin sayısı dışında tüm bu parametrelerin varlığı komorbiditelerin ortaya çıkmasında etkilidir (Şekil 1).



Şekil 1: OSA olgularında AHI ile birlikte diğer parametrelerin komorbiditeler üzerine etkisi

AHI dışında hastalığın ağırlığını değerlendirmede gündüz uyku hali, apne-hipopne süresi, arousal indeksi, hipoksiyi gösteren parametreler değerlendirilebilir. Gündüz ağır uyku hali (GAUH) ile AHI ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada özellikle OSA saptanmayan kadın olguların GAUH düzeylerinin en fazla olduğu, hafif-orta ağır OSA olgularında ise AHI artışı ile birlikte uyku halinde lineer bir artış olduğu görülmüştür. N3 derin uyku ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada N3 olgusu en az olan olgularda 5 yıllık takipte daha fazla hipertansiyon görüldüğü saptanmıştır. Komorbidite-mortalite ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise komorbid hastalık sayısı fazla olan OSA olgularının daha az sağ kalımının olduğu tespit edilmiştir (3). ESADA çalışması verilerine göre ODI parametreleri ile AHI düzeyi karşılaştırıldığında ODI'nin hipertansiyon ile ilişkisinin olduğu ve ODI düzeyi en yüksek olan hastalarda HT riskinin arttığı saptandı (4).

Her görülen solunumsal olayda gerçekleşen desaturasyon alanının hesaplanması ile hipoksik yük değerlendirilmektedir. Hipoksik yük “desaturasyon alanları/uyku süresi (%dk/saat)” olarak hesaplanmaktadır. Hipoksik yük arttıkça OSA olgularında sağ kalımın azalmış olduğu bildirilmiştir.

Klinik, patofizyolojik özellikler, genetik faktörler ve risk faktörleri doğrultusunda OSA fenotipleri oluşturulmaya başlanmıştır. Keenan ve arkadaşları 972 hastanın klinik fenotiplerini değerlendirmiş 5 alt küme oluşturmuştur. Bu kümeler sırası ile insomnia, minimal semptomatik, üst hava yolu semptomları ile birlikte uykululuk olan, yalnızca üst hava yolu semptomları olan ve yalnızca uyku hali olan gruplardır. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi komorbid hastalıkların insomnia grubunda en sık, yalnızca üst hava yolu semptomları olan grupta ise en az olduğu saptanmıştır. Gündüz uyku hali olan olguların CPAP uyumunun daha fazla olduğu insomnianın eşlik ettiği OSA olgularında daha fazla komorbid hastalık olduğu bildirilmiştir (5).

Günümüzde OSA olgularını PAP cihazları ile tedavi etmekteyiz ancak fenotiplere yönelik kişiselleştirilmiş tedavi yöntemleri uygulanması düşünülmelidir (6). Tıpkı KOAH olgularında güncel sınıflamadaki fenotiplemeye benzer şekilde AHI ≥ 15 olan OSA olguları semptom ve komorbidite varlığına göre 4 gruba ayrılmıştır (Şekil 2).



Şekil 2: Çok değişkenli Baveno Sınıflandırması

Çok bileşenli Baveno sınıflandırması olarak nitelendirilen bu sınıflandırma ESADA kohortunda da valide edilmiştir. PAP tedavisi ile B ve D grubunda uykusuzluk semptomunun daha fazla düzeldiği, C ve D grubunda kan basıncı azalmanın daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Tedaviden en az fayda gören grup ise A grubu olarak bildirilmiştir (7).

Sonuç olarak; AHI tek başına OSA ağırlığını belirlemede yeterli görülmemektedir. Fenotiplerin değerlendirilmesi kolay olmasa da Baveno sınıflandırması kişiselleştirilmiş tedavi ve fenotiplemede yol gösterici olarak umut vaat etmektedir. AHI bir polisomnografi parametresidir, hedefimiz AHI'yi değil bütüncül olarak değerlendirip OSA'yı tedavi etmek olmalıdır.

Eyvah! OSA'lı hastam ehliyetini yenileyecek

Sürücü adayları ve sürücülerde aranacak sağlık şartları ile muayenelerine dair yönetmelikte değişiklik yapılmasına dair yönetmelik 29/12/2015 tarih ve 29577 sayısı Resmi Gazete'de yayınlanmış, 01/01/2016 tarih itibarı ile geçerli görülmüştür.

31/12/2020 tarihine kadar tüm ehliyetlerin yenilenmesi zorunlu tutulmuştur ancak bu süre 31/12/2022 tarihine kadar uzatılmıştır. OSAS olgularında trafik kazası riski 1,2-4,89 kat daha fazla olarak tespit edilmiştir. Kurum hekimlerine verilen eğitim sonrasında kendi kurum hekimi personeline sağlık raporu verebilecektir. Gerçeğe uygun olmayan raporlar geçersiz sayılmakta ve sorumlular hakkında Cumhuriyet Başsavcılığına suç duyurusunda bulunulur ve ilgili hekim bir daha sürücü sağlık raporu veremez.

Pratisyen hekim tarafından ilk muayene yapılır, engel hali olmayana rapor verilir. Engel hali olan veya karar verilemeyen aday uzmana sevk edilir. İlk muayene sonucunu gösteren rapor ile uzman hekim tarafınca düzenlenen rapor birlikte geçerlidir.

Yönetmeliğe göre ağır OSAS (AHI>30/saat) ve orta OSAS (AHI 15-30 arasında olan) ile birlikte gündüz uyku hali olan kişiler tedavi görmeden sürücü belgesi alamazlar. Uyku apnesi tespit edilen, tedavi ile kontrol altına alınmış olan kişilerin sürücü belgesi en az bir uyku sertifikalı doktor ve bir KBB uzmanı olan 3 hekimlik bir heyet tarafınca verilebilir. Hastalığın şiddeti, tedaviden alınan yanıt, PAP tedavisine uyum gibi faktörler dikkate alınarak ikinci grup sürücü belgesi sınıflarından alıp alamayacağı ile ambulans, resmi veya ticari araç kullanıp kullanamayacağı raporda belirtilmelidir.

Beden kitle indeksi (BMI) 33 ve üzerinde olan kişilerden, semptom varlığına bakılmaksızın tüm gece polisomnografi istenmelidir. Benzer şekilde tanıklı apne ve gündüz uyuklama semptomu olan sürücü adaylarından da tüm gece polisomnografi istenmelidir. Süre belirtilmemişse rapor düzenlenme tarihinden itibaren 2 yıl süre ile geçerli kabul edilmektedir.

OSAS tespit edilen ve PAP tedavisi kullanan kişinin ehliyetinin yenilenmesi ya da onaylanması sürecinde kişinin cihaz kayıtları değerlendirilir. Son bir yılda cihaz kullanım yüzdesi, ortalama cihaz kullanım süresi (saat/gün) ve rezidü AHI değerleri raporda belirtilmelidir. PAP cihazından veri temin edilemeyen kişilerde ise kendi ifadesine göre cihaz uyumunun bildirilmesi gerekmektedir.

OSAS yönünden yakınması olmayan, yeterli kullanım süresi ve cihaz uyumu olan sürücü adayları için PAP cihazı kullanırken sürücü olabilir raporu düzenlenebilir. Rapor düzenlenen sürücü adaylarının yıllık kontrolleri gerekmektedir.

Mevcut yönetmelikte bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Örneğin, AHI<15 olan, AHI 15-30 arası olup semptom tarif etmeyen sürücü adayları için bir kısıtlama ve düzenleme bulunmamaktadır. Ağır ve gündüz uyku hali olan orta OSAS olgularının tedavi için bir kriteri bulunmamaktadır.

Polisomnografide Doğru Bildiğimiz Yanlıklar

Uyku testinin geçerli olarak değerlendirilebilmesi için en az 6 saatlik uyku kaydı gerekmektedir, kayıt esnasında uyku etkinliği de %70 olmalıdır. Bu yüzdenin altında ise test tekrarı gerekmektedir. Semptomu olan ve ilk gece PSG'sinde AH<5 OSA (-) saptanan olguların %64'üne tekrarlayan test sonucunda OSA (+) saptanmıştır.

AASM, split night (yarı gece) çalışmalarında 3 saatlik uyku testinde AHİ>40 ya da AHI 20-40 arasında olup uzun apneler ve derin desaturasyonların varlığını OSA tanısında yeterli görmektedir. OSA tanısı saat başına düşen toplam apne ve hipopne sayısını ifade eden AHI ile koyulmaktadır. Respiratory disturbance index (RDI)'de toplam apne ve hipopne sayısına sayısına ek olarak RERA sayısını da kapsamaktadır. Düşük AHI yüksek RERA varlığında üst hava yolu rezistans sendromu (UARS) tanısı koyulmaktadır. RDI, RERA'ları da kapsadığı için daha değerlidir ancak UARS ICSD-3'e göre bir hastalık olarak değerlendirilmemektedir. OSA'da uyku latansı kısa, insomniye uzundur. Hastanın polisomnografi öncesinde bir gece önceki uykusunun yeterli olup olmadığı, gündüz uyumuş olabileceği, uykuyu etkileyen ilaç kullanıp kullanmadığı ve fiziksel aktivite durumu değerlendirilmelidir.

Nokturnal oksijen desaturasyonu; gecenin %30'unun SpO₂ %90'ın altında olması veya tüm gece SpO₂ ortalamasının %88'in altında olması veya en az 5 dk süre ile oksijen saturasyonunun %88'in altında olması olarak değerlendirilmektedir (8). Arteriyel kanda ölçülen PaO₂ düzeyinin SaO₂ ile olan korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada özellikle SaO₂ düzeyi 90 üzerinde PaO₂ düzeyi ile korele iken 80-70 düzeyine indiğinde güvenilirliğin azaldığı bildirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Kan gazında ölçülen parsiyel oksijen düzeyinin oksijen saturasyonu ile korelasyonu

SpO ₂ (on monitor)	Calculation for PaO ₂	Resultant PaO ₂ range
100%-90%	Decrease PaO ₂ by 4 mmHg for every single percent reduction in SpO ₂	100-60 mmHg
90%-80%	Decrease PaO ₂ by 1.5 mmHg for every single percent reduction in SpO ₂	60-45 mmHg
<80%	Divide SpO ₂ by 2 to reach to a PaO ₂ level	40 mmHg and downward

Alkol kullanımı ile uykuya dalma süresi kısalmır, fragmantasyon artar, REM evresine giriş güçleşir ancak alkol düzeyi kanda azaldığında REM reboundu gerçekleşebilir. Kronik alkol kullanan olgu PSG öncesinde alkol kesilirse çekilme belirtileri, uykuya dalma süresinin uzaması görülebilmektedir. Kronik alkolik olan olguların uyku profilini doğru değerlendirebilmek adına her gün aldığı miktarda alkol tüketmesi önerilebilir.

OSAS'lı hastalarımızı yeterince takip edebiliyor muyuz? Ne yapmalıyız?

Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisine uyum oranları dünyada %39-89 arasında olup ülkemizde bu oran %48,9-63,9 aralığındadır. Tedavi önerilen hastaların %25'inin tedaviye hiç başlamadığı bildirilmiştir.

Tedavinin yeterli, uyumun etkili olarak değerlendirilmesi için hastaların haftanın 5 günü, gecede en az 4 saat kullanması gerekliliği bildirilmiştir. Gündüz aşırı uyku halinin subjektif düzelmesi için ≥ 4 saat, MSLT ile objektif iyileşmenin gösterilebilmesi için ≥ 6 saat, FOSQ ile değerlendirilen uyku ile ilişkili yaşam kalitesinde iyileşme için $\geq 7,5$ saat kullanım gerekmektedir. En az 6 saat cihaz kullanımı ile hafızada iyileşme görülebilir.

Dodds ve ark. kısa ve uzun süreli CPAP kullanımının mortalite üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada tedavi kullanmayan, PAP tedavisinin 5 yıl ve daha az süre (kısa süreli) ile kullanan ve 5 yıldan daha uzun süredir (uzun süredir) kullanmakta olan hastalar değerlendirilmiştir. Uzun süredir cihaz kullananlara göre cihaz kullanmayanların 5,63 kat artmış mortalite riski olduğu, kısa süreli cihaz kullananlara göre ise 3,1 kat artmış mortalite riski olduğu belirlenmiştir (9).

Sosyodemografik özellikler, eşlik eden hastalıklar, hastalık ağırlığı ve fenotipi, kullanılan maske, nemlendirici kullanımı, hava kaçağı, klostrofobi ve cihaz eğitimi alıp almaması hastanın tedaviye olan uyumunu belirlemektedir.

AHI<15 olan, tanıda ODI düşük olan, asemptomatik olgular ile PAP titrasyonunda yetersiz uyku etkinliği olan, gözetimsiz titrasyon uygulanan, ilk kez PAP kullanan ve sosyal desteği olmayan olguların tedavi uyumsuzluğu ile karşı karşıya kaldığı bildirilmiştir.

Tedavi uyumunu arttırmak için hasta eğitimi, yan etki yönetimi, motivasyon artırıcı yaklaşımlar, sosyal destek ve gereklilik halinde farmakolojik tedavi desteği de gerekmektedir. Tedavide uyumun en önemli bileşenlerinden biri de hastanın tedavi süresince takibidir. Tedavisini reddeden ve cihazı kullanmayan olguların büyük çoğunluğu tedaviyi ilk 1 haftada bırakmaktadır. Bu yüzden önerilen takip planı 1 hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl sonu olarak uygulanabilir. Takip yüz yüze, telefon ile ya da telemedicine ile yapılabilir. Kontrollerde hastaların semptomları sorgulanmalı, yaşam kalitesi, gündüz uyku hali değerlendirilmeli, eşlik eden obezite, hipertansiyon, DM, hipotiroidi gibi komorbiditeler kontrol altında tutulmalıdır. Yan etkiler varsa tespit edilmeli, sorun etkin bir şekilde hızla çözümlenmelidir. Tedaviye uyum verileri için cihaz kullanım süreleri, günlük kullanım grafikleri değerlendirilebilir. Hava kaçağı tespit edildiğinde maskeyi doğru kullanıp kullanmadığı değerlendirilmeli, nazal-oral tıp değişimi düşünölmeli, ağız açık nefes alanlarda çene bandı kullanılması değerlendirilebilir. Telemedicine yöntemi ile cihaz verileri değerlendirilebilir, yan etkiler saptanabilir, sorunlar hızla çözümlenebilir, motivasyonu artırıcı davranışlar ile hasta uyumu artırılabilir.

Semptomlar devam ediyor veya tekrarlıyorsa, sonradan tedavi uyum problemi ortaya çıkmış ise, BMI değişikliği ve komorbid hastalıklar yeni eklenmiş ise kontrol amaçlı titrasyon yapılabilir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- AHI tek başına OSA ağırlığını belirlemede yeterli görölmemektedir.
- Fenotiplerin değerlendirilmesi kolay olmasa da Baveno sınıflaması kişiselleştirilmiş tedavi ve fenotiplemede yol gösterici olarak umut vaat etmektedir.
- AHI bir polisomnografi parametresidir, hedefimiz AHI'yi değil bütöncöl olarak değerlendirip OSA'yı tedavi etmek olmalıdır.
- Yönetmeliğe göre Ağır OSAS (AHI>30/saat) ve orta OSAS (AHI 15-30 arasında olan) ile birlikte gündüz uyku hali olan kişiler tedavi görmeden sürücö belgesi alamazlar.
- Uyku apnesi tespit edilen, tedavi ile kontrol altına alınmış olan kişilerin sürücö belgesi en az bir uyku sertifikalı doktor ve bir KBB uzmanı olan 3 hekimlik bir heyet tarafınca verilebilir.
- Beden kitle indeksi (BMI) ≥33 olan, tanıklı apne ve gündüz uyuklama semptomu olan sürücö adaylarından tüm gece polisomnografi istenmelidir.
- Uyku testinin geçerli olarak değerlendirilebilmesi için en az 6 saatlik uyku kaydı gerekmektedir, kayıt esnasında uyku etkinliği de %70 olmalıdır.
- Semptomu olan ve ilk gece PSG'sinde AHI<5 OSA (-) saptanan olguların %64'üne tekrarlayan test sonucunda OSA (+) saptanmıştır.

- AASM, split night (yarı gece) çalışmalarında 3 saatlik uyku testinde AHI>40 ya da AHI 20-40 arasında olup uzun apneler ve derin desaturasyonların varlığını OSA tanısında yeterli görmektedir.
- Nokturnal oksijen desaturasyonu; gecenin %30'unun SpO2 %90'ın altında olması veya tüm gece SpO2 ortalamasının %88'in altında olması veya en az 5 dk süre ile oksijen saturasyonunun %88'in altında olması olarak değerlendirilmektedir.
- Tedavinin yeterli, uyumun etkili olarak değerlendirilmesi için hastaların haftanın 5 günü, gecede en az 4 saat kullanması gerekliliği bildirilmiştir.
- AHI<15 olan, tanıda ODI düşük olan, asemptomatik olgular ile PAP titrasyonunda yetersiz uyku etkinliği olan, gözetimsiz titrasyon uygulanan, ilk kez PAP kullanan ve sosyal desteği olmayan olguların tedavi uyumsuzluğu ile karşı karşıya kaldığı bildirilmiştir.
- Tedavisini reddeden ve cihazı kullanmayan olguların büyük çoğunluğu tedaviyi ilk 1 haftada bırakmaktadırlar.
- Semptomlar devam ediyor veya tekrarlıyorsa, sonradan tedavi uyum problemi ortaya çıkmış ise, BMI değişikliği ve komorbid hastalıklar yeni eklenmiş ise kontrol amaçlı titrasyon yapılabilir.

Kaynaklar:

1. Punjabi NM. COUNTERPOINT: is the apnea-hypopnea index the best way to quantify the severity of sleep-disordered breathing? No. Chest. 2016;149(1):16-9.
2. Lipford MC, Wahner-Roedler DL, Welsh GA, et al. Correlation of the Epworth Sleepiness Scale and sleep-disordered breathing in men and women. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2019;15(1):33-8.
3. Chiang C-L, Chen Y-T, Wang K-L, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with sleep apnea. Annals of Medicine. 2017;49(5):377-83.
4. Anttalainen U, Grote L, Fietze I, et al. Insomnia symptoms combined with nocturnal hypoxia associate with cardiovascular comorbidity in the European sleep apnea cohort (ESADA). Sleep and Breathing. 2019;23(3):805-14.
5. Keenan BT, Kim J, Singh B, et al. Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis. Sleep. 2018;41(3):zxx214.
6. Edwards BA, Redline S, Sands SA, et al. More than the sum of the respiratory events: personalized medicine approaches for obstructive sleep apnea. American journal of respiratory and critical care medicine. 2019;200(6):691-703.
7. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, et al. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. European Respiratory Journal. 2018;52(3).
8. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. European Respiratory Journal. 2014;44(4):931-41.
9. Dodds S, Williams LJ, Roguski A, et al. Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: results from a 30-year prospective cohort study. ERJ Open Research. 2020;6(3).



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



16 Ekim 2020, Cuma | SALON 3 | 08.30 – 10.00

Uyku Bozuklukları Çalışma Grubu

Uyku Apnesinde Güncel Konular (GÜNCEL KONU)

Oturum Başkanları: Turan Acıcan, Sadık Ardiç

• OSA ağırlığını belirlemede AHI yeterli mi?

Özen Kaçmaz Başoğlu

• Eyvah! OSA'lı hastam ehliyetini yenileyecek!

Selma Fırat

• Polisomnografide doğru bildiğimiz yanlışlar!

Bülent Çiftçi

• OSA'lı hastalarımızı yeterince takip ediyor muyuz? Ne yapmalıyız?

Mehmet Ali Habeşoğlu

Oturum Adı: GÜNCEL ÖNERİ: Klinik Sorunlarda Neler Değişti? (REHBER)

Özetleyen: Uz. Dr. Aycan YÜKSEL

Kurum: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: aycnakbas@hotmail.com

Özet:

ESC/ERS Pulmoner Emboli (PE) rehberindeki değişiklikler 8 başlık altında özetlenmiştir. **1) Yüksek riskli PE** için hemodinamik instabilite olmazsa olmazdır. **Hemodinamik instabilite;** kardiyak arrest, obstrüktif şok, persistan hipotansiyon durumlarından birinin varlığı olarak tanımlanmıştır (Tablo1). **2) Riske göre uyarlanmış tanı** algoritmaları; **hemodinamisi instabil ve yüksek riskli PE'den kuşulanılan hastalarda** öncelikle yatak başı ekokardiyografi yapılmalıdır. Sağ ventrikül disfonksiyonu (SğVD) saptanırsa hemen tedaviye başlanmalıdır. SğVD yoksa şokun diğer nedenleri araştırılmalıdır. **Hemodinamisi stabil hastalarda;** düşük/orta klinik olasılık varlığında D-dimer negatifse PE dışlanır, D-dimer pozitifse bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) çekilir. Yüksek klinik olasılık varlığında ise doğrudan BTPA çekilir. Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)=0 veya PESI düşük olsa bile laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile sağ ventrikül değerlendirmesi düşünülmelidir. **3) Tanıda yeni öneriler: 1-** sabit **D-dimer** eşik değeri yerine yaşa göre düzeltilmiş (50 yaş üzerinde, yaş x 10) eşik değerlerin kullanılması, **2-alt ekstremite kompresyon ultrasonografide (KUS)** proksimal venlerde trombus varlığında venöz tromboemboli (VTE) kabul edilmesi, distal venlerde trombus varlığında ise ileri inceleme yapılması önerilmektedir. **4) Akut fazda tedavi:** Orta-yüksek klinik olasılıklı hastalarda tanısal testlerin sonuçlanması beklenmeden antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) başlangıç tedavide anfraksiyone heparine (UFH) üstündür. Ancak kreatinin klirensi $\leq$ 30ml/dk olanlarda ve reperfüzyon tedavisi uygulanacaklarda UFH tercih edilmelidir. Akut yüksek riskli PE varlığında reperfüzyon tedavisi (trombolitik, cerrahi veya kateter embolektomi) ve hemodinamik destek tedavileri (oksijen, 200-500 ml hidrasyon, vazopressör ve inotrop ajanlar, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu) uygulanmalıdır. Yüksek riskli olmayan olgularda ilk seçenek direkt oral antikoagülan (DOAK) ilaçlardır, vitamin K antagonistleri DOAK'lara alternatiftir. Gebelere, emzirenlere, böbrek yetmezliği, antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) olan hastalarda DOAK önerilmemektedir. Hastanelerde yüksek riskli PE vakalarının yönetimi için özel ekipler kurulması düşünülmelidir. Ayaktan etkin tedavi sağlanabilecekse, dikkatlice seçilmiş düşük riskli PE olguları ayaktan tedavi veya erken taburculuk için değerlendirilebilirler. Kanser olmayan tüm PE hastaları en az 3 ay antikoagülan tedavi almalıdır. **5) Uzatılmış tedavi** endikasyonunun belirlenebilmesi adına indeks PE için 3 risk sınıfı tanımlanmıştır (Tablo 2). Düşük risk grubunda yer alan hastalara 3 ay, yüksek risk grubuna ise süresiz antikoagülan tedavi önerilmektedir. Orta risk grubundaki olgularda uzatılmış tedavi düşünülmelidir. Kanser olmayan hastalarda, 6 ay tedaviden sonra azaltılmış doz DOAK (apiksaban 2x2.5 mg, rivaroksaban 1x10 mg) düşünülebilir. **6) Kanser ile ilişkili PE** olgularında ilk 6 ay DMAH önerilir, ancak GIS kanseri olmayan hastalarda DMAH yerine edoksaban veya rivaroksaban alternatif olarak düşünülebilir. Malignitede kür saptanana kadar

ya da süresiz antikoagülasyon önerilir. Kanser hastasında rastgele asemptomatik emboli saptanırsa ve bu emboli segmental veya daha proximalde ise, multiple subsegmental ise, DVT ile birlikte tek subsegmental ise tedavi edilmelidir. **7) Gebelikte PE tanısı ve yönetimine** gelindiğinde öncelikle PE tanısı için kullanılan tetkiklerde alınan radyasyon dozunun fetal komplikasyonlara yol açabilecek eşik değerin çok altında olduğu ve dolayısıyla gebelerde PE'den kuşkulandığında tüm tanı yöntemlerinin kullanılabileceği belirtilmiştir. D-dimer, klinik öngörü kuralları ile birlikte gebelikte ve postpartum dönemde PE ekartasyonunda kullanılabilir. D-dimer ve klinik öngörüye göre PE şüphesi varsa hemen DMAH başlanmalıdır. DVT bulguları olan gebelerde tanıda öncelikle KUS tercih edilmelidir. Proksimal DVT saptanmazsa; akciğer grafisi anormalse perfüzyon sintigrafisi veya BTPA, grafi normalse BTPA düşünülmelidir. Hemodinamisi stabil gebe PE olgularında tedavide DMAH önerilir, yüksek riskli olgularda trombolitik veya cerrahi embolektomi düşünülmelidir. Emziren annelere varfarin verilebilir; DOAK kullanımı ne gebelikte ne de postpartum dönemde önerilmez. **8) Geç sekeller için uzun dönem takip için** akut PE tanısından 3-6 ay sonra dispne ve fonksiyonel kısıtlanma değerlendirilmelidir. Yeni ortaya çıkan ya da artan dispne varlığında ekokardiyografi yapılmalıdır. Pulmoner hipertansiyon açısından yüksek olası bulguların varlığında ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi çekilmelidir. Uyumsuz segmental perfüzyon defekti saptandığında KTEPH'e yönelik ileri inceleme yapılmalıdır.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH) tanısında gecikmelerin araştırıldığı INTENSITY çalışmasında semptom başlangıcından son tanıya kadar geçen sürenin 7 ay, yanlış tanı (en sık astım, pnömoni, bronşit) sıklığının %55 olduğu bulunmuştur (1). Katılımcıların %43'üne cerrahi akciğer biyopsisi uygulandığı saptanmıştır. İAH olgularına zamanında doğru tanı konulma oranı düşük, yanlış tanı oranı yüksek olup ayrıca invaziv ve maliyeti yüksek tetkikler uygulanmaktadır. Tanıda gecikmeleri önlemek için hekimlerin farkındalığının ve tanı araçlarına ulaşımının artırılması, yerel tanısal algoritmaların geliştirilmesi gerekmektedir. **Multidisipliner tartışma (MDT)** İAH tanısal doğruluk oranını artırmaktadır. İAH öntanısı ile refere edilen hastaların MDT sonrası %53'ünde ilk tanıda değişiklik olduğu gösterilmiştir (2). Uzman merkezlerde yapılan MDT, tanı değişikliklerine ve dolayısıyla hasta yönetiminde klinik karar değişikliklerine yol açmaktadır. Klinisyen, radyolog, patoloğların ve MDT konseyinin tanısal uyumlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve bağ dokusu hastalığı ilişkili İAH (BDH-İAH) için tanısal uyumun yüksek olduğu ancak İPF-dışı idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) ve hipersensitivite pnömonisi (HP) için ekipler arasında uyumun azaldığı saptanmıştır. **Sevk eden merkez ile uzman merkez arasındaki farklara gelindiğinde**, cerrahi biyopsi sevk eden merkezde hastaların %18'ine uygulanırken uzman merkezde bu oranın %9'a azaldığı ve biyopsi yapılan 16 hastanın 5'ine uzman merkezde patolojik inceleme gerekmesizin MDT sonrası kesin tanı koyulabildiği görülmüştür (2). Deneyimli merkezler gereksiz akciğer biyopsilerini önleyerek güvenilir tanı koyabilmektedir. İPF dışında idiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni, sınıflandırılmayan İAH, başta RA olmak üzere BDH-İAH, kronik HP **progresif fibrozan** bir seyir gösterebilir. Buna karşın sarkoidoz, kriptojenik organize pnömoni ve desquamatif interstisyel pnömoni uygun tedavi altında nadiren progresif fibroze ilerler. İPF-dışı İİP'lerin %18-32'sinin progresif fibrozan seyredebileceği öngörülmektedir. **İAH progresyonu** kararı için fizyolojik,

klirik ve radyolojik faktörler birlikte değerdendirilir. FVC’de $\geq$ %5 azalma mortalite artışı ile ilişkilidir. Dispne ve öksürükte artış, egzersiz kapasitesinde azalma, yaşam kalitesinde bozulma, HRCT’de infiltrasyonların yaygınlığında artış İAH progresyonuna işaret eden diğer faktörlerdir. İAH’nın doğru tanımlanması özellikle fibrozan İAH’nın uygun yönetimi için zorunludur. Örneğin, antijen maruziyetinin sonlandırılması kronik HP tedavisinin vazgeçilmezidir. Kortikosteroidler fibrotik olmayan HP tedavisinde yararlıdır, BAL’da lenfosit sayısı<%20 olanlarda bal peteği oluşumu daha sıktır ve bu grup HP olgularında sağkalım düşüktür.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Hemodinamisi instabil ve yüksek riskli PE’den kuşkuilanılan hastalarda öncelikle yatak başı ekokardiyografi yapılmalıdır.
- sPESI=0 veya PESI düşük olgularda bile SğVD olabileceğinden laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile sağ ventrikül değerdendirmesi düşünölmelidir.
- Sabit D-dimer eşik değeri yerine yaşa göre düzeltilmiş (50 yaş üzerinde, yaş x 10) eşik değerdelerin kullanılması düşünölmelidir.
- İlk seçenek antikoagölanlar DOAK’lardır, vitamin K antagonistleri DOAK’lara alternatiftir.
- Gebelere, emzirenlere, böbrek yetmezliği, AFAS olan hastalarda DOAK önerilmemektedir.
- Majör bir geçici veya geri dönüşlü risk faktörü olmadan rekürren VTE atağı geçiren olgularda, AFAS ve aktif kanser varlığında süresiz antikoagölan tedavi önerilmektedir
- İAH olgularında yanlış ve gecikmiş tanıları önlemek için hekimlerin İPF ve diğer İAH hakkında farkındalığı arttırılmalıdır.
- Erken tanı için İAH konusunda uzman merkezlere erişimin önü açılmalıdır.
- Antifibrotiklerin endikasyonları yeniden değerdendirilmelidir
- Non-farmakolojik tedaviler (sigarayı bırakma, pulmoner rehabilitasyon, oksijen gibi) göz ardı edilmemelidir.

(Şekil ve tablolar 4 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Tablo 1: Hemodinamik instabilite tanımı (aşağıdakilerden 1'inin varlığı akut yüksek riskli PE varlığına işaret eder)

Kardiyak arrest	Obstrüktif şok	Persistan hipotansiyon
Kardiyopulmoner ressüsitasyon ihtiyacı	Sistolik KB<90 mmHg, yeterli sıvı desteğine rağmen KB'nı ≥ 90 mmHg tutmak için vazopressör gereksinimi	Hipovolemi ve sepsise bağlı olmayan sistolik KB<90 mmHg, sistolik KB'nın 15 dk'dan uzun süre ile ≥ 40 mmHg azalması ve yeni gelişen aritmi
	ve	
	Uç organ hipoperfüzyonu (bilinç bozukluğu, soğuk ve nemli cilt, oligüri/anüri, artmış serum laktatı)	

Tablo 2: Uzun dönemde nüks riskine dayalı olarak VTE için risk faktörleri

Uzun dönemde nüks riski	İndeks PE için risk faktörü sınıfı	Örneğin;
Düşük (yıllık nüks riski <%3)	İndeks VTE için >10 kat risk artışına neden olabilecek majör geçici ya da reversibl risk faktörü varlığı	15 dk süren, GAA cerrahi t hastalığı veya kronik bir hastalığın akut lenmesine bağlı hastaneye yatışta >3 gün k bağımlılığı Kırıkların eşlik ettiği travma
Orta (yıllık nüks riski %3-8)	İndeks VTE için <10 kat risk artışına neden olabilecek geçici ya da reversibl risk faktörü varlığı	15 dk süren, GAA, minör cerrahi t bir hastalık nedeni ile <3 gün hastaneye ş rojen tedavisi/Kontrasepsiyon elik/Puerperyum t hastalığı bağlı hastane dışında >3 gün k bağımlılığı k olmadan, bacak yaralanmasına bağlı >3 azalmış mobilite Uzun süreli uçak yolculuğu
	Non-malign geçici risk faktörleri	amatuvar barsak hastalıkları Aktif otoimmün hastalıklar
	Tanımlanabilir bir risk faktörü yok	
Yüksek (yıllık nüks riski >%8)		if kanser ör geçici ya da reversibl risk faktörü adan 1'den fazla geçirilmiş VTE öyküsü AFAS

Kaynaklar:

1. Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S, et al. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey. BMC Pulm Med 2018;18(1):9. doi: 10.1186/s12890-017-0560-x.
2. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. Respirology 2016;21(8):1438-1444.
3. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. Lancet Respir Med 2016 Jul;4(7):557-565.
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J 2019; DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.

TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



16 Ekim 2020, Cuma | SALON 1 | 10.15 – 11.15
Klinik Sorunlar Çalışma Grubu
GÜNCEL ÖNERİ: Klinik Sorunlarda Neler Değişti? (REHBER)
Oturma Başkanları: Füsun Topçu, Serhat Erol
• ESC / ERS pulmoner emboli rehber özeti
Gülfer Okumuş
• İnterstisyel akciğer hastalığı tanı ve takibinde sık yapılan hatalar (uzman deneyimi)
Nesrin Moğulkoç

Oturum Adı: Nasıl Yaklaşmalıyım? Olgu Sunumları İle (TORAKS BÜYÜK VİZİTTE)

Özetleyen: Doç. Dr. Canan GÜNDÜZ GÜRKAN

Kurum: Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: canangunduz@yahoo.com

Özet:

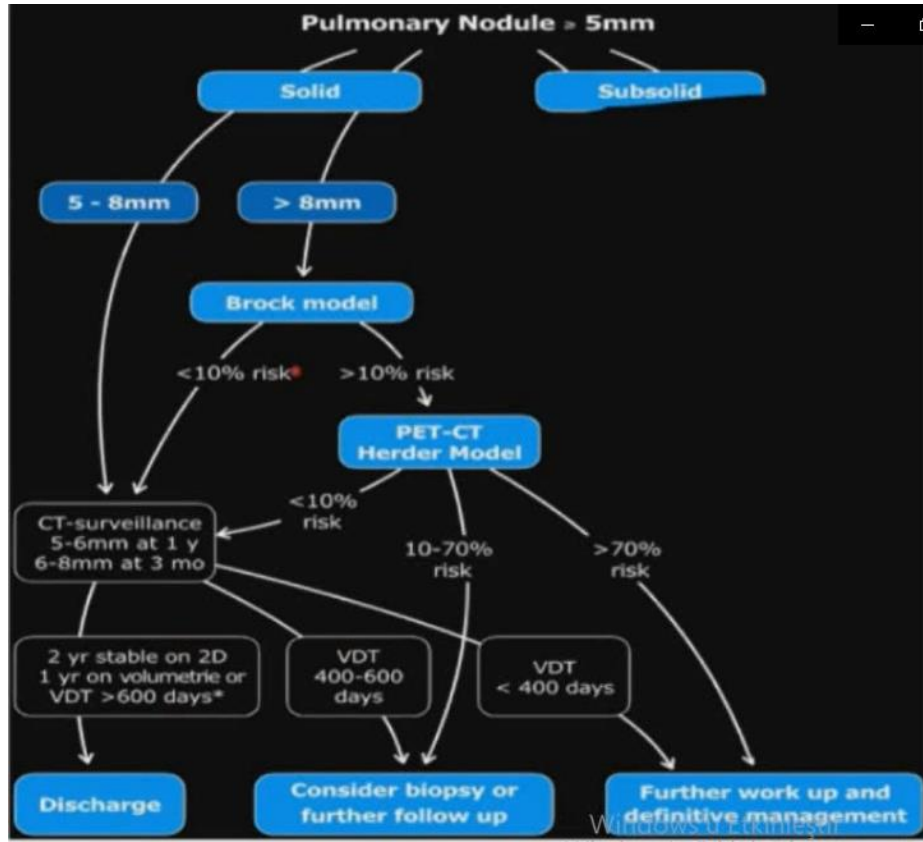
İnterstisyel akciğer hastalığı ve kriyobiopsi

İnvaziv tanısal tetkikler, tanıda güçlük yaşanan interstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) kullanılmaktadır. Diffüz perilenfatik ve sentrilobüler hastalıkların tanısında kullanılan konvansiyonel transbronşiyal biyopsi (TBB), İAH'de özellikle olağan interstisyel pnömoni (OİP)/nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ayırımında düşük sensitivite nedeniyle etkin olmamaktadır (1). İdiyopatik pulmoner fibroziste (İPF), HRCT ve BAL bulgularının kesin tanı açısından yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi biyopsi ve kriyobiopsi değerlendirilebilir (2). Ablasyon ve adezyon fonksiyonları da olan kriyoterapi, son yıllarda özellikle biyopsi amacıyla kullanılmıştır. Probun ucu, nitrik oksit yardımıyla -89 dereceye kadar soğutulmaktadır. Kullanılan problemler 1.9 ve 2.4 mm çaplarındadır ve dondurma işlemi 2-8 saniye sürmektedir. Kriyobiopsi endikasyonları arasında İAH, neoplastik hastalıklar, bazı enfeksiyonlar (P.jirovecii pnömonisi) ve akciğer transplantasyonu ilişkili hastalıklar (bronşiolitis obliterans) yer almaktadır. Ağır hipoksi, hemodinamik instabilite, artmış kanama ve pnömotoraks riski varlığında ve teknik desteğin ve ekipmanın yetersiz olduğu durumlarda ise kontrendikedir. İşlemin genel anestezi altında yapılması ön planda önerilmektedir. İşlemin istenilen noktaya ulaştıktan sonra, 2 cm geride prob 4 sn dondurularak, bronkoskop ve prob birlikte dışarı çıkartılır. Alınmış olan ortalama 10-64 mm² boyutundaki örnek önce serum fizyolojide, transfer sırasında da formaline konur. Kriyobiopsi en sık olarak endobronşiyal lezyonlarda kullanılmaktadır (3). Subplevral alandan 2 cm daha içerideki bölgeden parankim biyopsisi almak komplikasyon riskini azaltmaktadır. Boyutu 0.5 cm altındaki parankim biyopsileri tanı için yetersiz olmaktadır. Kriyobiopsinin VATS(video yardımcı toraks cerrahisi)'a göre daha düşük riskli ve maliyet etkin olup hastanede kalış süresinin kısa olması, TBB'ye göre ise daha büyük parça almaya elverişli olması avantaj sağlamaktadır (4). Bir segmentten çok sayıda biyopsi yerine aynı lob farklı segmentten 2 biyopsinin alındığı bir çalışmada tanısal etkinlik daha yüksek saptanmıştır (5). Kanama ve pnömotoraks gibi olası komplikasyonları en iyi şekilde yönetebilmek için kriyobiopsi işleminin, göğüs cerrahisi desteğinin de olduğu deneyimli ekip tarafından yapılması önemlidir. Sonuç olarak, kriyobiopsinin düşük komplikasyon ve mortalite oranlarına sahip olması ve güvenilir olması nedeniyle, özellikle seçilmiş diffüz parenkimal akciğer hastalıkları tanısında ilk tercih olarak kullanılması yönünde öneriler önem kazanmaktadır.

Soliter pulmoner nodül

Soliter pulmoner nodüllerin (SPN), insidental ve tarama amaçlı çekilen BT tetkiklerinde saptanma oranları sırasıyla %13(2-24) ve %33(17-53) bulunmuş ve SPN'lerin yaklaşık %1.5'inin malign olduğu saptanmıştır. Etiyolojide enfeksiyöz, vasküler, neoplastik

ve akciğer alanları dışındaki sebepler de yer almaktadır. SPN'ye yaklaşımda özellikle akciğer kanserini kürabl evrede yakalamak hedeflenirken, bu sırada maliyet ve tehlike yaratacak gereksiz ek tetkiklerden de kaçınmak unutulmamalıdır. Bu amaçla, radyolojik tetkiklerde nodül morfolojisi değerlendirilmekte, malignite riski hesaplanmakta ve rehberler desteğinde karar verilmektedir. Akciğer grafisinde SPN saptanması durumunda, ilk olarak eski radyolojik tetkiklerin gözden geçirilmesi ve nodülün 2 yıl boyunca stabil izlenmesi durumunda BT ile ileri tetkikten kaçınılması önerilmektedir. BTS rehberi, 8 mm'den büyük solid SPN'lerin malignite riskinin Brock modeline göre %10 üzerinde olması durumunda PET/BT ve %10-70 risk skoruna sahip hastaların doku tanısı açısından değerlendirilmesini önermektedir (6) (Şekil 1). Brock modelinde, hasta (yaş, erkek cinsiyet, ailede malignite, amfizem) ve nodül (çap, komponent, üst lob lokalizasyonu, spikülasyon) özelliklerine göre ve PET/BT bulgularının da dahil edildiği Herder modeline göre risk sınıflandırması yapılır. Subsolid nodüllerde ise 3 ay sonra çekilen kontrol BT'de progresyon varsa ya da stabil seyretmesine rağmen Brock skoru %10 üzerindeyse ileri tetkik önerilmektedir. Bununla birlikte, COVID nedeniyle kaynakları etkin kullanabilmek ve bulaşı minimize edebilmek amacıyla, malignite risk skoru %10-25 arasındaki hastalarda 3 ay sonra BT takibi, risk skoru %65-85 arası olanlarda ise PET/BT çekilmeden cerrahi olmayan biyopsi, part solid nodüllerde de 3-6 aylık izlem ile değerlendirme önerilmektedir (7).

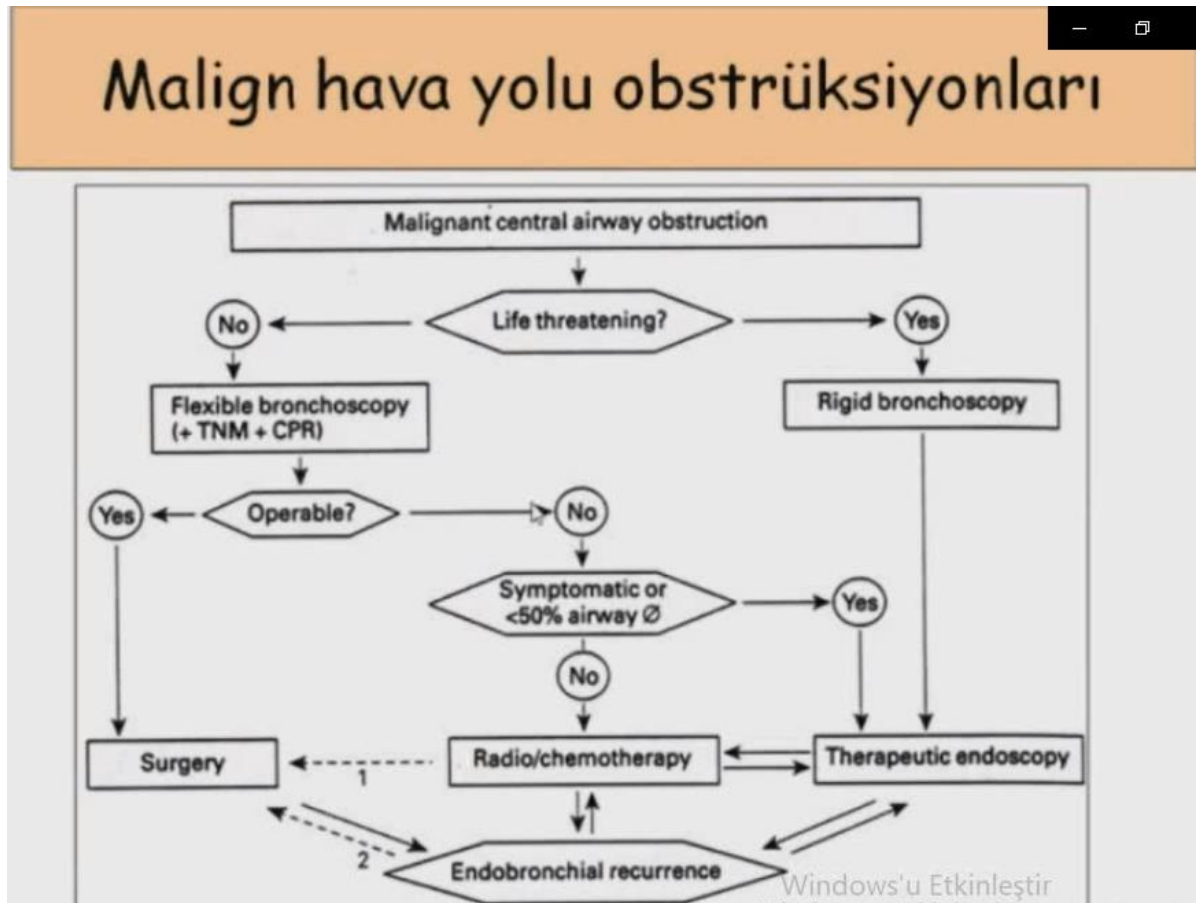


Şekil 1: Solid soliter pulmoner nodüllere yaklaşım algoritması

Santral hava yolu darlığında hangi yaklaşım?

Malın santral hava yolu obstrüksiyonlarına yaklaşımda, yaşamı tehdit eden ya da semptomatik ya da lümenin %50'den fazla obstrükte olduğu durumlarda, öncelikle rijit bronkoskopi ve terapötik endoskopi sonrasında KT/RT önerilmektedir (Şekil 2) (8). Endobronşiyal tedavi uygulanan hastaların tedavi uygulanmayanlara göre sürvisi daha uzun, yaşam kaliteleri daha iyi ve nefes darlığı daha azdır (9). Sunumda paylaşılan ilk 2 olguda santral hava yolu darlığına neden olan endobronşiyal ve ekstresek bası kaynaklı patolojilerin olduğu izlenmiş, hava yolu açıklığını sağlamak amacıyla rijit bronkoskopi ve silikon ve metal stent uygulamalarına dair videolar paylaşılmıştır. Trakeoözefageal fistül yanı sıra trakea ve özefagus lümenlerinde yaygın düzensizliklerin izlendiği üçüncü olgu üzerinden ise 3D yazıcılardan elde edilebilecek stent kullanımının optimal çözüm sağlayabileceği belirtilmiştir.

Benign hastalıklarda silikon stent kullanımı, karinanın etkilendiği durumlarda Y stent kullanılması ve stent yerleştirilirken darlığın distaline geçilmiş olunması önerilmektedir. Çapı değişen, belirgin distorsiyonun olduğu alanlarda ve özellikle esneme gücü daha fazla gerekiyorsa kaplı metalik stent kullanımı önerilmektedir.



Şekil 2: Malign hava yolu obstrüksiyonlarına yaklaşım

Oturumun verdiği mesajlar:

- Kriyobiopsinin düşük komplikasyon ve mortalite oranlarına sahip olması ve güvenilir olması nedeniyle, özellikle deneyimli merkezlerde, multidisipliner konsey kararı sonucu seçilmiş diffüz parenkimal akciğer hastalıkları tanısında ilk tercih olarak kullanılması yönünde görüşler güncelliğini korumaktadır.
- Soliter pulmoner nodüllere yaklaşımda özellikle akciğer kanserini kürabl evrede yakalamak hedeflenirken, bu sırada maliyet ve tehlike yaratacak gereksiz ek tetkiklerden de kaçınılmalıdır. Bu amaçla, radyolojik tetkiklerde nodül morfolojisi değerlendirilmekte, malignite riski hesaplanmakta ve rehberler desteğinde karar verilmektedir.
- COVID nedeniyle kaynakları etkin kullanabilmek ve bulaşı minimize edebilmek amacıyla standart SPN algoritmalarına alternatif bir takım yaklaşımlar önerilmektedir.
- Malign santral hava yolu obstrüksiyonu olan olgulardan endobronşiyal tedavi uygulanan hastaların tedavi uygulanmayanlara göre sürvisi daha uzun, yaşam kaliteleri daha iyi ve nefes darlığı daha azdır.
- Santral hava yolu obstrüksiyonunda, uygun endikasyonlar dahilinde silikon ve metal stent kullanımından hastalar büyük yarar görmektedirler.

Kaynaklar:

1. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases - experiences in a referral center. Eur Clin Respir J. 2017 Jan 9;4(1):1274099. doi: 10.1080/20018525.2016.1274099.
2. Wells AU. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)--practical implications. Respir Res. 2013;14 Suppl 1(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/1465-9921-14-S1-S2. Epub 2013 Apr 16.
3. Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Aug;140(2):417-21.
4. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence. AJRCCM. 2016;193(7):745-752.
5. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S et al. TBLC in diffuse parenchymal lung disease: comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments- diagnostic yield and complications. Respiration 2017; 93:285-292.
6. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018 Mar;73(Suppl 1):i1-i30. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321. PMID: 29444986.
7. Mazzone PJ, Gould MK, Arenberg DA et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: CHEST Expert Panel Report. Chest. 2020 Jul;158(1):406-415. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.020. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335067

8. Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Journal Feb 2002, 19 (2) 356-373; DOI: 10.1183/09031936.02.00204602.
9. Stratakos G, Gerovasili V, Dimitropoulos C et al. Survival and Quality of Life Benefit after Endoscopic Management of Malignant Central Airway Obstruction. Journal of Cancer 2016;7(7):794–802. <https://doi.org/10.7150/jca.15097>.

**TÜRK TORAKS DERNEĞİ**

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



16 Ekim 2020, Cuma | SALON 2 | 10.15 – 11.15

Tanısal ve Girişimsel Yöntemler Çalışma Grubu

Nasıl Yaklaşmalıyım? Olgu Sunumları ile (TORAKS BÜYÜK VİZİTTE)

Oturum Başkanları: Hüseyin Yıldırım, Enver Yalnız

Tartışmacılar: Koray Hekimoğlu, Kürşat Yıldız, Demet Karnak, Hülya Bayız, Ömer Özbudak

- İnterstisyel akciğer hastalığı-kriyobiopsi
Cantürk Taşçı
- Soliter pulmoner nodül
Ali Kadri Çırak
- Santral hava yolu darlığında hangi yaklaşım?
Onur Fevzi Erer

Oturum Adı: Coronavirus (COVID-19); Nereden ve Nasıl Geldi, Nereye Gidecek?

Özetleyen: Arş. Gör. Dr. Çağla KHURSHUD HUSEYNOVA

Kurum: Hacettepe Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: h.xurshud@gmail.com

Özet:

Hikayemiz Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde 2019 Aralık ayında pazarda çalışan 4 kişide atipik pnömoni bildirilmesi ile başladı. İlk 41 olgunun 21'i bu pazar ile direk, diğerleri dolaylı ilişkiliydi. Virüsün, 112 çeşit farklı yabani hayvanın bulunduğu pazardaki çeşitli türler arasında temas olduğu ve ana konak yarasalardan bir ara konağa sonra ise insana geçtiği bildirildi. İlk 7 Ocak 2020'de yeni koronavirus vakası izole edildi. 11 Ocak 2020'de ise ilk ölüm gerçekleşti. 12 Ocak 2020'de yeni koronavirüsün tam genom analizi yayımlanarak aşı ve tedavi çalışmaları başlamış oldu. Sıra ile Tayland, Singapur, Nepal, Japonya, Güney Kore, ABD, Fransa, Avustralya, Malezya, Kanada, Kamboçya, Sri Lanka, Almanya, Finlandiya, İtalya, BAE'den bildirilen vakalar ile 30 Ocak 2020 tarihinde DSÖ Halk Sağlığı açısından uluslararası acil durum ilan etti ve yeni koronavirus SARS-CoV-2, hastalık ise COVID-19 olarak adlandırıldı. 11 Martta 114 ülkede 118 bin olgu, 4 bin 291 ölüm bildirilmesi üzerine DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edildi. Aynı tarihte ise Türkiye'de ilk olgu bildirildi.

Hastalık geç tanı ve bulaşma dinamikleri nedeniyle kontrol altına alınamadı. Ölümün vaka sayısı artışını takip etmemesi (Tablo 1) virüste mutasyon oldu, daha çok bulaştırıcı daha az ölümcül mü spekülasyonunu yarattı. Evet, virüste mutasyon oldu: D614 pozisyonundaki Aspartat yerine Glisin geldi; ama hala elimizde bu virüsün daha az ölümcül olduğuna dair net veri yok. Ölüm sayılarının azalmasını insanların bu virüsle mücadele etmeyi öğrenmesine ve tedavinin zamanında doğru şekilde başlamasına bağlayabiliriz. Harvard Epidemiyoloji grubu mevcut insan koronaviruslarının insanlar arasında bulaş dinamiklerini esas alarak SARS-CoV -2'nin nasıl seyredeceğine dair bir modelleme yaptı (1). Eğer bağışıklık kalıcı ise en az 5 yıl içerisinde hastalığın ortadan kalkabileceği düşünülüyordu ki, makaleden 2 gün sonra reenfeksiyon vakaları bildirildi. Beklenen senaryo hastalık mevsimsel solunum yolu enfeksiyonuna dönüşerek, hayatımızda hep olacak.

Hastalık hafif olgulardan, ağır pnömoniye kadar değişik klinik görünümle ortaya çıkabilir. Genelde semptom başlangıcından ölüme kadar geçen median sürenin 8, hospitalizasyona kadar 4, hospitalizasyondan ölüme kadar geçen sürenin ise 4 gün olduğu gösterilmiş. Amerikan CDC kaynaklarına göre: ağırlıkta beyaz olguların, daha az sıklıkta hispaniklerin olduğu, genelde 18 ile 64 yaş arasında görüldüğü, 50 yaşın üzerinde mortalitenin arttığı görülüyor. Kadınlarda sık görülüp, erkeklerde daha mortal seyrediyor. COVID-19 enfeksiyonu çok farklı sistemleri etkileyerek, farklı semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir. Yapılan çalışmalarda ateş ve öksürük semptomlarının ön planda olduğu görülmüş (2). Gençlerde ve çocuklarda ağır ve fatal seyir nadir görülür. COVID-19 sonrası persistan rezidü semptomlardan halsizlik ve dispne daha sık, bunları sırasıyla hafıza kaybı, konsantrasyon ve uyku bozukluklarının izlediğini görüyoruz (3). COVID-19 klinik görünümlerinden biri de asemptomatik enfeksiyon olup, bulaştırıcılıkta önemli role sahip. Bu

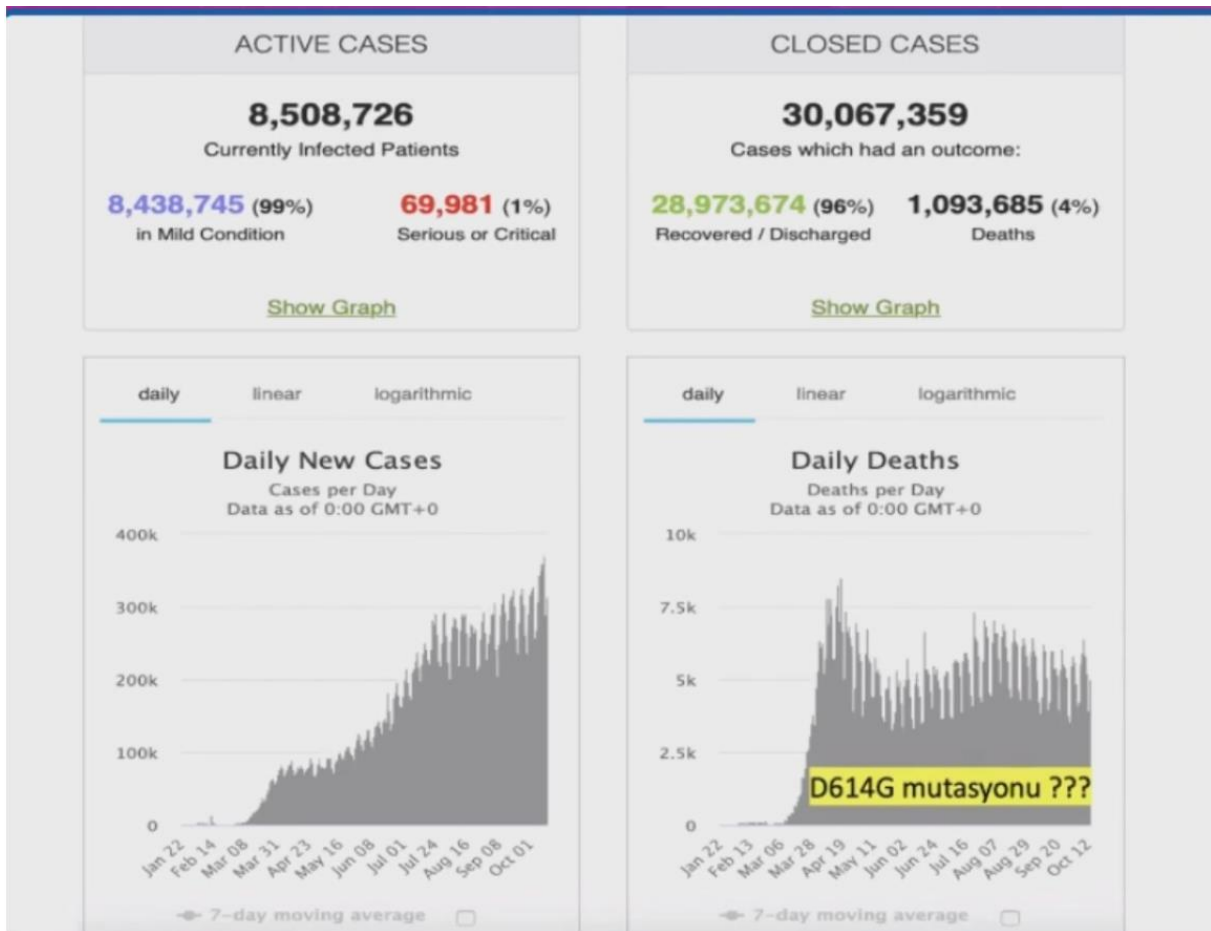
hastaların önemli bir kısmında pnömoni bulguları gözlemlenmiş (5). Asemptomatik enfeksiyonların sıklığı tam bilinmese de Yokohama'da 634 kişide COVID-19 testinin pozitif çıktığı gemide asemptomatik enfeksiyon oran %17.9 (4), yapılan bir derlemede %40-45 (6), sağlık çalışanlarında ise %10 gösterilmiş (7). Çin CDC'nin açıklamasına göre 44.500 doğrulanmış enfeksiyondan %81'ini hafif, %14'ünü ağır, %5'ini kritik hastalar oluşturmaktadır (8). Texas'ta 1. ve 2. dalgadaki hasta özellikleri karşılaştırıldığında pnömoni açısından iki grup arasında bir fark yokken, ARDS, yoğun bakım yatışı ve mortalite oranı ikinci dalgada daha az, gençlerde ve hispaniklerde görülme oranı daha yüksek, komorbidite bu grupta daha az görülmüş (9). 18-34 yaşta hospitalize genç yetişkinlerde risk faktörü sayısı arttıkça MV ihtiyacı ve mortalite paralel olarak artmış (10). Yapılan bir metaanalizde mortalitenin >65 yaş, kardiyovasküler, akciğer hastalıkları, SVO, KBH olanlarda anlamlı arttığı gösterilmiş (11). İmmünsuprese kişilerde ve kanser hastalarında özellikle hematolojik ve akciğer kanserlerinde COVID-19 hastalığı daha ağır seyrediyor. ARDS en sık gelişen komplikasyondur ve bunu sırası ile akut kardiyak hasar, şok, akut böbrek hasarı izlemektedir. Taburcu olan COVID-19'lu hastaların 1/3'den fazlasında fibrotik bozuklukların geliştiği gözlemlenmiş ama post COVID-19 fibrozisin gerçek prevalansını bilmek için uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç var.

Hastalığın ilk başta influenza gibi algılanması, Makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) tablosunun zamanında kavranılmaması tedavide gecikmeye, ölüm oranlarının fazla olmasına neden oldu. Patolojiyi kısaca hastalığın akciğerleri hedef alan enflamasyon prosesi olarak özetleyebiliriz. Hastalığın 7.gününde bazı hastalarda ağırlaşma görüyoruz. Bu hastalarda laboratuvar takibinde IL-6 düzeyinin artmasını, CRP'nin artmasını, lökositlerin, lenfositlerin düşmesini gözlemleyebiliriz. Hastalığın gidişatı göz önüne alındığında ilk hafta antivirallerin tercih edilmesi, ikinci safhada tedavide anti enflamasyon ajanların kullanılması gerektiğini düşünüyoruz. In vitro çalışmalarda hidrosiklorokin anlamlı çıkmıştı ama daha sonra hem profilakside hem de tedavide yarasız olduğu görüldü (12). Hatta profilakside yan etkiler açısından riskli olduğu gözlemlendi. Lopinavir-Ritonavir kombinasyonunun randomize kontrollü çalışmada etkisiz olduğu duyuruldu; ama gebelerde kullanılabilecek tek ilaç olduğu için öneriliyor (13). Yapılan çalışmalara göre şu anda Remdesivir kullanılabilecek en önemli ilaç (14). Favipiravirin etkisini araştıran az sayıda hasta içeren üç randomize kontrollü çalışmada, bu ajanın viral klirens ve/veya bazı klinik sonuçlara olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle pnömonili ve/veya riskli COVID-19 olgularının tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Antiinflamatuvar ilaçlardan Tocilizumabın erken dönemde enflamasyonun başında zamanında başlanması yoğun bakım yatışını ve mortaliteyi azalttığını söyleyebiliriz(). Aşılar yapılan çalışmalar sonucu %50 koruyucu ise başarılı sayılacaktır. Şu an için aşılardan ziyade maskelerimize sahip çıkalım.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Hastalık mevsimsel solunum yolu hastalığı şeklinde seyredecek, hayatımızda hep olacaktır.
- COVID-19 klinik görünümlerinden biri de asemptomatik enfeksiyon olup, bulaştırmada önemli role sahiptir.
- Antiviral ve antienflamatuvar tedavinin zamanında başlanması çok önemlidir. İlk hafta antivirallerin tercih edilmesi, ikinci safhada tedavide antienflamasyon ajanların kullanılması gerekmektedir.
- İlk hafta antienflamasyon ajanların kullanılması kontrendikedir
- Hidroksiklorokin hem profilaksiste, hem de tedavide yarasız olduğu görülmüştür.
- Lopinavir-Ritonavir'in randomize kontrollü çalışmada etkisiz olduğu duyurulmuştur.
- Aşılar %50 koruyucu ise başarılı sayılacaktır.
- Maskelerimizi özellikle kapalı alanda ve kalabalıkta takmaya dikkat edelim

Tablo 1: COVID-19 kaynaklı vaka ve ölüm sayıları



Kaynaklar:

1. Kissler, SM, Tedijanto C, Goldstein E, et al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*, 368(6493) (2020), 860-868.
2. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLOS ONE* (2020), 15(6), e0234765. doi:10.1371/journal.pone.0234765.
3. Garrigues E, Janvier P, Kherabi, Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection* (2020). doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029.
4. Kenji M, Katsushi K, Alexander Z, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):pii=2000180. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180> Received: 20 Feb 2020; Accepted: 12 Mar 2020.
5. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *The Journal of Infectious Diseases*, 2020. doi:10.1093/infdis/jiaa119.
6. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection A Narrative Review *Ann Intern Med.* 2020;173:362-367. doi:10.7326/M20-3012 For author, article, and disclosure information, see end of text. This article was published at [Annals.org](https://www.annals.org) on 3 June 2020
7. Zhao D, Wang M, Wang M, et al. Asymptomatic infection by SARS-CoV-2 in healthcare workers: a study in a large teaching hospital in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.082
8. Wu Z, MD, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
9. Vahidy FS, Drews AL, Masud FN, et al. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients During Initial Peak and Resurgence in the Houston Metropolitan Area. *JAMA*, 2020. doi:10.1001/jama.2020.15301
10. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.5313
11. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021
12. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. This article was published on June 3, 2020, at [NEJM.org](https://www.nejm.org). DOI: 10.1056/NEJMoa2016638.

13. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 List of authors. N Engl J Med 2020; 382:1787-1799 DOI: 10.1056/NEJMoA2001282.
14. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19- Preliminary Report. This article was published on May 22, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoA2007764.

TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



16 Ekim 2020, Cuma | SALON 3 | 10.15 – 11.15

Solunum Sistemi Enfeksiyonları ve Yoğun Bakım Çalışma Grubu

Coronavirus (COVID-19); Nereden ve Nasıl Geldi, Nereye Gidecek?

Oturum Başkanları: Eyüp Sabri Uçan, Cenk Babayiğit

- Salgının ortaya çıkışı, seyri
Alpay Azap
- Gripten Pnömoni ve ARDS'ye
Aykut Çilli
- İlaç ve aşı geliştirme çalışmaları
Önder Ergönül



Oturum Adı: Tıbbın Geleceği, Geleceğin Tıbbı

Özetleyen: Arş. Gör. Dr. Nazlı ÇETİN

Kurum: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: nazlicetin@yandex.com

Özet:

İlk konuşmacı Şerif Şentürk ‘Gen Düzeltme, CRISPR-Cas 9’ başlıklı sunumunda; genom mühendisliği, CRISPR-Cas 9 sistemleri, bunların uygulamaları ve Şentürk Laboratuvarı’ndaki CRISPR-Cas 9 çalışmaları hakkında bilgiler aktardı. Genom mühendisliği ve tarihsel gelişimine dair bilgiler verdi, genom mühendisliğinin temel araştırmalarda; tarımda; endüstriyel biyoteknolojide ve tıpta özellikle de tedavi geliştirmede kullanılmakta olduğunu vurguladı. (1). Kümelenmiş Düzenli Aralıklı Palindromik Tekrarlar (Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats) şeklinde ifade edilen CRISPR dizileri ile yapılan bir dizi çalışma sonrasında CRISPR-Cas sisteminin prokaryotlarda adaptif immünite özelliği gösterdiği sonucuna ulaşılmasının bugüne uzanan yolun önünü açtığını vurgulandı (Şekil 1) (2, 3). Memelilerde kullanımına dair çalışmaların temelini atan Emmanuelle Charpentier’in trans-activating CRISPR RNA’yı (tracrRNA) keşfetmesi ve sonrasında Charpentier’in kas proteinlerinin yapıları ve CRISPR RNA’nın işlev mekanizmaları üzerine çalışmalar yürüten Jennifer Doudna ile çalışmalarını ortaklaştırmaları sonucunda çift RNA kullanılarak rehber RNA ile sgRNA (crRNA + tracrRNA) üzerinde bir bölge, RNA aracılı programlama ile genom mühendisliği için kullanılabilir sonucuna ulaştıklarını ve bu önerme ile 2020 Nobel Kimya Ödülü’ne giden yolu açtıklarını ifade edildi (4). Konuşmasının devamında memeli hücrelerde yapılan çalışmalara ve sonucunda memeli hücrelerde de sistemin çalışabileceğine yer verdi (5, 6). Şekil 2’de Cas 9 ile DNA çift zincir kırıkları ve onarım mekanizmaları gösterilmektedir (10). Bugün gelinen noktada pek çok alanda kullanılabilen CRISPR-Cas sisteminin özellikle tanı ve tedavide de yer almaya başladığı vurgulandı (7). Özellikle lokal tedavilerde in-vivo denemeler, kanserlerde ex-vivo terapilere ilişkin klinik çalışmaların sürmekte olduğuna dikkat çekildi. Konuşmacı son olarak kendi laboratuvarında yaptığı malign mezotelyomada kansere özgü yolakların CRISPR Cas 9 metodu ile belirlenmesi çalışmasını aktardı (8).

Oturumun ikinci sunumunu gerçekleştiren Prof. Dr. Emin Kansu, “2019 Nobel Tıp Ödülü’nün hipoksi ve kanserdeki önemi” başlıklı konuşmasında hipoksi, hücrenin hipoksiye duyarlılığı, yanıtı ve adaptasyonu, hastalıkların temelindeki rolünü özetledi. Gregg L. Semenza, Peter J. Ratcliffe, William G. Kaelin’in paylaştığı 2019 Nobel Tıp Ödülü’ne giden yolu aktarıldı. 1931 yılında Nobel Tıp/Fizyoloji ödülünü alan Otto H. Warburg’un tüm hücrelerin oksijene ihtiyacı olduğunu ancak kanser hücrelerinin hipoksik ortamda da yaşayabildiğini saptamasıyla başlayıp, 1978’de Emin Kansu ve AJ Erslev tarafından yürütülen çalışmaların sonucunda eritropoietin yapımı ve etkilerinin şematize edilmesi, eritropoietin yapımını düzenleyen oksijen sensörleri olabileceği öne sürülmesi ile devam eden süreç çalışmalardan örnekler ile özetlendi. Yine yakın zamanlarda Gregg L. Semenza tarafından tanımlanan hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 alfa) ile ilgili bilgiler verildi. Normokside HIF-1 alfanın degrade olduğu ancak hipokside ise degrade olmayı

sağlayan VHL proteini (von hippel lindau) bağlanamaması sonucunda HIF-1 alfa birikimi olduğunu, PaO₂ düştükçe HIF-1 alfa düzeyi artmakta olduğu vurgulandı (9). Nobel ödülünü paylaşan diğer araştırmacı Kaelin'in VHL ilişkili tümörlerde hemotokrit düzeylerinin arttığını gözleyip, bu tümörlerde EPO ve VEGF salgılanmasının daha fazla olduğunu tespit ettiğini aktardı. Aynı konuya yönelen Ratcliffe'in çalışmaları sonucunda da VHL proteininin ubiquitin ligaz olarak çalışıp oksijen varlığında HIF-1 alfayı parçaladığını, hipokside ise HIF-1 alfa birikiminin EPO salınmasını sağladığının gösterildiğinin altı çizildi. Son yıllarda HIF-1 alfa ile kanser ilişkisi üzerine çalışmalar arttığı ve serviks, over, endometrium, böbrek, prostat, meme, küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi bazı kanserlerde HIF-1 alfa düzeyinin yükseldiği ifade edildi. Buradan yola çıkarak HIF-1 alfa inhibisyonun (acirflavin) kanser tedavisinde kullanılabilirliğine dair çalışmalar olduğu vurgulandı (10). Sonuç olarak bu Nobel Ödülü'nün oksijen duyarlılığının ve hücrelerin adaptasyonunun, metabolizma; egzersiz fizyolojisi; embriyo gelişmesi; immun yanıt; dağcıların adaptasyonu ve solunum fizyolojisi gibi pek çok alanda önemini gösterdiği ifade edildi. Ayrıca anemi, kanser, inme, enfeksiyonlar, yara iyileşmesi ve miyokard infarktüsü gibi hastalıklardaki önemi vurgulandı.

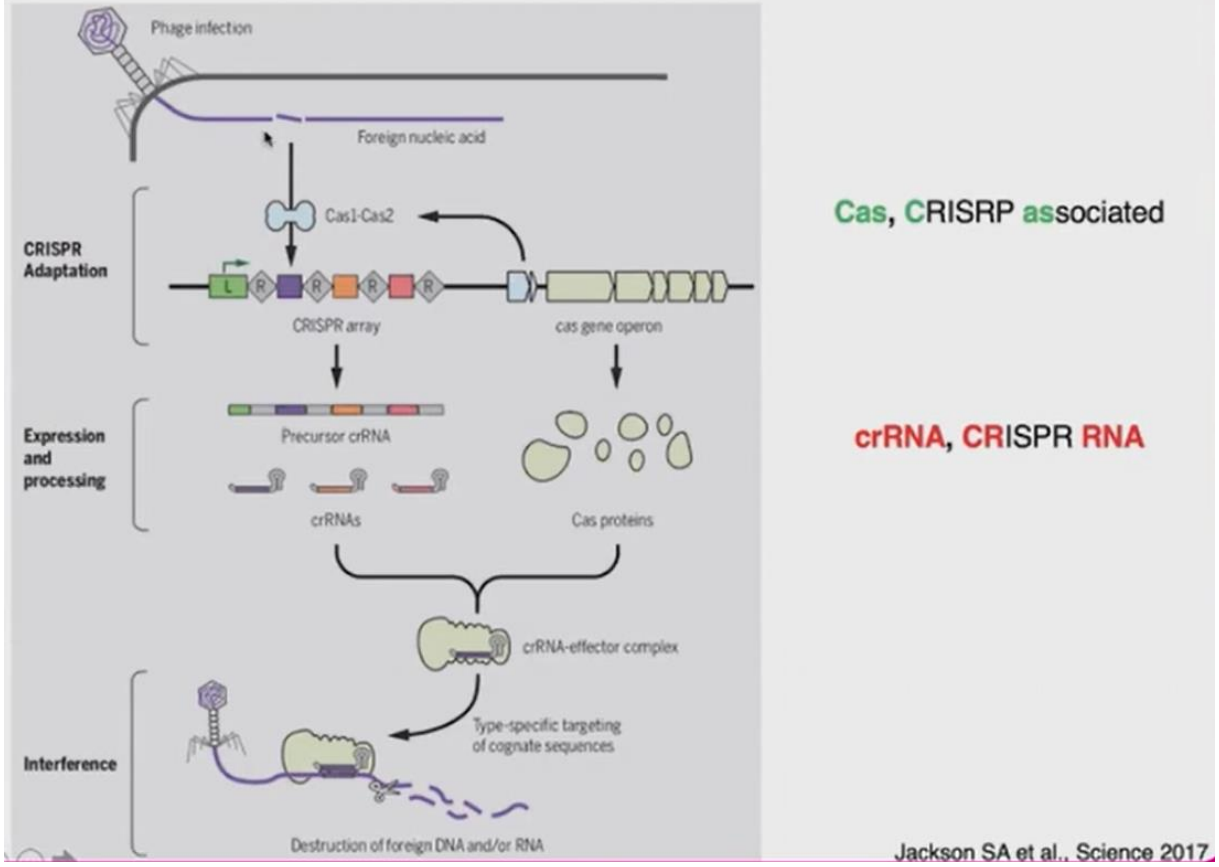
Oturumun üçüncü ve son konuşmacısı Prof. Dr. Murat Akova ise “COVID-19 Neler Öğrendik?” başlıklı konuşmasında COVID-19 ile ilgili verileri özetledi. 2018 yılında net tanımlanmasa da ‘disease x’ olarak anılan bir hastalığın WHO kayıtlarına geçtiğine, 2017’de yayınlanan bir makalede (11) görülen değişik memeli hayvanlardaki virüs zenginliğine ve 2020 yılında Çin’de yapılan bir çalışmanın (12) yarasa koronavirüsleri ve türler arası geçişi ile ilgili sonuçlarına dikkat çekildi. SARS-CoV-2 virusunun hücre içine geçişini ACE-2 reseptörleri ve spike proteinlerinin bu reseptörlere bağlanmasının da hücre yüzeyinde bulunan bazı proteazlar (örn TMPRSS2) ile sağlandığı aktarıldı ve neredeyse tüm organ sistemlerinde ACE-2 ve TMPRSS2 bulunduğu vurgulandı (13, 14). Ayrıca insan ACE-2 reseptörlerinin farklı polimorfizmler gösterebildiği ve bu polimorfizmlere bağlı olarak virusun reseptör afinitesinin değişebildiği, insanlarda hastalığın klinik şiddetinin farklı olmasının buna da bağlı olabileceği ifade edildi (15). Yakın zamanda yayınlanan bir makalede SARS-CoV-2’nin hücre yüzeyinde ACE-2 reseptörünün yanı sıra heparan sülfat proteinine de bağlandığının gösterilmesinin, heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin ile heparan sülfat sistemi kapatılabilir ise virüsün hücreye bağlanmasının engellenebileceğine dair görüşler paylaşıldı (16). Virusun bir tür endolit yaptığı ve ardından pek çok organ sisteminde megakaryosit-trombosit ve fibrin trombüsleri oluşturduğunun altı çizildi (17, 18). Bu nedenle akciğerde görülen infiltrasyonların pnömoniye ek olarak mikrotrombüslere bağlı olabileceği, akut böbrek hasarının bir sebebinin de böbrekteki mikrotrombüslere bağlı olabileceği ifade edildi. Hastalığın patogeneze ilişkin vurgu ise yaygın bir semptom olan koku ve tat kaybında olfaktör bulbus ve diğer yapılarda virusun ödeme sebep olduğu, ödemin gerilemesi ile duyunun geri gelebildiğini gösteren çalışmaya yapıldı (19). COVID-19’da sıkça kullandığımız sitokin fırtınasının doğru bir tanım olmayabileceği, COVID-19 hastaları ile COVID-19 dışı nedenlerle ARDS gelişen hastalardaki IL-6 düzeylerinin kıyaslandığı bir çalışmada ARDSli grupta IL-6 düzeylerinin 40-100 kat daha yüksek bulunması üzerinde ifade edildi (20). COVID-19 a bağlı oluşan tablonun sitokin fırtınasından çok hiperimmun yanıt olarak adlandırılmasının daha doğru olabileceği ve bu nedenle tek tek interlökinleri inhibe etmenin tedavide çok da yararlı olmayacağına dair tereddütler olduğu ifade edildi. Başka bir

yeni kavram olan postakut COVID-19 ile ilgili bilgiler verildi. Yeni tanımlanan başka bir tablo multisistem inflamatuvar sendromun öncelikle çocuklarda belirtilse de son zamanlarda erişkinlerde de görülebildiği, tanımlanmış 27 hasta olduğu belirtildi. Bu hastalarda ağır respiratuvar hastalık olmamasına rağmen, ağır inflamasyonun yanında ekstrapulmoner organ bozukluğu ve hastaneye yatış gerektiren ağır klinik tablonun olduğu vurgulandı. Konuşmasının devamında Akova hastalığının geleceğine ilişkin öngörülerini paylaştı. Sürü bağışıklığının etkin bir aşı ortaya çıkmaz ise gözükmediği, yapılan tüm çalışmalarda toplumsal immunitenin %6-10 olarak görüldüğü vurgulandı. Şimdiye dek klinik anlamlılığı olan mutasyon görülmediği, en yaygın mutasyon olan D614G mutasyonunun da spike proteinin uç kısmında bağlanmayı sağlayan üçlü yapının açılmasını, sonuç olarak virusun hücreye daha kolay girmesini sağlasa da klinik anlamlılığı olmadığı ifade edildi (21, 22). Aşı çalışmalarının dair güncel veriler paylaşıldı, yeni yapılmış bir çalışmada reseptör binding domain'e ya da doğrudan spike proteinine karşı gelişen nötralizan antikorların yaklaşık 7 aya kadar devam edebileceğinin gösterildiği belirtilerek spike proteinine karşı oluşacak antikorun uzun süre devam edebilecek olmasının aşı çalışmaları için umut vaadedici olduğu vurgulandı. İnterferon eksikliğinde ya da interferona karşı otantikör varlığında hastalığın daha ağır seyrettiğini gösteren bir dizi çalışma (23, 24) örneği üzerinden, tedavide kullanılan immun plazmanın içinde otoantikör bulunması nedeniyle riskli olabileceği tartışıldı. Son olarak sosyal mesafenin tek başına koruyucu olmadığı, 1-2 metrelik alan dışında da virusun bulaştırıcı olabildiğini gösteren çalışma (25) aktararak maske, kalabalık ortamlardan kaçınma ve havalandırmanın bulaşı önlemedeki önemi vurgulandı.

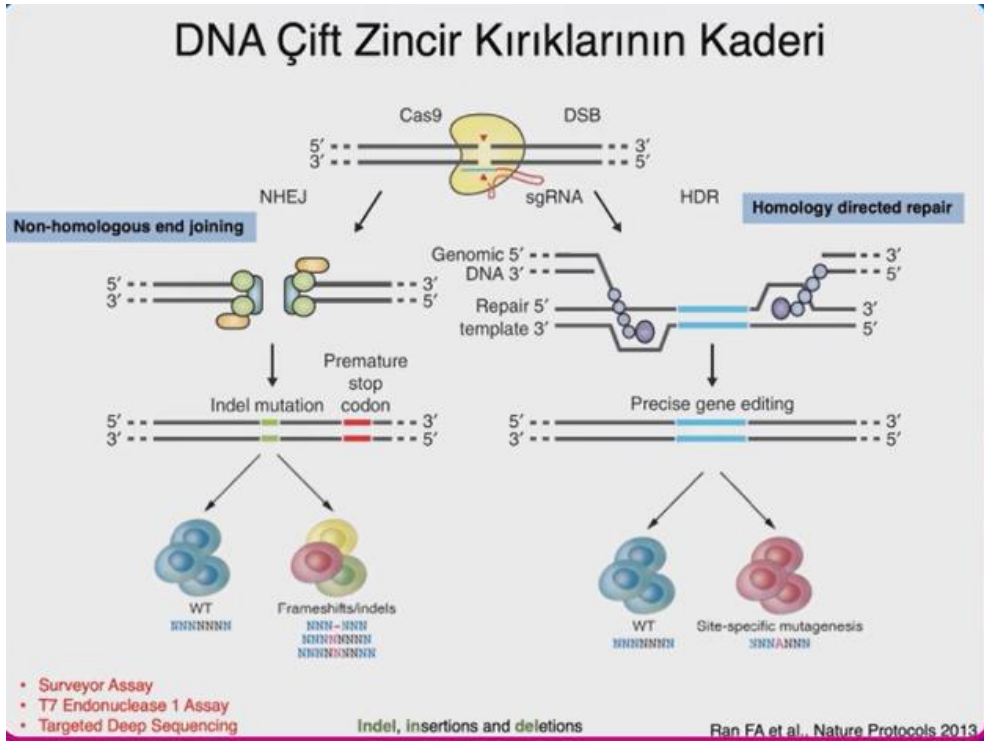
Oturumun verdiği mesajlar:

- Uzun zamandır yürütülen pek çok çalışmanın sonucunda keşfedilen CRISPR-Cas 9 sistemi bugün geline nokta genom mühendisliğinde önemli bir yere sahiptir.
- Tarımdan endüstriyel biyoteknolojiye kadar pek çok alanda kullanılmakta olan CRISPR-Cas-9 sisteminin kanserler dahil pek çok hastalığın tanı ve tedavisinde daha etkin ve yaygın kullanılabileceğine dair kanıtlar artmaktadır.
- Hücrelerin hipoksiyi algılayışı ve buna adaptasyonu, anemi, kanser, inme, enfeksiyonlar, yara iyileşmesi ve miyokard infarktüsü gibi pek çok hastalığın temelinde önemli bir yere sahiptir.
- Kanserlerde HIF-1 alfa düzeyinin artması ve sonucunda ilaca direnç, invazyonda artış olması nedeniyle HIF-1 alfa inhibitörlerinin kanser tedavisinde kullanılabileceği gündemdedir.
- SARS-CoV-2'nin hücreye bağlanmasında ACE-2 reseptörlerinin yanı sıra heparan sülfat sistemi de görev alıyor olabilir ve tedavide verilen heparin/düşük molekül ağırlıklı heparin antikoagülan etkilerinin yanı sıra virusun hücreye bağlanmasını engellemede rol oynayabilir.
- Endotelit ile başlayan patolojik mekanizma sonucunda lokal yoğun bir sitokin salınımı olmakta, bir yandan da mikrotrombüslerin devreye girdiği, bildiğimiz viral pnömonilerden farklı bir tablo oluşmaktadır.
- COVID-19'a dair öngöründe bulunmak zor olsa da açık havada, mesafeli ve maskeli olmak salgınla mücadelede en etkin yöntemdir.

CRISPR-Cas: Prokaryotik Adaptif İmmünite



Şekil 1: Olası bir faj enfeksiyonu durumunda fajın kendi genomu yabancı nükleik asit olarak algılanır, CRISPR ilişkili proteinler bu yabancı nükleik asidi tanıyıp CRISPR lokusunun içine yerleştirir. Bu lokustan prekürsör RNA'lar ve cas gene operon'dan cas proteinleri sentezlenir. Prekürsör RNA ve cas proteinleri bir araya gelip efektör kompleks oluşturur. Devam eden olası bir enfeksiyonda bu efektör kompleks yabancı nükleik asidi tanıyıp bunun kesilimini sağlar, böylece enfeksiyonu durdurur ya da başlamasının önüne geçer.



Şekil 2: Cas 9 iki farklı domaini ile rehber RNA'nın genom üzerinde kendisini yönlendirdiği bölgeye gidip PAM dizisini referans alarak iki farklı yerden kesim işlemini gerçekleştirip çift zincir DNA hasarı oluşturur. Bu çift zincir DNA hasarı iki farklı şekilde tedavi edilmektedir. 1. Non-homologous end joining: prematür stop kodonları oluşturulur. 2. Homology directed repair.

Kaynaklar:

1. Wang F, Qi LS. Applications of CRISPR Genome Engineering in Cell Biology. Trends Cell Biol 2016;26(11):875-88.
2. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. Science 2007;315(5819):1709-12.
3. Jackson SA, McKenzie RE, Fagerlund RD, et al. CRISPR-Cas: Adapting to change. Science 2017;356(6333):eaal5056.
4. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science 2012;337(6096):816-21.
5. Cong L, Ran FA, Cox D, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. Science 2013;339(6121):819-23.
6. Mali P, Yang L, Esvelt KM, et al. RNA-guided human genome engineering via Cas9. Science 2013;339(6121):823-6.
7. CRISPR Technology&Market Overview from Lab to Industry 2018.
8. Cakiroglu E, Senturk S. Genomics and Functional Genomics of Malignant Pleural Mesothelioma. Int J Mol Sci 2020;21(17):6342.

9. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992;12(12):5447-54.
10. Scheuermann TH, Stroud D, Sleet CE, et al. Isoform-Selective and Stereoselective Inhibition of Hypoxia Inducible Factor-2. *J Med Chem* 2015;58(15):5930-41.
11. Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrel C, et al. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature* 2017;546(7660):646-650.
12. Latinne A, Hu B, Olival KJ, et al. Origin and cross-species transmission of bat coronaviruses in China. *Nat Commun* 2020;11(1):4235.
13. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. *ArXiv [Preprint]*. 2020 Mar 13:arXiv:2003.06122v1. Update in: *Nat Med.* 2020 May;26(5):681-687. PMID: 32550242; PMCID: PMC7280877.
14. Venkatakrishnan AJ, Puranik A, Anand A, et al. Knowledge synthesis of 100 million biomedical documents augments the deep expression profiling of coronavirus receptors. *Elife* 2020;9:e58040.
15. Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *bioRxiv* 2020.04.07.024752 (2020) doi:10.1101/2020.04.07.024752
16. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell* 2020;183(4):1043-1057.e15.
17. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine* 2020;24:100434.
18. Idilman IS, Telli Dizman G, Ardali Duzgun S, et al. Lung and kidney perfusion deficits diagnosed by dual-energy computed tomography in patients with COVID-19-related systemic microangiopathy. *Eur Radiol* 2020 Aug 29:1–10.
19. Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, et al. Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology* 2020;95(23):e3145-e3152.
20. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020;180(9):1152-1154.
21. Callaway E. The coronavirus is mutating - does it matter? *Nature* 2020;585(7824):174-177.
22. Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, et al. SARS-CoV-2 Spike protein variant D614G increases infectivity and retains sensitivity to antibodies that target the receptor binding domain. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Jul 4:2020.07.04.187757. Update in: *Cell.* 2020 Sep 15;; PMID: 32637944; PMCID: PMC7337374.
23. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370(6515):eabd4570.
24. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370(6515):eabd4585.
25. Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, et al. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? *BMJ* 2020;370:m3223.



23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



16 Ekim 2020, Cuma | SALON 1 | 13.30 – 15.00

ANA OTURUM

Geleceğin Tıbbi, Tıbbın Geleceği

Oturum Başkanları: Hasan Bayram, Oya İtil

• Gen düzeltme, CRISPR

Şerif Şentürk

• 2019 Nobel Tıp Ödülünün Hipoksi ve Kanserde Önemi

Emin Kansu

• COVID-19: Neler Öğrendik?

Murat Akova



Oturum Adı: KOAH Tedavisinde Biyolojik Ajanların Rolü (KARŞIT GÖRÜŞ)

Özetleyen: Uz. Dr. Selin ÇAKMAKCI

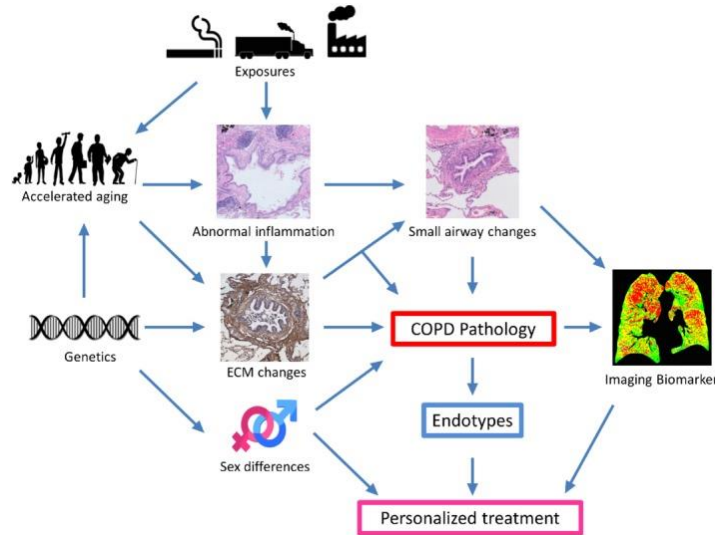
Kurum: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: selin.cakmakci27@gmail.com

Özet:

KOAH heterojen bir hastalıktır. Etiyolojide birçok faktör (örn. Genetik, sigara, hava kirliliği, alerjenler, patojenler, sosyoekonomik şartlar...) rol oynamakta ve hastalık farklı fenotiplerle karşımıza gelmektedir. Bu nedenle tek tip tedavi anlayışı yeterli olmayacaktır. Nötrofilik inflamasyona yönelik tedavi uygulanmasına karşın tek patofizyolojik mekanizma bu değildir. KOAH zemininde yatan inflamatuvar mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile spesifik sitokinleri (Tümör nekroz faktör-[TNF]- α , Nükleer faktör-[NF]- $\kappa\beta$, Mitojen aktive protein kinaz [MAPK], CXCL-1, CXCL-8) veya reseptörleri hedefleyen biyolojik tedaviler de günümüzde tedavide yer almaya başlamıştır.

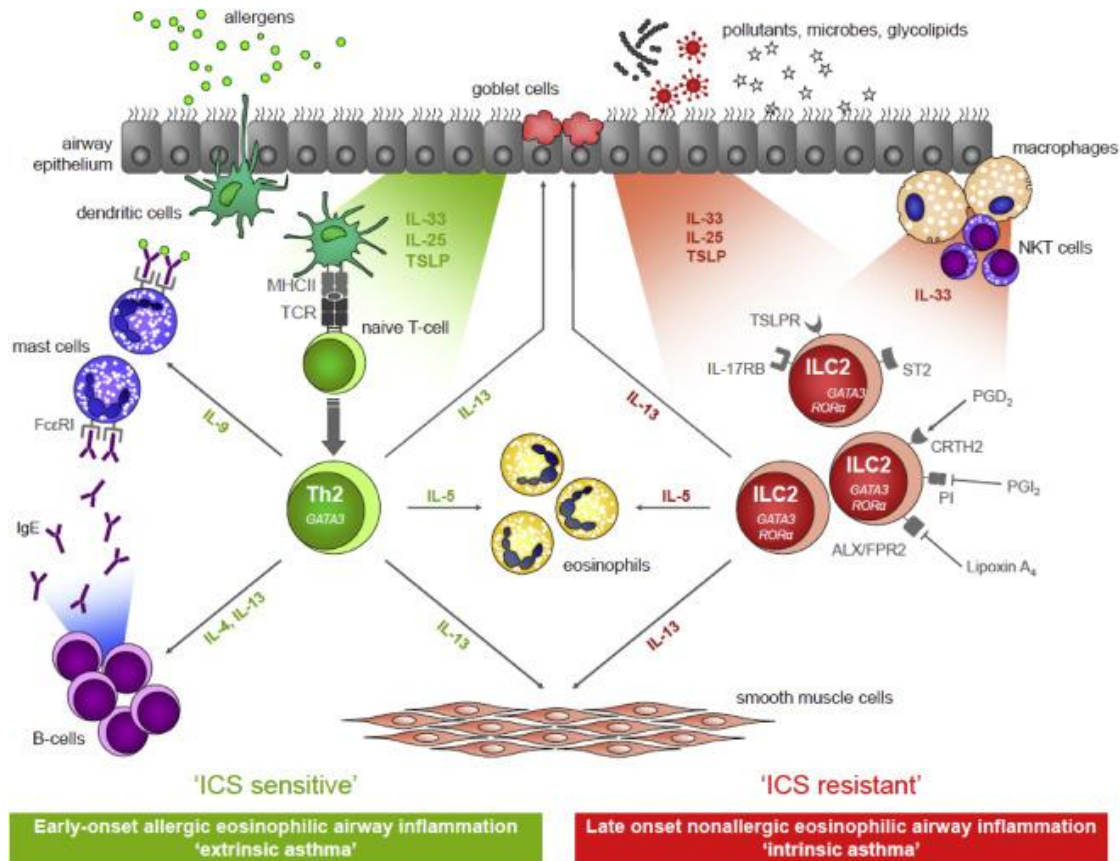
KOAH'a astım ya da başka komorbiditeler de eşlik etmektedir. KOAH tanılı hastaların %15-40'ında eozinofilik inflamasyon mevcuttur. Bu inflamasyon; yine sigara, virüsler gibi dış etkenler tarafından tetiklenmektedir. Patogeneizde, eozinofillerden salınan mediatörler (özellikle Th₂ üzerinden IL-5 aracılı) rol almaktadır. Günümüze kadar olan tedavi yaklaşımı doğru kilide doğru anahtarı denemek (one size fits all) olmuştur. Oysa ki terzi herkese aynı ölçüde kıyafet dikmemektedir (Şekil 1). Son 15 yılda fenotipik/endotipik özellikler gündeme gelmiş, endotipik özelliklere yönelik bireyselleştirilmiş (hassas tip) tedavi önem kazanmıştır.



Şekil 1: Kişinin hastalık patolojisine katkıda bulunan temel maruziyetten, endotip ve KOAH'ta kişiselleştirilmiş tedaviye (1)

Optimal tedaviye rağmen istenen iyileşme sağlanamamakta ve hasta kayıpları hala devam etmektedir. Tedavi konusunda arayış sürmektedir. Biyolojik tedavilerin çoğu sitokinler/kemokinler.. gibi mediatörlere bağlanacak antikorların vücuda verilmesi işlemine dayanmaktadır. Yakın zamanda da 'Pulmoner Mikrobiyota Modülatörleri' eklenmesi beklenmektedir. Eozinofilik hava yolu inflamasyonunda (Şekil 2), ki KOAH'lılarda alevlenme açısından en riskli gruptur, astımdan aşına olduğumuz potansiyel tedavi

seçeneklerini Anti-IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab), Anti-IL-5 Reseptör Antagonisti (Benralizumab), Anti-IL-4, Anti-IL-13 ve kortikosteroidler oluşturmaktadır (2,3) Benralizumab ile yapılan çalışmada KOAH alevlenmelerinde %15 azalma saptanmıştır (4). GALATHEA ve TERRANOVA çalışmalarında ise orta-ağır KOAH tanılı hastalarda alevlenme sayılarında fark gözlenmemiştir (5). METREX ve METREO çalışmalarında (6), orta-ağır alevlenme öyküsü olan eozinofilik hastalarda Mepolizumab tedavisi altında ilk orta-ağır alevlenmeye kadar geçen sürenin azaltılabildiğı; ancak tam olarak hedefe ulaşamadığı görölmektedir. Reslizumab daha KOAH hastalarında değerdendirilmemiş bir ajandır. Dupilumab, Lebrikizumab, Tralokinumab KOAH'ta kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır.



Diğer potansiyel tedavi seçeneklerini TNF- α inhibitörleri ve CXCR-2 antagonistleri gibi patogeneizde rol oynayan birçok mekanizma oluşturmaktadır. Sonuç olarak KOAH tedavisinde biyolojik ajanların yeri vardır.

olması nedeniyle antiinflamatuvar ilaçların geliştirilmesi için zaman ve ekonomik güç gerekmektedir. Tedavi yanıtını öngören biyobelirteçler yetersizdir ve bu ilaçların altın standart bir karşılaştırma ilacı yoktur.

CXCL-8(IL-8)'in değerlendirildiği bir pilot çalışmada, hastalarda alevlenme, akciğer fonksiyonları, sağlık durumu ve 6 dakika yürüme testi(6DYT) açısından fark bulunmamıştır (7). IL-8 bloke edilmesinin enfeksiyon riskini artırma potansiyeli mevcuttur. CXCR-2 antagonistleri ile yapılan Faz 2 çalışmada ise FEV₁'de küçük bir artış gözlenmiş; fakat 6 aydan uzun süre tedavi alanlarda enfeksiyon riskinde artış saptanmıştır (8). Romatoid artrit tanılı anti-TNF alan KOAH tanılı hastalarda Etanercept grubunda İnfliksımab grubuna göre daha az hastaneye yatış bildirilmiştir; fakat bu çalışmada KOAH tanısındaki SFT bilgisi doğruluğu net değildir (9). Orta-ağır KOAH'lı hastalarda yapılan İnfliksımab çalışmasında ise kronik solunum anketi, FEV₁, 6DYT, Short-form-36(SF-36), TDİ, alevlenmelerde klinik etki gösterilememiş ve kullanımı net bir şekilde desteklenmemiştir (10). TNF- α antagonistleri ile ilgili yapılan bir çalışmada ise Prednizolon ile birlikte Etanercept verilen hastalarda alevlenmede ek bir yarar gözlenmemiştir (11). IL-1- α ve IL-1- β proinflamatuvar sitokinlerinin ortak reseptörü olan IL-1R1 monoklonal antikoru ile yapılmış olan çalışmada, orta-ağır alevlenme, sağlık durumu ve akciğer fonksiyonlarında herhangi bir fark saptanmamıştır (12).

IL-5R ile yapılan Faz Ila çalışmada, eozinofilik inflamasyon azalma olmasına rağmen akut alevlenmelerde azalma saptanmamıştır, FEV₁'de düzelme olmasına rağmen sağlık ile ilişkili yaşam kalitesinde fark gözlenmemiştir (4). GALATHEA ve TERRANOVA çalışmalarında ise alevlenme üzerine herhangi bir fark saptanmamıştır (5). Eozinofilik bronşitli KOAH hastalarında Mepolizumab'ın değerlendirildiği pilot çalışmada, balgam ve kan eozinofil sayısında azalma saptanırken; akciğer fonksiyonları, yaşam kalitesinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (13). Mepolizumab'ın değerlendirildiği; METREX ve METREO çalışmalarında eozinofilik olmayan grupta alevlenme sayısında bir fark bulunamamıştır (6). Anti-IL-13 (Lebrikizumab) Faz 2 KOAH çalışması VALETA'da yayınlanmamış veri olarak alevlenmeleri azaltmadığı bildirilmiştir. IL-33, epitel hasarını takiben salınan bir alarmin olup KOAH'ta sigara ve eozinofili ile ilişkilendirilmiştir ve Faz 2 çalışması halen devam etmektedir. Omelizumab'da ise IgE düzeyi uygun hasta bulunamadığı için çalışma yapılamamıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında, KOAH komorbiditesi ile ilgili en önemli ve maliyet etkin önlem/tedavi bütün ürünleri ile mücadeledir. Biyolojik ajanlar ekonomik olarak maliyet etkin değildir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- KOAH patogenezinde aydınlatılması gereken mekanizmalar ve bu mekanizmalar üzerinden geliştirilmesi gereken birçok tedaviye ihtiyaç vardır.
- Fenotipe göre tedavi vermek günümüzde mazi olmaya yüz tutmuştur; fakat bireyselleştirilmiş tedavi geliştirilmesi için genotip ve biyobelirteçlerin iyi tanımlanması gerekmektedir.
- Eozinofilik altyapısı olan KOAH hastalarında biyolojik ajanlar umut vadetmektedir.

Kaynaklar:

1. Brandsma C, Van den Berge M, Hackett T, Brusselle G, Timens W. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *J Pathol*. 2020;250(5):624-635. doi:10.1002/path.5364
2. Pavord ID. Biologics and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):1983-1991. doi:10.1016/j.jaci.2018.04.020
3. Tripple JW, McCracken JL, Calhoun WJ. Biologic Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(2):345-355. doi:10.1016/j.iac.2017.01.009
4. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):891-901. doi:10.1016/S2213-2600(14)70187-0
5. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-1034. doi:10.1056/NEJMoa1905248
6. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-1629. doi:10.1056/NEJMoa1708208
7. Mahler DA, Huang S, Tabrizi M, Bell GM. Efficacy and Safety of a Monoclonal Antibody Recognizing Interleukin-8 in COPD. *Chest*. 2004;126(3):926-934. doi:10.1378/chest.126.3.926
8. Rennard SI, Dale DC, Donohue JF, et al. CXCR2 Antagonist MK-7123. A Phase 2 Proof-of-Concept Trial for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(9):1001-1011. doi:10.1164/rccm.201405-0992OC
9. Suissa S, Ernst P, Hudson M. TNF- α antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(1):234-238. doi:10.1016/j.pupt.2007.03.003
10. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The Safety and Efficacy of Infliximab in Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):926-934. doi:10.1164/rccm.200607-995OC
11. Aaron SD, Vandemheen KL, Maltais F, et al. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial. *Thorax*. 2013;68(2):142-148. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202432
12. Calverley PMA, Sethi S, Dawson M, et al. A randomised, placebo-controlled trial of anti-interleukin-1 receptor 1 monoclonal antibody MEDI8968 in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2017;18(1):153. doi:10.1186/s12931-017-0633-7
13. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D, et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1602486. doi:10.1183/13993003.02486-2016



16 Ekim 2020, Cuma | SALON 1 | 16.30 – 17.30

KOAH Çalışma Grubu

KOAH Tedavisinde Biyolojik Ajanların Rolü (KARŞIT GÖRÜŞ)

Oturum Başkanları: Ali Kocabaş, Elif Şen

- KOAH tedavisinde biyolojik ajanların yeri var
Alev Gürgün
- KOAH tedavisinde biyolojik ajanların yeri yok
Mehmet Polatlı

Oturum Adı : Akciğer Kanserine Güncel Yaklaşım (GÜNCEL KONU)

Özetleyen: Arş. Gör. Dr. Merve Sinem OĞUZ

Kurum: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: mervesinemoguz@gmail.com

Özet:

Moleküler yöntemlerde ve patolojide yenilikler

Son yıllarda ; ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) genetik mutasyonları göstermek için yapılan moleküler testler rutin olarak yapılması zorunlu yöntemler haline gelmiştir (1). EGFR, ALK, ROS ve BRAF haricinde daha düşük oranlarda mutasyonların tespiti hastaya ait spesifik tedavide çok değerlidir. Moleküler biyobelirteç pozitifliğinde 1. ve 2. basamakta çeşitli tedaviler yer almaktadır. NTRK,RET ,MET ekzon 14 skipping mutasyonları ve HER2/EGRF ekzon mutasyonları daha az sıklıkla görülmekle beraber; bu grup hastaların tedavisi için önemlidir. Yeni nesil dizileme ile KRAS G12C mutasyonunun insidansı %13 olarak görülmüş (2).

Son zamanlara kadar; EGFR/HER 2 ekzon 20 insersiyonlarına yönelik tedavi ajanı olmadığı belirtilirken, artık başta FDA onaylı Pozitotinib olmak üzere tedavi seçenekleri ortaya konulmuştur. Her2 mutasyonları ve ekzon 20 insersiyonlarına yönelik tedavi seçenekleri geliştirilmektedir.

MET ekzon 14 skipping mutasyonlarını DNA temelli NGS yöntemiyle bulma olasılığı % 1.3 iken, RNA temelli yöntemle % 4.2 kadar yükselmektedir (3). MET ekzon 14 skipping mutasyonları akciğer adenokarsinomlarının %3'ünde görülürken sarkomatoid karsinom alt tipine baktığımızda bu oran %22-30 'a kadar yükselmektedir (4). MET hedefli tedaviler ; primer tümörde mutasyon saptanmasıyla veya sekonder/ko-driver mutasyonun ortaya çıkmasıyla uygulanabilir (5).

NTRK füzyonu KHDAK'de çok nadir (%0,3) görülür; fakat hedeflenebilir onkolojik değişiklik ortaya koymaktadır (6). NTRK füzyon test seçenekleri arasında; İHK,RNA veya DNA NGS,FİSH ve RT-PCR yer almaktadır. RNA-NGS en duyarlı testtir. NTRK füzyonların düşük prevelansı nedeniyle KHDAK için makul yöntemler NGS ve İHK'dır (7). KHDAK'de olduğu gibi genetik hedeflenebilir değişikliklerde çeşitliliğiniz mevcutsa NGS yöntemini kullanabilirsiniz. Bu sayede diğer mutasyonları bulma olasılığınız da artacaktır. EGFR, ALK, ROS ve BRAF mutasyonu saptanmadığında NTRK füzyonu araştırılmalıdır. İHK tarama testinde NTRK mutasyonu saptanırsa, bu durum FİSH veya NGS yöntemiyle doğrulanmalıdır

RET füzyonu non-skuamöz KHDAK'de %1-2 oranında görülen bir diğer mutasyondur. RET füzyonların çoğu DNA-NGS ile saptanabilir; ancak RNA-NGS ile daha yüksek hassasiyet vardır. MET ekzon 14 skipping mutasyonları akciğer adenokarsinomlarının %3'ünde görülürken, sarkomatoid karsinom alt tipine baktığımız bu oran %22-30 'a kadar yükselmektedir. MET hedefli tedaviler ; primer tümörde mutasyon saptanmasıyla veya sekonder/ko-driver mutasyonun ortaya çıkmasıyla uygulanabilir.

Adenokarsinomun erken evresinden başlayarak histolojik alt tiplerinin belirlenmesi prognozu öngörmeye değerlidir. Kribriiform patern; agresif bir asiner paterndir. Kribriiform patern gösteren asiner adenokarsinomlar düşük evrede bile yüksek dereceli histolojik tiplere benzer kötü prognoz göstermektedir. ALK ve ROS1 rearanjmanı ile ilişkilidir. Düşük sağ kalımla ilişkisi sebebiyle asiner form içinde ayrıca belirtilmelidir. Mikropapiller patern de yüksek rekürrens ve kötü prognozla ilişkilidir.

Hava boşlukları içinde tümör yayılımı (STAS) tanımı, tüm karsinomlar için geçerli yeni bir invazyon paternidir. Tümör hücreleri ayrıldıkları yerdeki hava boşluklarında yaşıyorlar. Yeniden başka yerlere reimplante oluyorlar. İmplant oldukları yerde stromal yanıt meydana getirmektedirler. Lepidik komponenti olan non-müsinöz adenokarsinomlarda invaziv komponent mutlaka ölçülmelidir. Ancak TNM sınıflamasındaki T faktöründe ; invaziv çap değerlendirilmelidir. Multipl akciğer kanserlerinde yaklaşımda; primer tümör veya intrapulmoner metastaz ayrımı yapılmalıdır .Moleküler test yöntemleri ile iki tümörün ayrı primer ya da metastaz olduğu kolayca ayırt edilebilmektedir. Ancak bu yöntem oldukça pahalı ve rutinde kullanımı sınırlıdır. Histolojik alt tipler benzerse intrapulmoner metastaz lehinedir. Tümörlerin periferinde lepidik paternin görülmesiye ayrı primerler olduğunu destekler. Nöroendokrin tümörler; küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ,karsinoid tumor (tipik karsinoid, atipik karsinoid) olarak sınıflanmaktadır. Ancak bu gruplar içinde ara tipler olduğu görülmektedir. Farklı tedavi hedefleri nedeniyle yeniden sınıflanması gerekmektedir. Karsinoid tümörlerde Ki-67 temelli bir sınıflandırmanın kullanımı beklenmektedir

Mutasyon pozitifliği neyi değiştirdi?

Günümüzde; akciğer kanserlerinin %80'inde hedeflenebilir mutasyon tespit edilmektedir. EGFR analizinde ekzon 20 inspeksiyon (%4) direnç gelişimine neden olmasına rağmen bazı ilaçlarla tedavi şansı olabilmektedir (8). 1. kuşak EGFR-TKI arasında Ertinib , Geçittinib ve İctinib 2. kuşak EGFR-TKI olarak Afatinib ve Dolutinib, 3. kuşak EGFR-Tiklar olarak Asimetinib yer almaktadır. EGFR-mutan (exon19del ve exon21L858R) KHAK'nin EGFR-TKI progresyonsuz yaşam süresini uzattığı bilinmektedir. Ancak, kemoterapi kolunda progresyonda TKI kullanımına izin verilmesi nedeniyle 1.kuşak EGFR-TKI toplam yaşam süresinde düzelme gösterilememiştir. Afatinib araştırmalarında mutasyon alt gruplarına göre yapılan değerlendirmede exon 19 delesyon grubunda toplam yaşam süresinde kemoterapiye göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (9). Dakomitinibin yan etki sıklığı diğerlerine göre daha fazladır. EGFR-mutant ancak beyin metastazı olmayan hasta grubunda 1. basamak tedavide Dakomitinib ile 1.kuşak TKI tedaviyle karşılaştırmalarındaysa Dakomitinib daha iyi yaşam süreleri oluşturmaktadır (10). EGFR-mutant evre 4 hasta grubunda 1. basamak tedavide Osimertinib ile 1.kuşak TKI tedavi (Gefitinib-Erlotinib) karşılaştırmasında, Osimertinib daha iyi yaşam süreleri oluşturmaktadır. Bu etki SSS metastazı mevcut hastalar içinde devam etmektedir (11). 1.ve 2.kuşak EGFR-TKI'lara gelişen direncin yaklaşık %50'sinden EGFR exon20 T790M sekonder mutasyonunu sorumludur. Bu durumda Osimertinib kullanımı fayda sağlamaktadır. 1.basamakta Osimertinibe direnç mekanizmaları arasında EGFR'deki değişiklikler ön plana çıkmaktadır. Yaklaşık %50'sinde EGFR mutasyonu kaybolmaktadır. Bu

grup hastalarda kemoterapi dışında tedavi şansı bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda; Erlotinib tedavisine Bevacizumab eklenmesiyle Erlotinibin intratümöral konsantrasyonu arttırılarak direnç gelişiminin geciktirmesi hedeflenmiştir. Tedavisine Bevacizumab eklenen hastalarda progresyonsuz yaşam süresi artmıştır; ancak toplam yaşam süresine anlamlı etkisi saptanmamıştır (12). Bu konudaki yeni bir gelişme de; komplet rezeke EGFR pozitif olgularda adjuvan kemoterapi yerine EGFR-TKİ tedavisi kullanılmasıyla ilgilidir. Yapılan çalışmada Gefitinib tedavisi alan grupta progresyonsuz yaşam süresi artmıştır; ancak toplam yaşam süresine anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen Gefitinib alan grupta yaklaşık 1 yıla yakın toplam yaşam süresinde artış saptandı. Alt grup analizindeyse 18 aydan uzun süre Gefitinib kullanabilen yada Osimertinib tedavisi eklenebilen hastalarda yaşam süresi daha uzundu (13). Yine aynı grupta Osimertinib kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda Osimertinib kullanımı progresyonsuz yaşam süresinde önemli bir artışa neden olmuştur. Nüks açısından ise ;Osimertinib alan grupta %11 iken, Osimertinib almayan grupta %46 olarak gelişti. Osimertinib alan grupta santral sinir sisteminde nüks belirgin azalmıştı (14). Bu grup hastada adjuvan kemoterapiyle birlikte Osimertinib verilmesi konusunda net bir fikir bulunmamaktadır. Ancak adjuvan kemoterapinin toplam yaşam süresine olumlu etkisi olduğu görüşü nedeniyle; mümkünse adjuvan kemoterapi sonrası Osimertinib kullanımı görüşü mevcuttur.

ALK+ akciğer tümörlerinde ALK'nın inhibisyonunun, çoğu hastada tümör küçülmesi veya stabil bir hastalıkla sonuçlandığını gösterilmiştir. 1.basamak ALK tirozin kinaz inhibitörleri objektif cevap oranı sağlamakta ve progresyonsuz yaşam süresini uzatmaktadır. Crizotinibin, kan beyin bariyerini geçişi iyi değildir. Ancak 2. ve 3. kuşaktaki ALK-TKİ'lerle bu oran artmaktadır. 1.basamakta Alectinib ve Crizotinib karşılaştırılmış ve Alectinib yeni bir yan etki profili oluşturmazken santral sinir sistemi metastazların kontrolünde Crizotinibe göre daha etkin olarak görülmüştür (15). 1.basamakta Lorlatinib ve Crizotinibin karşılaştırıldığı çalışmada 12 aylık yaşam süreleri Lorlatinib tedavisi alan grupta daha iyi sonuçlanmıştır. ROS1 füzyon pozitif akciğer kanserinde ;Crizotinib ve Ceritinib etkin olarak görülmüştür. Entrectinibte benzer median yaşam süresi saptanmış ancak intrakranyal yanıt- belirgin şekilde artırmıştır (%55). ROS1 pozitifliği olan hastalarda Lorlatinib ve Repotrectinip etkinliği gösterilen yeni tedavilerdir. BRAF mutasyon pozitifliği olan hastalarda Dabrafenib ile Trametinib (MEK inhibitör) kombinasyonu %65'lik cevap oranı ve yaklaşık 10 aylık medyan progresyonsuz yaşam süresi sağladı. MET değişikliklerine (MET ekson 14 mutasyonu veya MET amplifikasyonu) etkili öne çıkan 1.basamak tedaviler arasında Capmatinib (%68yanıt) ve Tepotinip (%44yanıt) yer almaktadır. Her2 mutasyonu olan akciğer kanserinde 2.basamakta Transtuzumab ve Deruxtecan kombinasyonu tedavisiyle 14 aya yakın progresyonsuz yaşam süresi ve %62 yanıt sağlanmıştır. RET inhibitörleriyse eskiden kullanılan ilaçlarla %30 oranında yanıt sağlanmaktaydı. Selpercatinib ve Pralsetinib tedavi almayan hasta grubunda yüksek oranda yanıt sağlamıştır. KRAS mutasyonu yıllardır kötü prognostik gösterge olarak değerlendirilmektedir. Ancak KRAS G12C mutasyonu olan subgrupta AMG510(sotorasib) tedavisiyle olumlu yanıt alınmakta olup yakın zamanda onay alması beklenmektedir. Bu tedaviler faz-1 ve faz-2 çalışmalarının birlikte yürütüldüğü çalışmalarla seçilmiş hasta grubunda hızla onay almıştır. İlaçlar progresyonsuz yaşam

süresinde ve objektif cevap oranındaki yükseklik nedeniyle toplam yaşam süresi verileri sonuçlanmadan etkili olacağı düşünülmüştür.

Akciğer kanserinde immünoterapinin yeri

Akciğer kanserlerinin %70 lokal ileri veya metastatik aşama saptanmaktadır. Bu aşamada hastaların 5 yıllık sürvi %5 altındadır. Son on yıldır immuno-onkolojik tedavilerin önemi giderek artmaktadır (16). İmmünoterapi; adaptif immünoterapi, kontrol noktası inhibitörleri, nonspesifik kanser terapisi, kanser aşıları ve monoklonal antikorlar olarak sınıflandırılabilir. İmmün sistem kontrol noktalarından günümüzde en fazla araştırılanlar T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü proteini-1 (PD-1) ve reseptörü PD-L1'dir. Bu reseptörler immün sistem üzerinde inhibitör etki göstermektedir. CTLA4'ün ligandına bağlanmasını engelleyerek immün sistemin fren mekanizmasını ortadan kaldırır. Bu şekilde daha az inhibe edilen bir immünolojik aktivasyon olur. Artmış immün yanıt, tümör antijenlerine karşı verilen yanıtı artırır ve anti-tümöral etki artırılır. PD-L1 ligandı olan tümör hücreleri, aktive T hücrelerindeki PD-1'e bağlanarak, tümör mikroçevresinde ve PD-L1 ligandı olan tümör mikroçevresindeki dendritik hücreler aracılığıyla lenf nodunda, hem kazanılmış hem de doğal immün sistem inhibe edilir

İmmünoterapi ilaçları; monoklonal antikorlar ve immünmodülatörler olarak iki ana grupta incelenebilir. Sunumda özellikle KHDAK tedavisinde kullanılan immünmodülatörlerden bahsedildi. PD-1 inhibitörleri Nivolumab ve Pembrolizumab ;PDL-1 inhibitorleri ise Atezolizumab ve Durvalumab olarak görülmektedir (17). Bunlar KHDAK ; FDA onayı olan ancak hala geri ödemesi olmayan ilaçlardır. KHAK'de özellikle EGFR/ALK/ROS/BRAF negatifliği saptanan grupta PDL-1 düzeyi ölçülmesi tedavi şemasını belirlemektedir.

NCCN 2020 kılavuzunda erken evrede ancak medikal inop olan KHDAK tedavi şemasında kemoterapi-radyoterapi tedavisi alan hastalarda immünoterapi idame tedavi olarak seçilebilir. Metastatik hastalarda hedefe yönelik tedavilere yönelik mutasyonlara beraber PDL-1 testi tedavi açısından bakılmaktadır. PDL1 ekspresyonun %50 ve üzerinde ve hedefe yönelik tedavilere mutasyon pozitifliği saptanmadıysa 1.basamakta immünoterapi ilaçları kullanılabilir.

Son çalışmalarda ; kombine immünoterapilerin ve standart kemoterapiye eklenen immünoterapinin yaşam süresine olumlu katkı yaptığı görülmüştür. KHAK için Cisplatin ve Etoposid tedavisine Durvalumabın eklenmesi onay almıştır. 1.basamak, 2.basamak ve adjuvan tedavide immünoterapiyle kemoterapinin karşılaştırıldığı çalışmalarda immünoterapinin medyan yaşam süresine anlamlı katkısı gösterilmiştir (18).

Kişiselleştirilmiş kanser aşılarının amacı, hastanın bağışıklık sistemini tümör hücrelerine duyarlı hale getirmektir. Aşılar ya hastanın mevcut bağışıklık tepkisini güçlendirir ya da yeni bir yanıt oluşturur. Potansiyel olarak iyileştirilebilir KHDAK tedavisi için iki aşı (MAGE-A3 ve lipozomal-BLP25) klinik geliştirme aşamasındadır.

NCCN 2020 kılavuzunda KHAK'de sınırlı ve erken evrede immünoterapi verilmesine yönelik data bulunmamaktadır. Sistemik tedavide performansı iyi olan grupta

ve ileri evrede Karboplatin ve Etoposid tedavisine immünoterapi eklenebilir. Relaps ve progressif olan grupta da immünoterapi tercih edilebilir.

Literatürde; performans skalası yüksek olan hastalarda yapılan çalışmalar verileri ışığında immünoterapinin efor kapasitesi daha yüksek olan hasta grubunda seçilmesi gerektiği ortaya konulmuştur. İleri yaştan tedavi yanıtı değıştirmemekle beraber yan etki profilini artırdığı gözlenmiştir. Oto-immün hastalığa sahip olan gruptaysa immünoterapinin atağa neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Genetik mutasyonu pozitif olan grupta hedefe yönelik tedaviler düşük yan etki profili nedeniyle tercih edilmelidir. Santral sinir sistemi metastazına yönelik yeterince çalışma bulunmamaktadır. Hepatit B ve C'nin aktivasyonunda artış olduğu bu yüzden kronik hepatit olan grupta antiviral tedavi başlanmalıdır (19).

İmmünoterapi bağı yan etkiler grade 1'den 5'e kadar semptomlara göre gruplanmaktadır. En sık görülen yan etki halsizliktir. Ciddi yan etkilerden biri de pnömonitistir. Grade 2 ve üzeri yan etki varlığında semptomlar kontrol altına alınamazsa ilacın kesilmesi ve intravenöz kortikosteroid ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir.

Psödoprogresyon, immünoterapi tedavisinde tümör lizis sonucu tümör hücreleri antijenleri ve farklı antijenler birlikte oluşan reaksiyon nedeniyle görülmektedir (%0,6-5.8).

COVID-19 pandemisi sırasında KHDAA hastaları için immunoterapinin riskleri, faydaları ve COVID-19'un immunoterapi üzerindeki etkileri çalışmalar için ilgi alanı olacaktır. Radyolojik olarak COVID-19 ile immunoterapi kaynaklı pnömonitisin örtüşmesi de hasta yönetiminde güçlüklerle yol açabilir. COVID-19 pandemisi sırasında 2 yıldan daha uzun süredir, tam yanıt veya uzun süreli stabil/kısmi yanıt elde edilen hastalarda tedavilerin durdurulması da tartışmalıdır. Kanserli hastaların yıllık aşılara devam edilmesi de önemlidir. Kanserli hastalar COVID-19 dan kaynaklı ciddi klinik tablolar için yüksek risk altındadır. Tedavi için hasta seçimi, tedavi süresi ve immünoterapiyi sitotoksik ile birleştirme kararı alırken ciddi bir şekilde dikkat edilmelidir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Moleküler biyobelirteçlerin tanımlanması hastaya spesifik tedavi şansı sunmaktadır. Özellikle kullanılacak olan bütün tanı yöntemlerin aynı merkezde bulunması çok önemlidir.
- Sitoloji ve dokunun bir arada olmasının tanıya katkısı daha fazladır. Adenokarsinomlarda; histolojik alt tipler ve lepidik paternde invaziv çap mutlaka patoloji raporlarında belirtilmelidir.
- Erken evre komplet rezeke (evre 2, evre 3A) olgularda adjuvan hedefe yönelik tedavilerde olumlu sonuçlar alınmıştır.
- EGFR,ALK,ROS ve BRAF haricinde daha düşük oranlarda NTRK, RET, MET amplifikasyonu ve KRAS gibi mutasyonların tespitiyle bu mutasyonlara yönelik tedaviler geliştirilmektedir.
- Mutasyon pozitifliği saptanmayan hastalarda hedefe yönelik tedavi verilemiyorsa immunoterapi için PDL1 düzeyleriyle hastaların değerlendirilmesi gerekmektedir.

KHDAK Tedavi Hedefleri

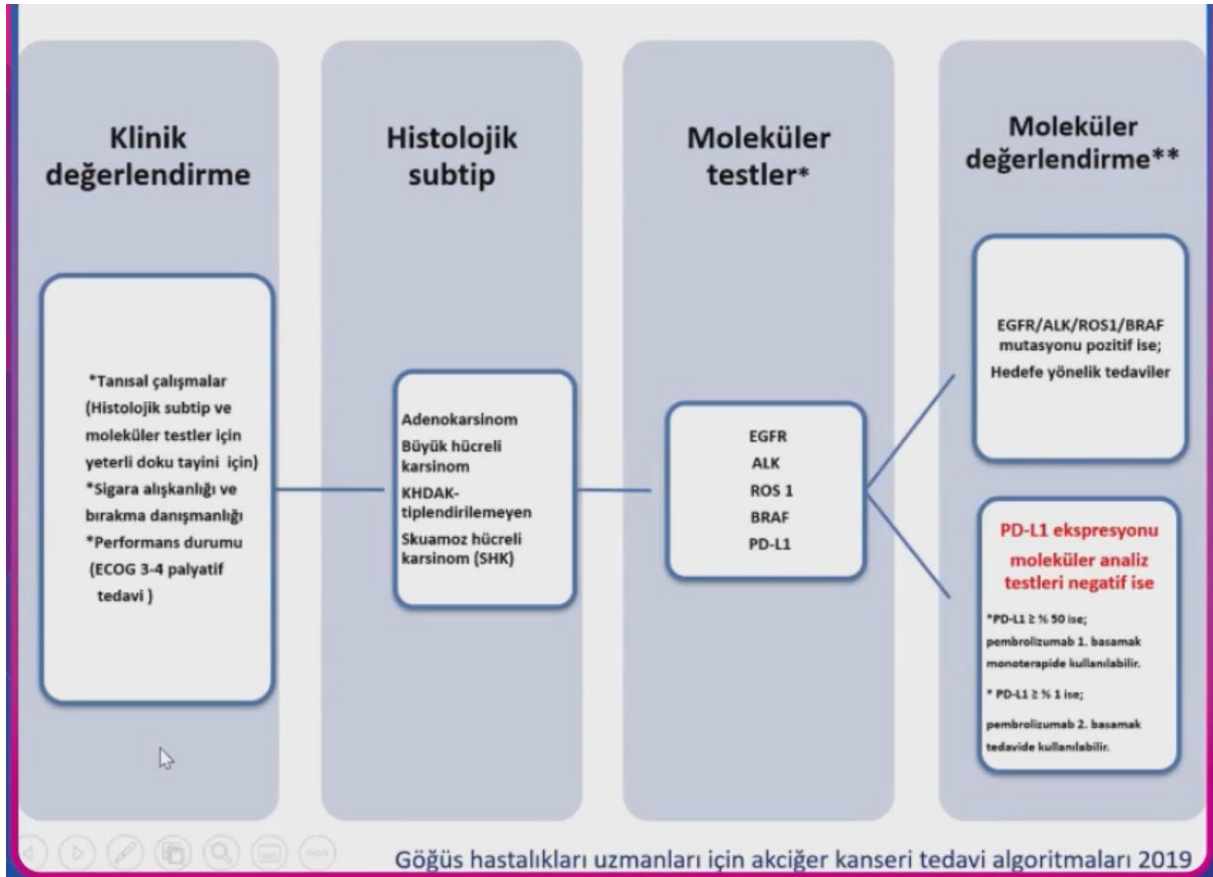
Gene	Clinically Relevant Alterations	Appropriate test type				Comments
		Molecular - DNA	Molecular - RNA	FISH	IHC	
<i>EGFR</i>	Kinase domain mutations • Missense • In-frame indels	✓				Amplification may be relevant as a resistance mechanism and as clinical trial enrollment criterion
<i>BRAF</i>	Val600Gly (V600E)	✓			✓	BRAF V600E mutation-specific IHC
<i>ALK</i>	Rearrangements	✓	✓	✓	✓	ALK kinase domain mutations lead to resistance following TKI therapy
<i>ROS1</i>	Rearrangements	✓	✓	✓	✓	ROS1 kinase domain mutations lead to resistance following TKI therapy
<i>RET</i>	Rearrangements	✓	✓	✓		
TRK family	Rearrangements	✓	✓	✓	✓	
<i>MET</i>	Splice mutations, amplifications	✓	✓	✓		
<i>ERBB2</i>	Mutations • Exon 20 insertions • Val659/Glu660 Amplifications	✓		✓		

Abbreviations: FISH, fluorescence in situ hybridization; IHC, immunohistochemistry; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Şekil 1: KHDAK’de tedavi hedefleri

DRUGS	SYSTEMIC ACTIVITY	CNS ACTIVITY	MODEST TOXICITY	PFS BENEFIT	OS BENEFIT
OSIMERTINIB	✓	✓✓✓	✓	✓	✓
DACOMITINIB	✓	Unknown	X	✓	✓
AFATINIB	✓	✓✓	✓	✓	✓ 19 del
ERLOTINIB	✓	✓	✓	✓	X
GEFITINIB	✓	✓	✓	✓	X

Şekil 2: EGFR tirozin kinaz inhibitörleri



Şekil 3: Akciğer kanseri tedavi algoritması

Kaynaklar:

1. Li T, Kung HJ, Mack PC, et al. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. J Clin Oncol. 2013 Mar 10;31(8):1039-49. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3753. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23401433; PMCID: PMC3589700.
2. Soo RA, Stone ECA, Cummings KM, et al. Scientific Advances in Thoracic Oncology 2016. J Thorac Oncol. 2017 Aug;12(8):1183-1209. doi: 10.1016/j.jtho.2017.05.019. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579481.
3. Davies KD, Lomboy A, Lawrence CA, et al. DNA-Based versus RNA-Based Detection of MET Exon 14 Skipping Events in Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2019 Apr;14(4):737-741. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.020. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30639620.
4. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. J Clin Oncol. 2016 Mar 1;34(7):721-30. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4600. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26729443.
5. Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, et al. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? J Thorac Oncol. 2017 Jan;12(1):15-26. doi:

10.1016/j.jtho.2016.10.014. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27794501; PMCID: PMC5603268

6. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, et al. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol*. 2019 Jan;32(1):147-153. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171197.
7. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2019 Sep 1;30(9):1417-1427. doi: 10.1093/annonc/mdz204. PMID: 31268
8. Stewart EL, Tan SZ, Liu G et al. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations-a review. *Transl Lung Cancer Res*. 2015 Feb;4(1):67-81. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.11.06. PMID: 25806347; PMCID: PMC4367712.
9. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23816960.
10. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28958502.
11. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al .FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.
12. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):625-635. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30035-X. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30975627
13. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. ADJUVANT investigators. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):139-148. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30729-5. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29174310.
14. Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32955177.
15. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1056-1064. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478. Epub 2020 May 11. PMID: 32418886.

16. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res. 2016 Jun;5(3):288-300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07. PMID: 27413711; PMCID: PMC4931124.
17. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. Science. 2015 Apr 3;348(6230):56-61. doi: 10.1126/science.aaa8172. PMID: 25838373.
18. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. Eur Respir J. 2020 Jun 4;55(6):2000351. doi: 10.1183/13993003.00351-2020. PMID: 32366483.
19. Berghmans T, Dingemans AM, Hendriks LEL, et al. Immunotherapy for nonsmall cell lung cancer: a new therapeutic algorithm. Eur Respir J. 2020 Feb 6;55(2):1901907. doi: 10.1183/13993003.01907-2019. PMID: 32029641.

 TÜRK TORAKS DERNEĞİ
23. Yıllık Kongresi 15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



16 Ekim 2020, Cuma | SALON 2 | 16.30 – 17.30

Toraks Onkoloji Çalışma Grubu

GÜNCEL ÖNERİ: Akciğer Kanseri Güncel Yaklaşım (GÜNCEL KONU)

Oturum Başkanları: Pınar Çelik, Benan Çağlayan

• Moleküler yöntemlerde ve patolojide yenilikler

Nalan Akyürek

• Mutasyon pozitifliği neyi değiştirdi?

Mehmet Ufuk Yılmaz

• Akciğer kanserinde immunoterapinin yeri

Şenay Yılmaz

Oturum Adı: Çocuk Göğüs Hastalıklarında Son Rehberler Neler Öneriyor? (PANEL)

Bronkopulmoner displazi tanısında ve tedavisinde yenilikler

Özetleyen: Doç. Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU¹, Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU², Uz. Dr. Tuğba RAMASLI GÜRSOY²

Kurum: ¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD., ²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD.

E-mail: drnagehan@yahoo.com, tsismanlar@yahoo.com, tugbaramasligursoy@gmail.com

Özet:

Bronkopulmoner displazinin (BPD) tanımı son yıllarda değişikliğe uğramıştır, özellikle eski BPD tanımı oksijen tedavisi ve agresif mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarı olarak tanımlanmasına rağmen, yeni BPD tanımı normal akciğer gelişiminin (özellikle alveollerin gelişiminin) kesintiye uğramasına dayanmaktadır. En sık kullanılan tanımlama ise 2001 yılında Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü Çalıştayı'nda hastalığın şiddeti ve postmenstruel yaşa göre yapılmış tanımlama ve sınıflamadır: Bu tanımlamaya göre en az 28 gün oksijen tedavisi (>%21) almış olan;

- Gebelik yaşı 32 haftadan küçük olan bebeklerde postmenstruel yaş 36. hafta olduğunda,
- Gebelik yaşı 32 haftadan büyük veya eşit olan bebeklerde postnatal 56. Günde
- Veya taburculuk zamanında
 - Oda havasında oksijeni yeterli olanlar: Hafif BPD
 - %30'un altında oksijen ihtiyacı devam edenler: Orta BPD
 - %30 ve üstünde oksijen veya pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı devam edenler: Ağır BPDolarak sınıflandırılmıştır.

Bronkopulmoner displazi ile ilgili en son tanımlama 2019 yılında Jensen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre BPD'nin varlığı ve şiddeti, daha önce ne kadar oksijen aldığına bakılmaksızın postmenstrüel 36. haftadaki solunum desteğine göre yapılmıştır;

- Herhangi bir solunum desteği ihtiyacı yok: BPD yok
- Nazal kanül ile ≤ 2 l/dk oksijen ihtiyacı var: Birinci derece BPD
- Nazal kanül ile >2 l/dk oksijen veya noninvaziv pozitif hava yolu basıncı ihtiyacı var: İkinci derece BPD
- İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı var: Üçüncü derece BPD

Bronkopulmoner displazi tedavisi iki alt gruba ayrılmaktadır, bunlardan biri BPD sıklığını azaltmak için önerilen yaklaşımlar, diğeri ise BPD gelişmiş hastalardaki önerilen tedavilerdir. BPD sıklığını azaltmak için erken doğumu önlemek, bu yapılamıyorsa erken nazal CPAP uygulaması, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde surfaktanın ilk 2 saatte uygulanması, mekanik ventilatör ihtiyacı olan bebeklerde volüm kontrollü ventilatör

stratejilerinin tercih edilmesi önerilmektedir. Türk Neonatoloji Derneği 2018 Rehberinin de hayatın ilk dakikalarında entübasyon ve invaziv ventilasyondan kaçınılarak, nazal CPAP veya nazal IPPV tercih edilmesi yönünde önerileri bulunmaktadır; ancak giderek daha yüksek oranda kullanılan yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi (HFNC) BPD adayları olan küçük prematüre bebeklerde önerilmemektedir. A vitamini, 1000 gr altında doğan ventilasyon desteği altındaki bebeklerde akciğer gelişimi için önerilmektedir. Kafein, prematüre apnesini azaltıp, solunumu uyarıcı etkisi, diyaframın kasılmasını ve akciğer kompliyansını artırıcı, invaziv ventilasyon süresini kısaltıcı etkisi ve olası antifibrotik özellikleri nedeniyle erken dönemde önerilmektedir. Kortikosteroid tedavisi, postnatal dönemde akciğer fonksiyonlarını iyileştirebilir, ventilatörden ayrılmayı kolaylaştırabilir ve BPD sıklığını azaltmak için önerilmektedir. Ventilatördeki bebeklerde sistemik steroid tedavisinin özellikle ilk bir haftadan sonra düşük dozda kullanılması, yan etkileri daha az görülebileceğinden önerilmektedir. İlk 2 haftada inhale budesonid kullanımının ise sistemik steroide alternatif olabileceği, postmenstrual 36. haftada ölümü veya kronik akciğer hastalığı gelişimini azalttığı yönünde görüşler bulunmaktadır. 2018 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise 23-27. gestasyon haftasında doğup ilk 12 saatte herhangi bir pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olan bebekler inhale budesonid ya da plasebo olmak üzere randomize edilmiş ve bebeklerin 2 yaşındaki nörogelişimsel durumlarında farklılık saptanmamıştır; ancak budesonid alan grupta mortalite yüksek bulunmuştur. Bu tedavilere ek olarak BPD sıklığını azaltmak için devam eden çalışmalardan en umut verici olanı mezankimal kök hücre kullanımıdır, intratrakeal veya iv yöntemler uygulanabilmektedir.

Bronkopulmoner displazi gelişen hastalarda tedavi ile ilgili yeniliklere bakıldığında 2019 yılında Avrupa Solunum Derneği tarafından yayınlanan bir rehber bulunmaktadır. BPD gelişmiş hastalarda ventilatör stratejisi, BPD gelişimini önlemeye yönelik stratejiden farklıdır. BPD'li bebeklerde hava yolu direnci artmıştır, akciğer kompliyansı azalmıştır ve hava hapsi alanları ile birlikte heterojen parankimal hastalık mevcuttur. Bu nedenle erken dönemde 4-6 ml/kg tidal volüm tercih edilirken, ağır BPD'si olan bebeklerde 10-12 ml/kg'a kadar çıkabilen yüksek tidal volüm, 0.6 saniyenin üzerinde inspirasyon zamanı, düşük solunum sayısı, daha yüksek PEEP (5-7 cmH₂O) önerilmektedir. Uzun dönemde trakeostomi ve invaziv mekanik mekanik ventilasyon gerekebilir. Oksijen tedavisi de tedavinin önemli kısmını oluşturmaktadır. Farklı rehberlere göre sınırlar değişmekle birlikte Amerikan Toraks Derneği $spO_2 \leq 93$ ise, Avrupa Solunum Derneği minimum spO_2 %90 (%90-95 aralığı) olacak şekilde, BPD ve pulmoner HT olan hastalarda spO_2 %92-95 aralığında tutulacak şekilde oksijen desteği önermektedir. Nutrisyon akciğer gelişimi ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar için önemli olduğundan 130-150 kcal/kg/gün beslenme önerilmektedir. Eşlik edebilecek gastroözofageal reflü, pulmoner aspirasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Diüretik kullanımının oksijen desteği ihtiyacı veya mekanik ventilatör ihtiyacı üzerine uzun dönem faydası ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bronkodilatörler sıklıkla kullanılmasına rağmen yeterli veri yoktur, hava yolu malazisi olan bebeklerde kötüleşmeye neden olabilir. Avrupa Solunum Derneği 2019 rehberi bronkodilatörlerin ağır BPD'si olan, astım benzeri semptomu olan, solunum problemleri ile tekrarlayan hastaneye yatışı olan, egzersiz intoleransı olan, solunum fonksiyonlarında reverzibilitesi olan hastalarda kullanılabileceğini belirtmektedir. İn hale ya da sistemik kortikosteroidlerin de kullanımı ile ilgili yeterli veri

olmamakla birlikte inflamatuvar fenotipe sahip BPD'li bebeklerde dikkatli bir şekilde denenebilir. Avrupa Solunum Derneği 2019 rehberinde inhale veya sistemik kortikosteroid tedavisini önermemektedir; ancak ağır BPD, şiddetli solunum semptomları, tekrarlayan hastaneye yatışları olup, bronkodilatörler ile kontrol altına alınamayan hastalarda inhale ya da sistemik kortikosteroid tedavisi denenebileceğini belirtmektedir. Diğer tedavilerden Palivizumab RSV profilaksisinde önerilmektedir, pulmoner HT tedavisi de önemlidir.

BPD'li hastaların uzun dönem takibinde ilk iki yılda tekrar hastaneye yatabilirler, viral enfeksiyonlar hastaneye yatış riskini artırmaktadır, akciğer fonksiyonları term doğan bebeklere göre daha düşüktür, astım benzeri semptomları olma riski daha yüksektir. BPD'li çocuklarda obstrüktif akciğer hastalığı ile birlikte restriktif akciğer hastalığı da görülebilir. Ağır BPD, şiddetli solunum semptomları ve solunum problemleri ile tekrarlayan yatışları olan hastalarda görüntüleme yöntemleri (Akciğer tomografisi) takipte önerilmektedir. Okul çağındaki BPD'li çocuklarda spirometri, okul öncesi çocuklarda zorlu ossilasyon yöntemi önerilmektedir. Sigara dumanı maruziyetinden uzak tutulması, rutin aşı takvimi ve yıllık influenza aşısı da izlemde önerilmektedir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- BPD günümüzde normal akciğer gelişiminin (özellikle alveollerin gelişiminin) kesintiye uğraması olarak tanımlanmaktadır.
- BPD'nin yeni sınıflandırmasında daha önce ne kadar oksijen aldığına bakılmaksızın postmenstrüel 36. haftadaki solunum desteğine göre; herhangi bir solunum desteği ihtiyacı yoksa: BPD yok; nazal kanül ile ≤ 2 l/dk oksijen ihtiyacı varsa birinci derece BPD; nazal kanül ile >2 l/dk oksijen veya noninvaziv pozitif hava yolu basıncı ihtiyacı varsa ikinci derece BPD; invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı varsa üçüncü derece BPD olarak sınıflandırma yapılmıştır.
- BPD tedavisinde birinci önemli yaklaşım BPD sıklığını azaltmak için öneriler, ikincisi ise BPD gelişmiş hastalardaki önerilen tedavilerdir.
- BPD'li hastaların uzun dönem takibinde tekrarlayan hastaneye yatışları olabileceği, astım benzeri semptomların gelişme riski, obstrüktif akciğer hastalığı ile birlikte restriktif akciğer hastalığı gelişebileceği bilinmelidir.
- Okul çağındaki BPD'li çocuklarda spirometri, okul öncesi çocuklarda zorlu ossilasyon yöntemi solunum fonksiyonlarının izleminde önerilmektedir.
- BPD'li çocukların sigara dumanı maruziyetinden uzak tutulması, rutin aşı takvimi ve yıllık influenza aşısı da izlemde önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. Day CL, Ryan RM. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatr Res.* 2017;81(1-2):210-213.
2. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Sep 15;200(6):751-759.

3. Tracy MC, Cornfield DN. Bronchopulmonary Dysplasia:Then, Now, and Next. Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology 2020;33:99-109.
4. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. Neonatology. 2019;115:432-450.
5. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, et al; Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. N Engl J Med. 2018;378(2):148-157.
6. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. Eur Respir J. 2020;55(1):1900788.

Pulmoner embolisi olan hastanın değ erlendirilmesi ve tedavisi

Özetleyen: Doç. Dr. Nagehan EMİRALİOĞ LU¹, Doç. Dr. Tuğba Ş İŞMANLAR EYÜBOĞ LU², Uz. Dr. Tuğba RAMASLI GÜRSOY²

Kurum: ¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD., ²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD.

E-mail: drnagehan@yahoo.com, tsismanlar@yahoo.com, tugbaramasligursoy@gmail.com

Özet:

Pulmoner emboli tanısı ve tedavisindeki yaklaşımlar daha çok erişkin rehberlerine dayanmaktadır, çocuklarla ilgili yeterli sayıda rehber bulunmamaktadır. Pulmoner emboli, venöz tromboembolik hastalığın bir alt grubudur, pulmoner arterlerin endojen veya eksojen kaynaklı bir emboli veya lokal trombus ile tıkanması ile oluşmaktadır. İnsidansı son yıllarda artış göstermektedir. Altta yatan predispozan faktörler arttıkça insidans verilerinde artış olduğu düşünülmektedir. Bu artışın nedeni farkındalığın artması ve görüntüleme yöntemlerinin daha fazla kullanılması olarak söylenebilir. Altta yatan predispozan hastalıkları olan ve hastaneye yatan çocuklarda insidansın daha fazla olduğu bilinmektedir. Pulmoner embolide ilk bir yaş içinde (santral venöz kateter kullanımı ile ilgili) ve adolesan dönemde (hormon replasman tedavisi ile ilişkili) insidanda artış ve bimodal dağılım görülmektedir.

Pulmoner embolide risk faktörlerine bakıldığında erişkinlerden farklı olarak çocuklarda %96-98 oranında altta yatan neden bulunmaktadır. Damar endotel hasarı, trombofili- hiperkoagulabilite ve staz pulmoner emboli ile ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Erişkinde staz, immobilizasyon ve koroner kalp hastalıkları en sık neden iken; çocuklarda enfeksiyonlara bağlı gelişen damar endotel hasarı, santral venöz kateter kullanımı önemli bir risk faktörü olmaktadır.

Pulmoner tromboembolinin (PTE) klasik triadı; plöritik göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizdir. Çocuklarda semptomlar non-spesifik olduğundan (nedeni açıklanamayan persistan takipne, öksürük, hipoksi PTE akla getirmelidir), küçük çocukların semptomları tanımlaması zor olduğundan ve %16 oranında asemptomatik seyrettiğinden çocuk hastalarda tanı zordur ve gecikebilir. Masif tromboemboli, pulmoner kan akımının en az %50'sini

tıkayan embolinin hemodinamik instabilite yaratmasıdır, yüksek mortalite ile ilişkili bir durumdur, çocuklarda daha nadir görülmektedir. Hastalar klinik olarak hipotansiyon, dispne, hipoksemi, senkop ve sağ ventrikül yetmezliği ile gelebilirler.

Pulmoner emboli tanısında erişkinde bazı kriterler bulunmaktadır. Ancak bu skorların çocuklara uygulanabilmesi zordur, çocuklarda tanının konulmasında risk faktörlerinin iyi bilinmesi önemlidir. Tanıda klinik değerlendirme ile birlikte, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Tanısal çalışmalar dört gruba ayrılmaktadır, burada PTE tanısı koyulduktan sonra ağırlık değerlendirmesi yapılmaktadır, yönetimi yönlendirecek testler ve altta yatan nedeni belirlemeye yönelik yaklaşımlarda bulunmaktadır.

Pulmoner emboli tanısında laboratuvar da en sık kullanılan testlerden biri D-Dimerdir. Erişkin hastalarda yüksek negatif prediktif değeri olmasına rağmen çocuklarda PTE için ayırıcı değildir. Çocuklarda D-dimer %15-40 oranında normal bulunmaktadır. Hastalara kardiyak değerlendirme yapılması gereklidir. Pulmoner akımdaki tıkanma, sağ atriyal ve sağ ventriküler dilatasyon, sağ kalp yetmezliğine neden olmaktadır, buna bağlı olarak da EKG değişiklikleri (sinüs taşikardisi, sağ aks, sağ dal bloğu, ST-T değişiklikleri, S1-Q3-T3 paterni) görülmektedir. Çocukların sadece %12'sinde ilk 72 saatte bu değişiklikler izlenebilmektedir. Eko, kalpte veya santral pulmoner damarlarda trombüs görülmesi ile direk olarak veya sağ ventrikül disfonksiyonu gösterilmesi ile indirek olarak tanıda yardımcıdır. Akciğer grafisi sıklıkla normal olmaktadır, ek olarak konsolidasyon, lineer atelektazi, plevral efüzyon gibi nonspesifik bulgular görülebilir. Ek olarak periferik oligemi, ana pulmoner arterde genişleme, plevra tabanlı opasite, diafragma yüksekliği de akciğer grafisinde görülen yüksek spesifitesi olan bulgulardır.

Pulmoner anjiyografi, PTE tanısında altın standarttır, ancak invaziv bir işlemdir; bu nedenle de erişkin ve çocukta daha az invaziv yöntemler tanıda kullanılmaktadır. PTE tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisidir. Kooperasyon gerektiğinden küçük çocuklarda uygulamak zordur, ancak ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu PTE'ye spesifik değildir. Bu tetkikte, segmenter veya daha büyük perfüzyon defektlerinin ventilasyonda dolum göstermesi emboli lehine yorumlanmaktadır.

Multidetektörlü BT pulmoner anjiyografi hem çocuklarda hem de erişkinde kullanılan PTE'de yüksek sensitivite ve spesifitesi olan primer tanı yöntemidir. Bu görüntüleme yönteminde Akut PTE'de en az iki ardışık görüntüde keskin sınırlı, santral yerleşimli, tam veya kısmi pulmoner arteriyel dolum defekti, kronik PTE'de ise genellikle eksantrik ve damar duvarına yapışık dolum defekti görülmektedir.

Tanısal testleri yaptıktan sonra ağırlık değerlendirmesi yapılmalıdır: Burada arter kan gazı, periferik oksijen saturasyonu ölçümü, erişkinlerde kardiyak hasar belirteçleri (troponin), BNP, ekoda sağ ventrikül disfonksiyonu, PH bulgularının değerlendirilmesi sıralanabilir. Erişkinlerde PTE ile ilgili risk faktörleri düşük, orta ve yüksek risk olarak belirlenmiştir.

PTE yönetimini yönlendirecek testlere bakıldığında; antikoagülasyona başlamadan önce yapılması gereken bazal laboratuvar testlerdir: CBC, PTT, PT/Inr, Fibrinojen, Plazminojen, Gebelik testi olarak sıralanabilir. Bu testlerle birlikte altta yatan nedeni belirlemeye yönelik de tetkikler planlanmalıdır. Bu testler kalıtsal veya kazanılmış trombofili

ile ilgili testler ve diğer görüntüleme yöntemleri (dört ekstremité ultrasonu, juguler ven dopler, pelvik, intraabdominal değerlendirme) olarak sıralanabilir.

Pulmoner emboli şüphesi olan bir çocuk hastada, hasta stabilse ve BT pulmoner anjiyografi öncelikle çekilip, pulmoner emboli saptandıktan sonra tedavi başlanıp, altta yatan risk faktörleri araştırılır. Pulmoner emboli şüphesi olan hasta stabil değilse, önce ekokardiyografisi yapılmalıdır, ekokardiyografide pulmoner emboli bulgusu olan unstabil hastada tedaviye başlanmalıdır, trombolitik tedavi de düşünülmelidir. Tedavide akut PTE’de hemodinamik instabilite varsa, önce hasta stabilize edilmelidir. Hasta stabilize edildikten sonra iki tedavi yaklaşımı mevcuttur, farmakolojik tedavi ve mekanik tedavi yaklaşımıdır. Stabil hastalarda antikoagulan tedaviye başlanır. Bu grupta başlangıçta sık kullanılan antikoagulan ajanlar düşük molekül ağırlıklı heparin ve fraksiyone olmayan heparindir. İdame tedavisinde ise K vitamini antagonistleri ve düşük molekül ağırlıklı heparin bulunmaktadır. Erişkinde kullanılan direk oral antikoagulanların 18 yaş altı çocuklar için onayı olmadığına yeterli veri bulunmamaktadır. Trombolitik tedavi, yaşamı veya uzuvu tehdit eden tromboz durumunda tercih edilmektedir. Çocuklarda doku plazminojen aktivatörü (tPA) en sık tercih edilen ajandır, en iyi etki ilk 48 saat içinde başlanırsa elde edilmektedir. Ancak pediatrik popülasyonda doz, endikasyon, uygulama yöntemi ve tedavi süresi ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Bir diğer tedavi yaklaşımı olan trombektomi; hemodinamik olarak unstabil, masif PTE’li hastalarda trombolizis kontrendike ise; ve antikoagulan tedavinin etkisi için zaman yeterli değilse kullanılabilen bir yöntemdir; ancak komplike bir tekniktir ve mortalitesi yüksektir. İnförior vena cava filtreleri çocuklarda sık kullanılmamaktadır, ancak antikoagulasyonun kontrendike olduğu durumlarda, antikoagulasyona rağmen rekürren PTE durumunda kullanılabilir.

Pulmoner embolisi olan hastaların takibinde mortalite %10’dur. Altta yatan hastalık olduğunda mortalite artmaktadır. Rekürrens %7-18 arasında olduğundan, rekürrens riski yüksek hastalar uzun süreli antikoagulan tedavi açısından önemlidir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Çocuklarda pulmoner emboli ilk bir yaş içinde ve adolesan dönemde artış gösteren bimodal dağılım sergilemektedir.
- Çocuklarda pulmoner embolide risk faktörlerine bakıldığında erişkinlerden farklı olarak %96-98 oranında altta yatan neden bulunmaktadır, damar endotel hasarına yol açan durumlar sık görülen nedenlerdir.
- Çocuk hastada pulmoner tromboemboliyi tanımak non-spesifik semptomlardan dolayı yüksek şüphe gerektirir.
- Pulmoner emboli tanısında klinik değerlendirme ile birlikte, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri birlikte kullanılmaktadır.
- Multidetektörlü BT pulmoner anjiyografi çocuklarda ve erişkinde kullanılan PTE’de yüksek sensitivite ve spesifisitesi olan primer tanı yöntemidir.
- Pulmoner embolide tanısall testler yapıldıktan sonra ağırlık değerlendirmesi yapılmalı, altta yatan risk faktörleri araştırılmalı ve tedavi planlanmalıdır.
- Çocuklarda PTE tedavisinde hastada hemodinamik instabilite varsa, önce hasta stabilize edilmeli ve stabil hastalarda antikoagulan tedaviye başlanmalıdır.

- Çocuklarda trombolitik tedavi, trombektomi ve inferior vena cava filtresi kullanımı ile ilgili yeterli veri ve deneyim bulunmamaktadır.
- Pulmoner embolide rekürrens %7-18 arasında olduğundan, rekürrens riski yüksek hastalar uzun süreli antikoagulan tedavi açısından önemlidir.

Kaynaklar:

1. Ramiz S, Rajpurkar M. Pulmonary Embolism in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(3):495-507.
2. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(2):112-22.

Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavisinde çocuk göğüs hastalıkları yaklaşımı

Özetleyen: Uz. Dr. Tuğba RAMASLI GÜRSOY¹, Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU¹, Doç. Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU²

Kurum: ¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD.

E-mail: tugbaramasligursoy@gmail.com, tsismanlar@yahoo.com, drnagehan@yahoo.com

Özet:

Sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen, istirahat durumundaki ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması pulmoner hipertansiyon (PH) olarak tanımlanmaktadır. 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda sınır 20 mmHg olarak değiştirilmiştir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); akciğer hastalıkları, kronik tromboembolik PH ya da nadir hastalıklar gibi diğer prekapiller PH nedenleri olmaksızın, oPAB ≥ 20 mmHg, pulmoner arter uç basıncının (PAUB) ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direncin (PVD) > 3 Wood ünitesi (WU) olduğu prekapiller PH grubudur. İngiltere'de yapılan çalışmada PH prevalansı 2.1/1000000 bulunmuştur. Siyah ırkta sık görülmektedir. Akciğer ilişkili PH mortalitede artışa neden olmaktadır. Pulmoner vaskülarizasyon gelişiminde duraklama, pulmoner inflamasyonun (viral/bakteriyel enfeksiyonlar, mekanik ventilasyon, yüksek fraksiyone oksijen) tahribat etkisi, vazodilatör (nitrik oksit [NO] ve prostasiklinin az üretilmesi) ve vazokonstriktör (düz kas potasyum kanallarının aşırı ekspresyonu ve tromboksan A2 ve endotelin-1 aşırı üretimi) arasındaki dengesizlik nedeniyle PH oluşmaktadır. Vazokonstriksiyon çocuklarda daha belirgindir. Vazokonstriksiyon, proliferasyon, inflamasyon ve tromboz pulmoner damar direnci artış mekanizmalarıdır. Kemik morfogenetik reseptör protein 2 (BMP2), aktivin reseptör like tip 1 (ACVRL 1), Endoglin (ENG) gen

mutasyonu olanlarda idiyopatik arteriyel PH saptanmış olması genetik yatkınlığın da olduğunu göstermektedir. Pulmoner arteriyollerde muskularizasyon, intimada düz kaslarda proliferasyon, ilerleyici intimal fibrozis ve pulmoner venüllerdeki düz kaslarda proliferasyon PH'nin histolojik bulgularıdır. Sağ ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu, sağ kalp yetmezliği (kor pulmonale) ve ölüm ilerlemiş hastalıkta görülebilmektedir.

Oksijen pulmoner vasküler tonusun en önemli vazodilatör mekanizmasıdır. Çocuklar farklı uyaranlar ve hipoksiye erişkinlerden daha duyarlıdır. Hipoksi veya kronik akciğer hastalıklarının neden olduğu sekonder PH'de damarlarda vazokonstriksiyon, proliferasyon ve remodeling obstrüksiyon ve obliterasyondan sorumludur.

Dünya Sağlık Örgütü Pulmoner Hipertansiyon fonksiyonel sınıflaması beş gruba ayrılmaktadır. Bu gruplar:

Grup 1: Primer damar problemi (PAH)

Grup 2: Sol kalp/kapaklar ile ilgili problemler

Grup 3: Akciğer ve hipoksi ile ilgili problemler

Grup 4: Tromboembolik durumlar

Grup 5: Başka herhangi bir neden (örneğin sarkoid) olarak tanımlanmaktadır. Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir.

Konjenital diyafragma hernisi, bronkopulmoner displazi, alveolar kapiller displazi, akciğer hipoplazisi (primer veya sekonder), sürfaktan protein anormallikleri, pulmoner interstisiyel glikojenozis, pulmoner alveolar proteinozis ve pulmoner lenfanjektazi PH ilişkili gelişimsel akciğer hastalıklarıdır.

Nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı, yorgunluk, kuru öksürük, baş dönmesi ve senkop PH klinik bulgularıdır ve primer hastalığa göre değişmektedir. Erken dönemde semptomlar eforla belirginleşirken geç dönemde sağ kalp yetmezliği nedeniyle istirahatte dahi bulgu vardır. Erken dönemde müphem bulgular tanıda gecikmeye neden olmakta ve tedavi başarısını etkilemektedir. Ailede PH, iştah kesici ilaç kullanma öyküsü, derin ven trombozu/pulmoner tromboemboli öyküsü, kronik akciğer hastalığı varlığı, HIV enfeksiyonu, bilinen karaciğer hastalığı olan hastalarda erken dönemde PH tanısı konulmalıdır.

Küçük çocuklarda gelişme geriliği, letarji, irritabilite, takipne, taşikardi (düşük kardiyak atım), konvülsyon (ağır pulmoner vazokonstriksiyon) görülürken büyük çocuklarda

efor dispnesi, öksürük, çarpıntı, yorulma ile tetiklenen senkop, halsizlik, baş ağrısı, göğüs ağrısı (sol ventrikül yetmezliğine bağlı), siyanoz, soğuk ekstremiteler, sabaha karşı ortaya çıkan gece hipoksisi (sistemik SaO₂ düşer), hemoptizi (Eisenmenger sendromu, konjenital kalp hastalığı), periferik ödem, akrosiyanoz (son dönem) saptanmaktadır. Fizik muayenede juguler vende distansiyon, ikinci kalp sesinde belirginleşme, ödem, hepatomegali, asit, siyanoz, soğuk ekstremiteler, triküspit ve pulmoner regürjitasyon, galop ritmi, çomak parmak (siyanotik kalp hastalığı, pulmoner veno-oklüziv hastalık, interstisyel akciğer hastalığı), toraks deformiteleri, sklerodaktili, raynoud fenomeni, dijital ülserler, primer hastalık bulguları, Grup 2’de konjesyona bağlı raller (sol kalp yetmezliği) ve Grup 3’te ral ve ronküs saptanabilmektedir.

Tanı için ailede kistik fibrozis, hiperkoagülopati, kollajen vasküler hastalık, akrabalarda PH, konjenital kalp hastalığı veya ani ölüm varlığı, psikotrop veya iştah kesici gibi bazı ilaçların kullanımı, yineleyen solunum yolu enfeksiyonları, yüksek irtifada yaşama, obstrüktif uyku apnesi, yenidoğan dönemi öyküsü dikkatlice sorgulanmalıdır.

Solunum fonksiyon testi (SFT) eşlik eden hastalık ve hastalık şiddeti için değerlendirilmelidir. En önemli bulgu DLCO düşüklüğüdür. Özellikle SFT ile uyumsuz DLCO düşüklüğü PH tanısında önemlidir. Kan gazı analizi altta yatan kronik akciğer hastalığını ve oksijen destek tedavisi gereksinimini saptamak için gereklidir. Alveolar hiperventilasyon varsa PaO₂ normal veya hafif düşük, PaCO₂ düşük saptanmaktadır. İstirahat, egzersiz ve uyku sırasında hipoksemi değerlendirilmelidir. Egzersiz sırasında hipoksi değerlendirilmesi için 6 dakika yürüme testi (6DYT), nokturnal hipoksemi ve santral uyku apnesinin değerlendirilmesi için gece oksimetrisi veya polisomnografi yapılmalıdır. Kardiyopulmoner egzersiz testi egzersiz sırasında ortaya çıkan akciğer ve sistemik dolaşımın göreceli hipoperfüzyon derecesini değerlendirir. Egzersiz kısıtlılığının derecesini belirler ve fizyolojik bilgi sağlar. Etiyoloji ve uç organ hasarının belirlenmesine yönelik hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, serolojik testler, ANA, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorlar, trombofili taraması, BNP, NT-pro-BNP, ekspirasyon havasında nitrik oksit düzeyi bakılmalıdır.

Pulmoner konusta belirginleşme, pulmoner arter çapında artış, budanmış ağaç manzarası, atriyal genişleme ve sağ ventrikül hipertrofisi akciğer grafisi bulgularıdır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile interstisyel akciğer hastalığı paterni ve yayılımı, eşlik eden amfizem bulguları, hava yolları, kalp, mediasten ve plevra değerlendirilmesi ve eşlik eden olası enfeksiyonlar değerlendirilebilir. Kontrastlı tetkiklerde pulmoner emboli,

anevrizma, arteriyovenöz malformasyon ve malignite varlığı saptanabilir. PH'de Toraks MR ve MR anjiyografi kullanım alanı sınırlıdır. Kardiyak MR konjenital anomali ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde faydalı olmaktadır.

Sağ kalp kateterizasyonu PH tanısında altın standarttır. Pulmoner vazoreaktivite testi vazodilatör ilaç ile oPAB'ın $>10\%$ düşmesi ve <40 mmHg olması durumunda pozitif olarak tanımlanmaktadır. Ekokardiyografi kolay uygulanabilir, noninvazif ve tekralanabilir. Sürekli dalga doppleri ile PAB tahmini yapılmaktadır. Sağ atrium, sağ ventrikül ve pulmoner arterin geniş görülmesi, pulmoner kapak ve triküspit kapakta yetmezlik olması PH için uyarıcıdır.

PH tedavisinde öncelikle hastalara alınması gereken önlemler anlatılmalıdır. Aktivite kısıtlanması uygulanmalıdır. Solunum yolu enfeksiyonları önlenmeli ve iyi tedavi edilmelidir. İnfluenza ve pnömokok aşılama yapılmalıdır. Eşlik eden metabolik sendrom gibi komorbiditeler tedavi edilmelidir. Hastalara psikososyal destek verilmelidir. Tedavi uyumu değerlendirilmelidir. Yüksek irtifaya bağlı hipoksi nedeniyle uçak yolculukları sorun oluşturabilir. Ailesel olabilen bazı PH gruplarında genetik danışmanlık verilmelidir. Elektif cerrahilerde genel anestezi riski nedeniyle epidural anestezi tercih edilmelidir. Sağ kalp yetmezliği ve sıvı yüklenmesi durumunda diüretikler kullanılabilir. $PaO_2 < 60$ mmHg olan hastalarda oksijen yararlıdır. Digoksin akut kalp yetmezliğinde kalp debisini iyileştirmektedir. ACE inhibitörleri, beta blokerler gerektiğinde kullanılmalıdır. Anemi ve demir eksikliği tedavi edilmelidir. İdiyopatik PAH, kalıtsal PAH ve anoreksijen kullanımı ile ilişkili PAH hastalarında oral antikoagülan tedavisi düşünülebilir. Pulmoner vazoreaktivite testi pozitif ise kalsiyum kanal blokerleri, teste yanıt yoksa prostasiklin, endotelin reseptör inhibitörleri, inhale nitrik oksit ve fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Hafif olgularda fosfodiesteraz-5 inhibitörleri veya endotelial reseptör antagonisti ile monoterapi, orta ağırlıktaki hastalarda fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve/veya endotelial reseptör antagonisti ve/veya prostasiklin, ağır hastalarda prostasiklin ile fosfodiesteraz-5 inhibitörleri veya sadece prostasiklin ve/veya endotelial reseptör antagonisti kullanılabilir. Sık senkop, diyastolik kalp yetmezliği ve kötü prognozlu hastalarda atriyal septostomi ile patent foramen ovale oluşturulması kardiyak atımı ve dokulara oksijen desteğini artırır. Transplantasyon ilaç tedavisine yanıtız olgularda ve DSÖ fonksiyonel sınıflamasına göre 3. ve 4. grup hastalarda çift taraflı akciğer ve kalp nakli ya da çift taraflı akciğer nakli ve kardiyak defektin onarımı önerilmektedir. PAH'da 5 yıllık sağkalım $52-75\%$, 10 yıllık sağkalım $45-66\%$ 'dır.

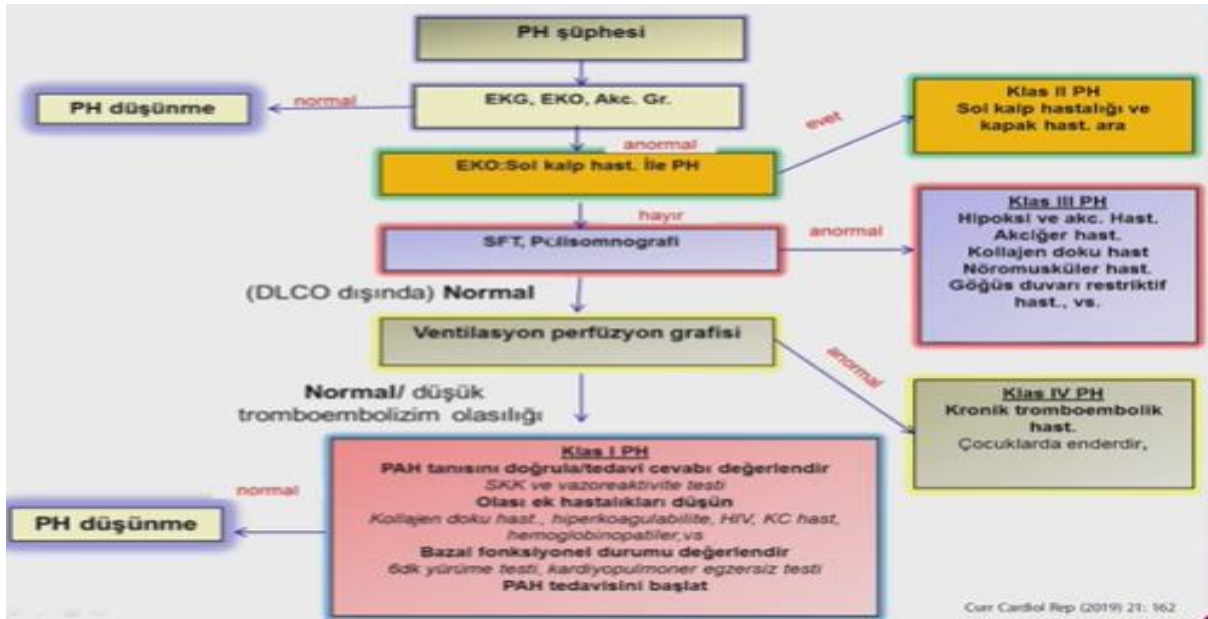
Oturumun verdiği mesajlar:

- Sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen, istirahat durumundaki ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 20 mmHg olması pulmoner hipertansiyon (PH) olarak tanımlanmaktadır.
- Sağ ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu, sağ kalp yetmezliği (kor pulmonale) ve ölüm ilerlemiş hastalıkta görülebilmektedir.
- Erken dönemde müphem bulgular tanıda gecikmeye neden olmakta ve tedavi başarısını etkilemektedir.
- Özellikle SFT ile uyumsuz DLCO düşüklüğü PH tanısında önemlidir.
- Sağ kalp kateterizasyonu PH tanısında altın standarttır. Pulmoner vazoreaktivite testi vazodilatör ilaç ile oPAB'ın $>10\%$ düşmesi ve <40 mmHg olması durumunda pozitif olarak tanımlanmaktadır.
- Pulmoner vazoreaktivite testi pozitif ise kalsiyum kanal blokerleri, teste yanıt yoksa prostasiklin, endotelin reseptör inhibitörleri, inhale nitrik oksit ve fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır.
- Sık senkop, diyastolik kalp yetmezliği ve kötü prognozlu hastalarda atriyal septostomi ile patent foramen ovale oluşturulması kardiyak atımı ve dokulara oksijen desteğini artırır.
- Transplantasyon ilaç tedavisine yanıtız olgularda ve DSÖ fonksiyonel sınıflamasına göre 3. ve 4. grup hastalarda önerilmektedir.

Tablo 1: Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflaması

Tanım	Özellik	Klinik gruplar
PH	oPAB > 20 mmHg	Hepsi
Pre-kapiller PH	oPAB > 20 mmHg PAUB ≤ 15 mmHg PVD ≥ 3 WU	1, 3, 4 ve 5
İzole post-kapiller PH	oPAB > 20 mmHg PAUB > 15 mmHg PVD < 3 WU	2 ve 5
Kombine pre ve post-kapiller PH	oPAB > 20 mmHg PAUB > 15 mmHg PVD ≥ 3 WU	2 ve 5

PH: Pulmoner hipertansiyon, oPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı, PAUB: Pulmoner Arter Uç Basıncı, PVD: Pulmoner Vasküler Direnci, WU: Wood ünitesi



Şekil 1: Pulmoner hipertansiyona yaklaşım

Kaynaklar:

1. Swinnen K, Quarck R, Godinas L, et al. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations. Eur Respir Rev. 2019;28(154):190050.
2. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. Pulm Circ. 2011;1(2):286-298.
3. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1802148. Published 2019 Jan 24. doi:10.1183/13993003.02148-2018.
4. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society [published correction appears in Circulation. 2015;132(21):2037-2099.
5. Calcaterra G, Bassareo PP, Barilla F, et al. Pulmonary hypertension in paediatrics. A feasible approach to bridge the gap between real world and guidelines. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;1-211.
6. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801904.
7. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. J Heart Lung Transplant. 2019;38(9):879-901.



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



16 Ekim 2020, Cuma | SALON 3 | 16.30 – 17.30

Çocuk Göğüs Hastalıkları Çalışma Grubu

Çocuk Göğüs Hastalıklarında Son Rehberler Neler Öneriyor? (PANEL)

Ötörüm Başkanları: Ayten Pamukçu, Mükremin Er

- Bronkopulmoner displazi tanısında ve tedavisinde yenilikler
Zeynep Seda Uyan
- Pulmoner embolisi olan hastanın değeriendirilmesi ve tedavisi
Güzin Cinel
- Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavisinde çocuk göğüs hastalıkları yaklaşımı
Esen Demir

17 EKİM 2020 CUMARTESİ OTURUMLARI

ÖZETLEYEN	KONU	SALON NO
Deniz KIZILIRMAK	Ülkemizde ve Dünyada Meslek Hastalıklarına Bağlı Maluliyet (Panel)	1
İlknur KAYA	İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Olgularla Yaklaşım (Toraks Büyük Vizitte)	2
Dilara ÖMER TOPÇU	Bir Aşı Üç Fayda! (Panel)	3
Zehra Nur TÖREYİN	Küçük Hava Yollarına Güncel Yaklaşım (Panel)	1
Merve YILDIRIM	Bilimsel Verilerle Türkiye’de COVID-19 Anatomisi: Turcovid19 (Konferans)	2
Selçuk GÜRZ	Pandemide Göğüs Cerrahi Deneyimleri (Yuvarlak Masa)	3
Berrin ER	Kronik Solunum Yetmezliği: Yoğun Bakımdan Eve Taburculuk ve Uzun Dönem Takip (Panel)	1
Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU Nagehan EMİRALİOĞLU Tuğba RAMASLI GÜRSOY	Erişkin Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Yaklaşımı (Panel)	2
Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK	KOAH’da Akciğer Nakli (Yuvarlak Masa)	1
Merve YILDIRIM	Güncel Öneri: Solunum Yolu Hastalıklarında Deneysel Araştırmaların Optimizasyonu. ERS Uzlaşı Belgesi Ne Diyor? Biz Neresindeyiz? (Uzlaşı Raporu)	2
İnci SELİMOĞLU	Erken Kariyer Görev Grubu Toplantısı	3

Oturum Adı: Ülkemizde ve Dünyada Meslek Hastalıklarına Bağlı Maluliyet (PANEL)

Özetleyen: Öğr. Gör. Dr. Deniz KIZILIRMAK

Kurum: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: dr_dkizilirmak@yahoo.com

Özet:

Oturumun açılış konuşmasında COVID-19'un etkileri, özellikle sağlık çalışanları açısından önemi ve Türkiye'de meslek hastalığı kabul edilmeyişi vurgulanmıştır.

Türkiye örneği

Meslek hastalığına bağlı maluliyet etkilenmeyi sırasıyla hastalık ve fonksiyonel kayıp süreçleri takip etmektedir. Fonksiyonel kaybın derecesi de maluliyet oranını belirlemektedir. Ülkemizde ilk olarak 1946'da "İş Kazaları ve Meslek Hastalıkları Sigortası" sağlanmıştır. Ardından meslek hastalıkları hastaneleri kurulmuş, Sosyal Sigortalar Kanunu ve ilgili yönetmelikler çıkmıştır.

Maluliyet Tespit İşleri Yönetmeliği'ne (2013) göre; meslekte kazanma gücünün veya çalışma gücünün %60'ının kaybı veya vazifesini yapamayacak şekilde çalışma gücü kaybı "Maluliyet" olarak tanımlanmaktadır. İlk defa çalışmaya başladıktan sonra vücutta oluşan ve tedavi edilemeyen hastalıklar nedeniyle maluliyet durumu sağlık kurumunca tespit edilen kimse "Malul" olarak tanımlanır.

İş ortamında gerekli önlemlerin alınmaması sonucunda ortaya çıkan patolojiler "İş Kazaları"; gerekli sağlık önlemlerinin alınmaması sonucu ortaya çıkan patolojiler "Meslek Hastalıkları" olarak tanımlanmaktadır. Meslek hastalığının yasal tanımı: Sigortalının çalıştığı ve yaptığı işin niteliğinden dolayı tekrarlanan bir sebeple veya işin yürütüm şartları yüzünden uğradığı geçici veya sürekli hastalık, bedensel veya ruhsal özrürlülük halleridir (1). 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu meslek hastalıklarını önlemeye ve korunmaya yöneliktir. 5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu meslek hastalığı tanısı, maluliyet ve tazminat ile ilgilidir. Tozla Mücadele Tebliği ise alınması gerek önlemlerle ilgilidir.

Meslekte kazanma gücü kaybı oranının tespiti için mutlaka tıbbi ve yasal illiyet bağının gösterilmesi gerekmektedir. Tıbbi illiyet bağı hekim tarafından; yasal illiyet bağı işyeri müfettiş tahkikat raporu ile verilmektedir. İş yeri hekiminin meslek hastalığından şüphelendiği zaman mutlaka çalışanı ilgili birime sevk etmesi gerekmektedir. Meslek Hastalıkları Hastaneleri, Sağlık Bakanlığı'na bağlı Eğitim Araştırma Hastaneleri ve Devlet Üniversite Hastaneleri yetkili hastanelerdir. Bu hastaneler meslek hastalığı tanısı ile SGK'yı ve işvereni bilgilendirmektedirler. SGK sağlık kurulunda karar vermekte, meslekte kazanma gücü kaybı oranını belirlemekte ve işverene bildirim yapmaktadır. İşveren kendisine bildirim yapıldıktan sonra 3 gün içinde SGK sisteminde meslek hastalığı bildirimini yapmak zorundadır. Alınan karara işçi ve işveren itiraz edebilmektedir. İtiraz sırasıyla SGK Yüksek Sağlık Kurulu, iş mahkemeleri, Adli Tıp Kurumu ve Yargıtay'da değerlendirilebilmektedir.

Pnömokonyoz için maruz kalınan etken, iş yerinin ortam özellikleri ve toz seviyeleri önemlidir. Tanı için gereken minimum süre koşuluna “maruziyet süresi” denmektedir ve bu pnömokonyozlar için üç yıldır. Maruziyet sona erdikten sonra meslek hastalığı kabulü için öngörülen en uzun süreye ise “yükümlülük süresi” denmektedir. Ülkemizde hala ILO sınıflamasına göre akciğer grafisi yorumlama devam etmektedir. ILO sınıflaması, pnömokonyozla ilgili radyolojik anormalliklerin basit bir şekilde kodlanmasıdır; patolojik değişiklikler, fonksiyonel durum ve çalışma kapasitesini yansıtmaz. ILO sınıflaması ayrıca tazminat amacı ile yasal tanımlama ve tazminat miktarı hesaplamalarında kullanılamaz.

Meslek hastalıklarının bildirim ve takibi Sağlık Bakanlığı bünyesine alınmalıdır. Fonksiyonel kayıp için tazminat ve maluliyet prosedürü dünya örnekleri ele alınarak tekrar düzenlenmelidir. Ülkemizde tıbbi ve yasal tanımlamalar arasında fark mevcut ve bu fark düzeltilmelidir. ILO kullanılmasıdaki öncelikli amaç etkilenmeyi belirlemek ve ilerlemenin önlenmesidir. Tazminat beklentileri, avukatların çalışanları ve emeklileri teşviki ile işçi ve işveren barışı bozulabilmektedir.

Maluliyette yaş durumunun düzeltilmesi gerekmektedir. Bizim sistemimizde yaş gençleştikçe daha düşük maluliyet oranları hesaplanmaktadır. İş yeri hekimlerinin rapor yetkinliği ve ILO okuyucularının standardizasyonu gerekmektedir. Merkezi sistem, hakem okuyucular, eğitimlerin tekrarı ve yetkinliğin kontrolü gibi yöntemlerle standardizasyon sağlanabilir. ILO okuma sisteminin Çalışma Bakanlığı’ndan Sağlık Bakanlığı’na devri yapılmalıdır. ILO raporları SGK’ya değil, Sağlık Bakanlığı’na bildirilmelidir. Meslek hastalığı tanısı alan çalışanın işten çıkarılmasını/maaşının kesilmesini önleyen bir sistem kurulmalıdır.

COVID-19 birçok ülkede kabul edilen yeni bir meslek hastalığıdır. Sağlık kuruluşundaki maruziyet sonrası COVID-19 enfeksiyonu geçiren sağlık çalışanının zararının tazmini, rehabilitasyonu ve tedavisinin sağlanması hakkı vardır. Mesleki bir maruziyettir ve sonucunda oluşan hastalık meslek hastalığıdır. ILO Meslek Hastalıkları Listesi 1.3.9 kapsamına ve 6331 sayılı kanun tanımına göre mesleki risklere maruziyet sonucu ortaya çıkan hastalıklar meslek hastalığı sayılmalıdır.

Avrupa örneği

ILO ansiklopedisinde, iş ile ilişkili hastalıklar ve mesleki hastalıklar bölümünde ILO’nun 121. Sözleşmesindeki 8. maddeden bahsedilmektedir (2). Burada, her üye ülkenin meslek hastalıklarını tazmin etmesi için seçmesi önerilen 3 seçenekten bahsediliyor. Buna göre her ülkenin en az Ek-1’deki hastalıkları içeren bir liste ve hangi koşullarda bu listedeki hastalıkları tazmin edeceğini belirlemeli veya mevzuatına en az bu hastalıkları kapsayacak bir madde koymalı veya ilk seçenekteki tanımladığı şekilde bir listeyi genel tanımla yahut bu listede yer almayan ancak belirli durumlarda mesleksi etiyolojiye bağlı gelişen hastalıkları kapsayacak bir tanımla tamamlamaları önerilmektedir (2). Ülkelerin mesleki hastalıklar tazmin işlemleri farklılık göstermektedir. Her ülke için geçerli olması gereken bir sistem bulunmamaktadır. Gelişmiş ülkelerde allerjen ağırlıklı hastalıklar ön plandayken; gelişmekte olan ülkelerde inorganik toz ağırlıklı hastalıklar ön plandadır.

Çalışma hayatını ilgilendiren konularda, üçlü yapılanmayı temel alacak şekilde; işçi-işveren-devlet olmak üzere tüm tarafların katılım ve işbirliği sağlanmalıdır. Bizim hekim olarak öncelikli amacımız hastalığın tespiti ve hastanın tedavisi olmalıdır. Bir taraf tanı ve tedavi ile ilgili öneriler getiriyorken diğer taraf da klinik hastalık yapmayacak hafif bozukluklardan tazmin bekliyor olabilir. Bizim bilimsel bilgiler ve etik ilkeler olarak doğru yerde olmamız gerekmektedir.

Avrupa’da günümüzde sık görülen meslek hastalıkları; meslek astımı, akciğer kanseri, mesleki KOAH, plevral ve interstisyel hastalıklar (özellikle asbest ilişkili), akut inhalasyon hasarları ve mesleksi enfeksiyonlardır (3). Asbest ilişkili hastalıkların halen Avrupa’da sık görülmesinin sebebinin, bu hastalıkların gelişiminin yavaş olması olduğu düşünülmektedir. Avrupa’da, tüm astım olgularının %15’inin mesleki faktörlere bağlanabileceği, KOAH olgularının %15-20’sinin iş yerindeki maruz kalımlarla ilişkilendirilebileceği belirlenmiştir. İsveç ve Finlandiya’da yapılan bir çalışmada her on çiftçiden birinin akut inhalasyon hasarına maruz kaldığı saptanmıştır. Akciğer kanserlerinin erkeklerde %15 ve kadınlarda %5 oranında mesleki maruziyete bağlı geliştiği düşünülmektedir (3).

Avrupa’da inşaat sektöründe silika; ulaşım ve madencilik sektörlerinde dizel egzoz dumanları; madencilik sektöründe asbest maruziyetinin sık olduğu saptanmıştır (4). İngiltere’de kanser riskini artıran meslek ilişkili faktörler incelendiğinde en sık neden asbest, en sık ikinci neden ise vardiyalı çalışma olarak tespit edilmiştir (4).

Avrupa ülkelerinde 2011 yılına ait pnömokonyoz mortalite hızı verileri mevcut olmasına rağmen maalesef ülkemizde bununla ilgili veri bulunmamaktadır (5). Ülkemiz için en önemli konu bu verileri tam olarak ortaya koymak olmasına rağmen maalesef en önemli verilere bile ulaşmak zordur. Meslek hastalıklarının bildirimi ve sürveyansı için günümüzdeki sistem aksaklıklara sahiptir. Bu konuda güncelleme yapılması gerekmektedir. Tüm bildirimlerin Sağlık Bakanlığı’na yapıldığı, tazmin talebinde bulunan çalışanın SGK’ya başvurduğu, SGK’nın Sağlık Bakanlığı sisteminden meslek hastalığı bildirim detaylarını alabildiği, gerek görüldüğü takdirde sağlık hizmet sunucularına ilave tetkik için çalışanın yönlendirilebildiği bir sistem uygun olacaktır. Ayrıca; meslek hastalığı saptandığı zaman birinci öncelik iş yerinde sağlık ve güvenliği bozacak riskin ortadan kaldırılması olmalıdır.

Amerika örneği

ABD yasalarına göre engellilik; tıbbi olarak kabul edilebilir klinik ve laboratuvar tanı teknikleriyle gösterilebilen anatomik, fizyolojik veya psikolojik anormalliklerden kaynaklanan durumdur. Maluliyet ise; tıbbi olarak belirlenebilir ölümle sonuçlanması beklenen veya devam eden veya 12 aydan az olmamak üzere sürmesi beklenen herhangi bir fiziksel veya zihinsel bozukluk nedeniyle halen kazanç sağladığı işi yapamama olarak tanımlanmaktadır. Çalışanlar kalıcı veya geçici tam maluliyet elde edebilirler. Kalıcı tam maluliyette ortalama ücretlerin 2/3’ü veya çalışanın toplam gelirinin %85-90’ı çoğu eyalette ömür boyu ödenir. Geçici tam maluliyette ise kişi işe dönene veya azami iyileşme düzeyine ulaşana kadar ödeme yapılır. Ancak geçici ve kalıcı parsiyel maluliyetlerde haklar ödenmemektedir. Mesleki rehabilitasyonlar ve ölüm durumunda kişinin yakınlarına yapılan ödemeler de ayrıca bulunmaktadır.

ABD maluliyet sistemi ile diğer gelişmiş ülkelerdeki sistemler karşılaştırıldığında ABD’de meslek hastalıklarının listeleri ve programları bulunmamaktadır. ABD’de işe gidip gelirken meydana gelen kazalardan kaynaklanan yaralanma ve ölüm tazminatı karşılanmamaktadır. 1970’de kabul edilen Mesleki Güvenlik ve Sağlık Yasası (OSHAct), ABD’de her çalışan erkek veya kadının güvenli ve sağlıklı çalışma koşullarını garanti etmektedir. Meslek hastalıkları tüm Amerikalıların %15-20’sini etkilemekte; ancak bildirilen çalışanların %10’dan daha azı haklarını alabilmektedir. Özellikle uzun latans süreli meslek hastalıklarında bu oranlar oldukça düşüktür.

ABD’de eyalet, federal ve iş koluna spesifik tazminat sistemleri mevcuttur. İşçi Tazminat Programları eyalet tazminat sistemine dahildir. Federal sisteme bağlı olarak Sosyal Güvenlik Engellilik Sigortası ve Ek Güvenlik Geliri bulunmaktadır. Ayrıca maden işçileri ve enerji sektörü çalışanları için spesifik tazminat sistemleri de bulunmaktadır. İşçi Tazminat Programları’nın tüm ücretli ve maaşlı çalışanların %87’sini kapsamaktadır. Amacı zarar gören işçiye acil ve tıbbi yardımı sağlamak, rehabilitasyon giderlerini karşılamak, uygun kriterler sağlanıyorsa maddi yardım ile desteklemek ve kaybedilen ücretlerinin bir kısmını sigorta şirketleri veya işveren aracılığıyla karşılanmasını sağlamaktır. Bu sistemin avantajı uzun davalara gerek kalmadan hakların sağlanması, işverenleri teşvik edici yanlarının olması ve işçi veya işverenin kusurlu olduğuna bakılmaksızın tıbbi yardım ve tazminatın sağlanmasıdır. Bu programlarda tüm işçiler işçi tazminat sigortası ödemek zorundadır. Eyaletlere göre işçi tazminat koşulları ve yardımların miktarları farklılıklar gösterebilmektedir.

İşçi tazminat hakkı içi 3 maddenin sağlanması gerekmektedir. Bir yaralanma veya hastalık olması gerekmektedir. Bu durum işten kaynaklı veya işin yürütümü sırasında olmalıdır. Bu durumdan kaynaklanan tıbbi maliyet, rehabilitasyon maliyeti, kaybedilen ücret veya engellilik durumu olmalıdır. Bu sistem işle ilgili yaralanmaların tanınması ve tazmin edilmesinde görece daha başarılı olmakla birlikte tüm meslek hastalıklarının yarısından çok daha azı işçi tazminat sistemleri altında tazmin edilebilmektedir.

İşçi tazminat kanununda iş yeri hekimi kritik bir göreve sahiptir. Tanıyı koymak, illiyet bağıni oluşturmak, tedaviyi planlamak ve gerekirse sevk etmek, engellilik derecesini belirlemek ve işe devam edebilme olasılığını değerlendirmek gibi görevleri vardır. Çalışan hakkını alamazsa iş sağli profesyonelleri tıbbi denetçi olarak görev yapmaktadırlar.

Federal sistemde, Sosyal Güvenlik İdaresi’nin (bizdeki SGK) değerlendirme sistemi mevcuttur. Engelliliğin derecesi, fonksiyonel kısıtlılıklar, engelliliğin süresi, kısmi veya tam olması, geçici veya sürekli olması yetkilendirilmiş hastaneler tarafından değerlendirilmektedir. Bireysel başvuru ve lokal ofislerden başvuru şeklinde olabilmektedir. Federal sistem başvurusu ile sosyal güvenlik engellilik sigortası ve ek güvenlik geliri sağlanabilmektedir.

Federal İşverenlerin Sorumluluk Yasası 19. Yüzyılın sonlarından itibaren çok sayıda demiryolu kazası nedeniyle demiryolu işçileri için düzenlenmiştir. 1969 yılında kabul edilen Federal Kömür Madeni Sağlık ve Güvenlik Yasası kömür işçileri için düzenlenmiştir. Yoğun katılımlı bir maden grevinden sonra kabul edilmiştir. Bu yasa ile birlikte kömür işçisi pnömokonyozu belirgin olarak azalmıştır ancak 2000’lerden itibaren artış mevcuttur.

Maluliyetin iş yeri boyutu

Maluliyet için işçiler hastanelere yönlendirilmekte; ancak işçiler ve aileleri için farklı sorunlar doğmaktadır. İşçiler, işsizlikle karşı karşıya kalmakta ve kaçak ocaklarda çalışmaya başlamaktadır. Meslek hastalığı tanısı elbette konulmalı, maluliyet belirlenmeli ancak sonrası da mutlaka planlanmalıdır. Maluliyet yalnızca işçinin ve iş yerinin değil; toplumun bütününün sorunudur. Sık, ölümcül olması, sağlığı bozması nedeniyle; ayrıca sigortacılık ve borçlar hukuku yönünden toplumu etkilemektedir.

Bazı gazete haberleri paylaşılmıştır. Kendisi meslek hastalığı tanısı ile maluliyet alan, babası madende iş kazasından, dedesi pnömokonyoz nedeniyle hayatını kaybetmiş bir işçinin kaçak bir madende çalıştığı saptanmıştır. İşsizlikle karşı karşıya kalan kişinin sistemin içerisinde kendine yer bulduğu yer kayıt dışı iş alanı olmaktadır. Maluliyet alan başka bir işçiye “Tazminat davası açma, eşini yüksek maaşla işe alalım, temiz ciğeri olan bir yakınına işe alalım.” şeklinde teklifte bulunulmuştur. Bazı işçiler hasta oldukları söylenmeden, çeşitli bahanelerle işten çıkarılmakta ve hastalandıklarını başka bir işe başvurdıklarında istenen sağlık raporunda öğrenmektedirler.

Hem işçi hem işveren maluliyet tespit edilmemesi, çalışmanın devam etmesi için çabalamaktadırlar. Bu durum işçi ve işverenin iş akdi bitene kadar devam etmektedir. İş akdi bittikten, emeklilik sağlandıktan sonra maluliyet ve tazminat için başvurular olmaktadır. Bu durumda iş yeri hekiminin tüm kayıtları sorgulanmakta, iş yeri hekimi için sıkıntılı süreç başlamaktadır. İşsizlik kırılamadığı sürece işçi de, işveren de maluliyet kavramı üzerinden yol açmamaktadırlar. Gece çalışamaz kararı verildiği zaman işçi işten çıkabiliyor ve iş yeri sendikası bu kararı veren iş yeri hekiminin değiştirilmesini sağlayabilmektedir. Kimin için, kime karşı ve kim mücadele edecektir? Tepeden tırnağa bir düşünsel değişime ihtiyaç vardır.

Maluliyetten önce iş yerinde beklenen şey orada işyeri hekiminin olması, meslek hastalığı odaklı risk değerlendirmesi yapılması, sağlık gözetimi yapılması, nitelikli testlerin ve tetkikleri yapılması ve işyerine özel, nitelikli son değerlendirmenin yapılmasıdır. Yüksek riskli işyerlerinde bile her üç iş yerinden sadece birinde işyeri hekimi bulunmakta ve meslek hastalığı odaklı risk değerlendirmesi yapılmamaktadır.

Maluliyetten sonra iş değişikliği, işçiye özel koruma, işyerinde düzeltici ve önleyici faaliyetler gerekmektedir. Ancak işçiler işten çıkarılmakta, hakları için mahkeme yolu gösterilmekte, bu süreçte yeni işçiler işe alınmakta ve yeni meslek hastası adayları olmaktadır. Maluliyetle birlikte tazmin sağlanmakta, erken tanı konulmuşsa sağlıklılık hali korunmakta, işyerinde düzeltici ve önleyici faaliyetler gelişmekte ancak işverenle zorunlu hukuksal sürece yönelme, işsizlik, gelir kaybı, sosyal hak kaybı ve dışlanma ile karşılaşilmektedir.

“İşçi sağlığı ve iş güvenliği sosyopolitik bir mücadele alanıdır. Meslek hastalıklarının önlenememesinin nedeni tıbbi ya da teknik şartlar değildir!”

Yetkilendirilmiş sağlık kurulları

Meslek hastalıkları hastaneleri, meslek hastalıkları klinikleri, üniversiteler ve eğitim-araştırma hastaneleri yetkilendirilmiş sağlık kurullarına sahiptirler. Bu kurullar hazırladıkları dosyaları bölge meslek hastalıkları maluliyet kurullarına göndermektedirler. Bu kurullar meslek hastalıkları maluliyet hesaplayıcılarıdır. Bu kurullar düzeyinde bir itiraz olduğu zaman SGK Yüksek Sağlık Kurulu değerlendirme yapmaktadır. Sonrasında iş mahkemeleri, Adli Tıp Kurumu, üst mahkemeler ve bilirkişiler değerlendirme yapmaktadırlar. Burada, meslek hastalığı şüphesi sonucunda temel amaç maluliyetin saptanmasıdır.

Bizdeki bu durum dünya için de geçerlidir. ILO'nun 2013 yılındaki meslek hastalığı tanı şemasında da bu şekilde gösterilmiştir (6). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre maluliyetin 3 boyutu vardır. Buna göre; bozukluk, sınırlılık veya kısıtlılıklardan herhangi biri kişinin çevresiyle ilişkisi sırasında bir sağlık sorunuyla sonuçlanıyorsa bu bir maluliyettir (7). Dünyada değişik nedenlerle malul olanların sayısı 1 milyardan fazladır (>%15). Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla kronik sağlık sorunları ve maluller de artmaktadır. Kronik solunum hastalıkları tüm maluliyetlerin %13'ünü oluşturmaktadır. TÜİK istatistiklerine göre çalışamama durumunun %18.9'u maluliyete bağlı olmaktadır.

Böyle önemli bir konu rutin bir poliklinik hizmeti değildir. Ayrı bir olay olarak değerlendirilmelidir. Maluliyet kararını bir sigorta kurumu değer, farklı bir kurum yapmalıdır. Dünyadaki diğer örneklerde maluliyet değerlendirmesi ayrı bir iş kolu halindedir. Maluliyet değerlendirmesi işçi, işveren ve sigorta güdümünden çıkarılıp tüm yönleriyle düşünölen ayrı bir yapılanmanın içersine alınmalıdır.

Oturumun verdiği mesajlar:

- ILO okuma ve değerlendirme sisteminde düzenlemeler yapılmalıdır.
- COVID-19 ILO Meslek Hastalıkları Listesi 1.3.9 kapsamına ve 6331 sayılı kanun tanımına göre sağlık çalışanları için meslek hastalığı kabul edilmelidir.
- Meslek hastalığı saptandığında birinci öncelik iş yerinde sağlık ve güvenliği bozacak riskin ortadan kaldırılması olmalıdır.
- Maluliyet değerlendirmesinde, işçi ve işveren barışını bozmayacak, sosyopolitik sorunlara çözüm bulacak düzenlemeler oluşturulmalıdır.
- Meslek hastalıkları ve maluliyet değerlendirmesi özelleşmiş bir iş kolu tarafından sağlanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranları Tespit İşlemleri Yönetmeliği, 2008.
2. <https://www.iloencyclopaedia.org/part-iii-48230/topics-in-workers-compensation-systems/item/355-work-related-diseases-and-occupational-diseases-the-ilo-international-list>

3. <https://www.europeanlung.org/en/lung-disease-and-information/lung-diseases/occupational-lung-disease>
4. Matteis SD, Heederik D, Burdorf A et al. Current and new challenges in occupational lung diseases. Eur Respir Rev 2017; 26: 170080.
5. <http://www.erswhitebook.org/chapters/occupational-lung-diseases/>
6. International Labour Organization, National System for Recording and Notification of Occupational Diseases. Practical Guide, 2013.
7. World Health Organization, World report on disability, Geneva/Switzerland, 2011.

TÜRK TORAKS DERNEĞİ15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre

23. Yıllık Kongresi

17 Ekim 2020, Cumartesi | SALON 1 | 08.30 – 10.00

Mesleki Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu
Ülkemizde ve Dünyada Meslek Hastalıklarına Bağlı Maluliyet (PANEL)
Oturma Başkanları: İbrahim Akkurt, İpek Özmen

- Türkiye örneği
Fatma Erboy
- Avrupa örneği
Abdulsamet Sandal
- Amerika örneği
Özlem Kar Kurt
- Maluliyetin iş yeri boyutu
Atınç Kayınova
- Yetkilendirilmiş sağlık kurulları
İbrahim Akkurt

Oturum Adı: İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Olgularla Yaklaşım (TORAKS BÜYÜK VİZİTTE)

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi İlknur Kaya

Kurum: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: ilknur_can89@hotmail.com

Özet:

Oturum Gülru Polat hocamızın, 53 yaşında 4 aydır olan kuru öksürük ve nefes darlığı olan kadın hastasını anlatmasıyla başladı. Laboratuvar olarak normal olan, fizik muayenesinde velcro ralleri olan hastanın akciğer grafisinde retiküler dansitesi olması nedeni ile çekilen HRCT’de buzlu cam alanlarının olduğundan bahsetti. Poliklinikte sıkça karşılaştığımız bu hasta grubunda elimizdekilerle sonuca varmanın kolay olmadığı, bu yaş grubu sigara içmeyen bayan hastalar için ön tanılarda romatolojik hastalıkların araştırılmasının önemi vurgulandı. Tanıya ulaşmak için cerrahisiyle, patolojisiyle, radyolojisiyle multidisipliner yaklaşımın önemi vurgulandı. IPF düşünülüp tedavi başlanan takiplerinde eklem ağrısı, deride kalınlaşma gibi bulguların olması nedeni ile yapılan tetkiklerinde skleroderma ağırlıklı bağ doku hastalığı akciğer tutulumu tanısı aldığı ve klinik izlemin, hasta takibinin önemi vurgulandı.

İkinci olarak Elif Yelda Niksarlıoğlu hocamız söz aldı. 64 yaşında 40 paket/yıl sigara öyküsü olan hastasını anlattı. Akciğerde patoloji saptanması üzerine göğüs hastalıklarına yönlendirilen hastanın Toraks BT’sinde bilateral konsolide alanları, buzlu cam alanları, içerisinde erime alanlarının olduğu konsolidasyon görülmesi üzerine nonspesifik antibiyoterapi verilmesi amaçlı yatırılan hastanın takiplerinde konsolide alanları gerilerken interstisyel paternin ön plana çıkması nedeni ile tanı amaçlı açık akciğer biyopsisi yapıldığını anlattı. Patolojik olarak fibroblastik odakların saptanması üzerine hastaya idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tanısı koyulduğunu belirtti. Kontrolünde akciğerde buzlu cam alanında artma saptanması, buzlu cam alanı içinde radyolüsen alanların olması yaklaşık 1 yıllık takibinde lezyonda büyüme olması nedeniyle ön planda adenokanser düşünüldüğü belirtildi. İnterstisyel akciğer hastalıkları grubu tanı aşaması takip aşaması fibrozis zemininde gelişen malignite, tüberküloz gibi hastalıklar olması nedeni ile zor bir grup olduğu vurgulandı.

Üçüncü olgu olarak Tibel Tuna hocamızın sunduğu 54 yaş sigara içmemiş kilo kaybı şikayeti olan kadın hasta sunuldu. Yapılan tetkiklerinde tüm zonlarda sentrilobüler nodüller buzlu cam nodülleri saptanmıştı. Alınan ayrıntılı anamnezde 6 aydır evde kuş besleme öyküsü saptanmıştı. Yapılan bronkoalveolar lavajda lenfosit hakimiyeti belirtildiği anlatıldı. Ayrıntılı anamnezin önemi vurgulandı ve öykü ile tipik radyoloji birleştirilince hipersensitivite pnömonisi tanısının kolayca koyulduğu belirtildi.

Son olgu Pınar Yıldız Gülhan hocamızın sunumuydu. 67 yaşındaki uzun yıllardır aşkın süredir astım tanısı ile inhaler alan bayan hastasını anlattı. Pnömoni ve interstisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile interne edilen hastasının daha sonra yapılan VATS biyopsi sonucu ile non spesifik interstisyel pnömoni tanısı aldığından bahsetti. İmmüsupresif olarak prednol ve metotreksat başlandığından metotreksat bırakıldığında ise progresyonu geliştiğinden bahsetti.

Hasta takibinin öneminden ve bazen interstisyel akciğer hastalığı grubu için yıllardır takip edilerek kesin tanıya varılamayabileceğinden bahsedildi.

Birbirinden güzel ve farklı hastalıkların ele alındığı bu oturumda, interstisyel akciğer hastalıkları grubunun ne kadar zor, karmaşık ve çözülmesi zevkli bir bulmaca olduğunu bir kere daha görmüş olduk.

Oturumun verdiği mesajlar:

- İnterstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) klinik izlem önemlidir ve yeni gelişen semptomlar uyarıcı özellikte olmalıdır.
- İAH grubu hastalıklar, diğer akciğer hastalıkları ile komplike olabilmekte ve eşlik edebilecek birçok ayırıcı tanının akılda tutulması gerekmektedir.
- Ayrıntılı anamnez tipik radyoloji görüntüsü ile birleşince, tanı ve tedaviyi beraberinde getirebilmektedir.
- Tanısı zor olan bu hastaların uzun yıllar düzenli takip edilebilmesi önemlidir.

IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx
	Indeterminate for UIP	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate for IPF***	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

Şekil: İPF tanı şeması (1)

Kaynaklar:

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST. PMID: 30168753.



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23. Yıllık Kongresi

15 -18 Ekim 2020
Sanal Kongre



17 Ekim 2020, Cumartesi | SALON 2 | 08.30 – 10.00

Klinik Sorunlar Çalışma Grubu, Tanısal ve Girişimsel Yöntemler Çalışma Grubu ve Akciğer Patoloji Çalışma Grubu

İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Olgularla Yaklaşım (TORAKS BÜYÜK VİZİTTE)

Oturum Başkanları: Füsun Alataş, Oğuz Uzun

Tartışmacılar: Benan Müsellim, Özlem Özdemir Kumbasar, Dilek Yılmazbayhan, Kayhan Çetin Atasoy, Nesrin Moğulkoç, Füsun Topçu

• Bir interstisyel akciğer hastasının tanı serüveni

Pınar Yıldız Gülhan

• Neden zayıflıyorum?

Tibel Tuna

• Ne umduk ne bulduk?

Gülru Polat

• Keşke sadece pnömoni olsaydı

Elif Yelda Niksarlıoğlu

Oturum Adı: Bir Aşı Üç Fayda (PANEL)

Özetleyen: Arş. Gör. Dr. Dilara ÖMER TOPÇU

Kurum: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: dilaraomerr@gmail.com

Özet:

S. Pneumonia toplumda gelişen pnömoninin (TGP) en önemli etkenlerinden biridir. Dünyada olduğu gibi Türkiye’de de 2007 yılında Özlü ve arkadaşlarının çalışmasında *S. pneumonia* ‘nın çoklu etkenler arasında birinci sırada geldiği bildirilmiştir (1). Yayınlanma aşamasında olan Türkiye’de gelişen pnömonilerde pnömokokal pnömoninin (PP) rolünü belirten 1 Kasım 2016-31 Ocak 2017 tarihleri arasındaki 3 aylık dönemde ilgili merkezlerin polikliniklerine başvuran 18 yaş ve üzeri hastaların dahil olduğu, immün yetmezliği olan, hemodiyaliz alan hastalar ve uzun süreli bakım evinde kalan hastaların dışlandığı çok merkezli TURKCAP çalışmasında TGP’li hastaların %12.7’sinde PP görüldüğü izlenmiştir. TGP’li hastalara duyarlılığı %64 olan idrarda antijen testi (İAT) bakıldığı ve bakılan hastaların %84,8 ine sadece İAT ile PP tanısı konduğu bildirilmiştir. 2010 yılında yapılan TUCAP çalışmasında ise TGP’de bakteriyolojik yöntemlerle etken saptamanın %12 oranında olduğu bildirilmiştir. Sonuçlar doğrultusunda İAT’nin bakteriyolojik testlere göre duyarlılığı fazla olduğu belirtilmiştir. İnvaziv pnömokokkal hastalıklarda (İPH) risk faktörlerinin rolü yadsınamaz. Kyaw ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşın artması ile birlikte sağlıklı insanlarda 50’li yaşlardan sonra pnömokok hastalık insidansının arttığı bildirilmiştir (2). Sağlıklı erişkinlerde ortalama PP insidansı 8.8/100.000 iken eşlik eden komorbidite durumlarına göre insidansın 5-10 kat arttığı bildirilmiştir (2). Eşlik eden komorbiditelerin artması ile pnömoni sonrası bir yıllık mortalitenin de pnömoni geçirmeyenlere göre inflamatuvar sürecin varlığı doğrultusunda doğru orantılı arttığı çalışmalarda bildirilmiştir (3).

İPH sadece erişkin yaş grubunda değil, çocuklarda da sıkça görülmektedir. Buna bağlı olarak 2000’li yıllardan itibaren ABD de ulusal aşı takvimine dahil edilmiştir ülkemizde de 2008 yılından beri çocuklara zorunlu konjuge pnömokok aşısı uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda çocuklarda aşı ile PP insidansının azalmasıyla özellikle yüksek riskli yaşlı grupta da insidansın azaldığı bildirilmiştir (4). Ancak yine de çocuklarda aşılama yapılmasına rağmen ileri yaş grubunda PP de artış gözlenmektedir (Şekil 1) (5). İngiltere de yapılan, 16-64 yaş arası komorbiditeli hastalarda İPH insidansının çocuklara rutin aşının yapıldığı dönem sonrasında da, risk faktörü olmayan gruba göre arttığı bildirilmiştir (Şekil 2) (6). Konjuge pnömokok aşısının erişkinlerde uygulanmasının etkinliğine ilişkin yapılan CAPITA çalışmasında aşı serotiplerine bağlı TGP’nin toplumda %46 azaldığı, non-bakteriyemik TGP’lerin ise %45 oranında azaldığı bildirilmiştir (7). Dünya genelinde çocuklar dışında İleri yaş ve komorbiditesi olan hastalarda TGP’nin en sık etkeni olan *S. pneumoniae* ‘ye yönelik konjuge pnömokok aşılması ile bakteriyolojik, non bakteriyolojik azalma izlenmiştir.

Ülkemizde de meslek grupları sağlık bakanlığının rehberleri öncülüğünde risk grubuna giren bireylere pnömokok aşısının uygulanmasını önermektedir. Sağlık bakanlığının erişkin aşılmasını destekleyen politikaları ile 2017 yılından itibaren üçüncü basamak eğitim ve

araştırma hastanelerinin de aile hekimliklerinde olduğu gibi ücretsiz pnömokok aşısı uygulaması yürürlüğe girmiştir. Ancak hekimler, uygulanan sağlık politikaları doğrultusunda poliklinik ve kliniklerde kısa zamanda çok hasta bakmakla yükümlüken koruyucu hekimlik uygulamaları ikincil planda kalmaktadır. Hastalar, aşılama konusundaki hizmetler ve aşılamanın önemi ile ilgili konularda yeterli bilgi sahibi değildir.

Bu doğrultuda kronik solunum yolu hastalıklarında hasta ve hekimlerin “pnömokok ve influenza aşısı” farkındalığı ve bir yıllık etkinlik değerlendirmesinin yapıldığı Türkiye’deki 4 göğüs hastalıkları dal hastanesi ile başlayan ve 3 göğüs hastalıkları dal hastaneleri ile devam eden SAYS (SYS) çalışması başlatılmıştır. 15 Kasım 2018- 15 Kasım 2019 tarihleri arasında İstanbul Süreyyapaşa EAH, Yedikule EAH ve İzmir Suat Seren EAH hastaneleri polikliniklerine başvuran ve taburcu olan 65 yaş ve üzeri aşı endikasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, aşısı olan, takipten kaybolan ve başka merkezden takibini sürdüren hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmanın amacı pnömokok ve influenza aşısı endikasyonu olan, 65 yaş üzeri sağlıklı erişkinlerde ve kronik inflamatuvar havayolu hastalıkları ile bağışıklık sistemi baskılanan hastalıklarda pnömokok ve influenza aşılama konusunda hekim ve hasta farkındalığını sağlamaktır. Bu doğrultuda hastane bilgi yönetim sistemi ile aşılama takip sistemi oluşturma, pnömoni ve grip nedenli aşılama sonrası 1 yıl süre boyunca başvuru ve yatışlarının takibinin yapılması; yatış ve başvuru sayılarında azalma ile iş gücü kaybında ve maliyette olumlu değişme sağlayacağını gösterilmesi amaçlanmıştır.

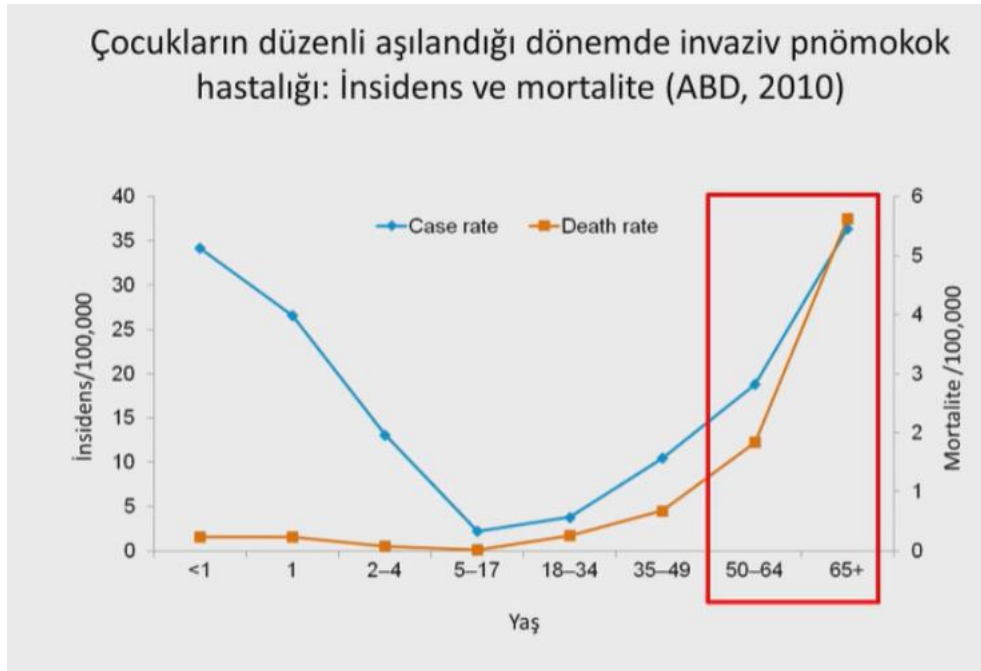
Farkındalığı arttırmak, ideal bir kurum içi aşı döngüsü oluşturabilmek adına 3 ayaklı Hekim-Hasta-Sistem modeli oluşturuldu. Hekim ayağında öncelikle hekimlere asistan eğitim programlarına ve panellerine koruyucu hekimlik uygulamasına yönelik aşının erişkin sağlığı ve sağlık ekonomisi üzerine olumlu etkilerine ilişkin farkındalık düzeyini arttıracak eğitimler verildi. Hastane bilgilendirme sistemleri ile polikliniklerde risk grubundaki 65 yaş üzeri ve ICD tanı kodu girilmiş hastalara yönelik sistem üzerinden aşı polikliniklerine yönlendirilmesi hususunda uyarılar hazırlandı. Polikliniklere eğitici posterler ve önemli gün ve haftalarda hekimlere farkındalık oluşturacak aktiviteler planlandı. Hasta ayağında farkındalık oluşturacak yazılı ve görsel ürünler hazırlandı. Hastalara cep telefonları üzerinden aşılama üzerine bilgilendirme mesajları gönderildi. Önemli gün ve haftalarda aktiviteler ve yerel basında haberler düzenlendi. Poliklinik randevusu almış hastaneden takipli ve aşı endikasyonu olan hastalık gruplarına yönelik tanı almış hastalara poliklinik randevusundan 1 saat öncesine aşılama yönelik hatırlatma mesajları gönderildi. MHRS üzerinde ilk kez randevu almış 65 yaş üzeri hastalara yönelik de aşılama konusunda hekimlerine danışılmasına yönelik bilgilendirme mesajları gönderildi. Sistem ayağında ise polikliniklere yakın aşı poliklinikleri oluşturuldu. Hasta ve hekimlere bilgilendirme mesajları tanımlandı. Hastane sistemi üzerinden ICD kodlarına yönelik aşı polikliniklerine yönlendirme uyarıları tanımlandı.

Bu uygulamayla bir aşı üç fayda modeli hedeflenmiş olup, hekim ayağında aşılama ile hastaların hastane başvuruları ve yatışlarının azalması hedeflenmiş, hekim iş yükü ve hastalara ayrılan zamanın arttırılması hedeflenmiştir. Hasta ayağında ise aşılama ile birlikte hastane başvuru ve yatışlarında azalma, hastalık şiddetinde azalma ve hastalık komplikasyonlarında azalma hedeflenmiştir. Sistem ayağında ise hastane başvurularında, hasta yatış günlerinde kısalma, hastane yatış maliyetlerinde azalma, iş gücü kaybında olumlu yönde gelişme ve sağlık harcamalarında azalma hedeflenmiştir.

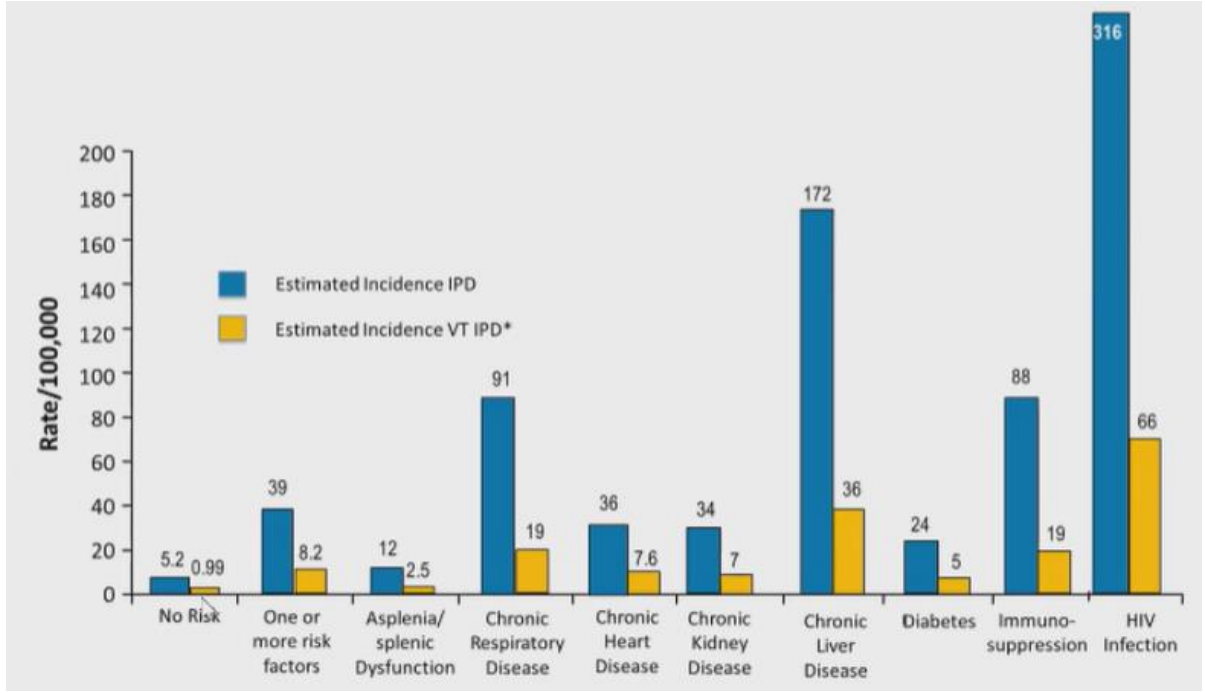
Yapılan uygulamalarla birlikte aşılama hasta sayılarında giderek artma gözlenmiş olup, yaz dönemlerinde ve 2020 COVID-19 pandemisine bağlı eğitim faaliyetlerinde ve hastane başvurularında azalmaya bağlı aşılama azalma izlenmiştir. Aşılamanın pandemi üzerinde iyi yönde etki edeceği yönündeki toplumsal algı sonrasında ise takip eden Eylül ayında aşılama belirgin bir artış gösterilmiştir. COVID-19 pandemisi ile birlikte aşılama artmış, toplumdaki aşı karşıtlarının negatif etkisi azalmış, SAYS çalışmasının başvuru sayısı , yatış ve maliyet üzerine etkileri ölçülemedi ve web tabanlı yeni eğitim yöntemlerinin gelişmesine sebep olmuştur. Hastane başvuru sayısı, yatış ve maliyet analizleri için çalışma süresinin uzatılması önerilmiştir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- *S. pneumoniae*, TGP'nin Türkiye ve Dünya'da en önemli etkenidir.
- Çocukluktaki aşılama erişkinde sıklığın azalmasını sağlamıştır ancak ileri yaş ve kronik hastalık varlığı mortalite ve morbiditede risk faktörü olma özelliğini korumaktadır.
- Bir koruyucu hekimlik uygulaması olarak aşılama, hekim, hasta ve sistem ayaklarına yönelik eğitim, kitle iletişim araçları üzerinden hatırlatma, aşı polikliniği oluşturulması gibi uygulamalarla aşılama sayılarında belirgin artış izlenebilir.
- COVID-19 pandemi dönemi Eylül ayı sonrasında aşılama yönelik talepte belirgin artış izlenmiştir.



Şekil 1: Çocukların düzenli aşılandığı dönemde invaziv pnömokok hastalığı: İnsidans ve mortalite (ABD,2010)



Şekil 2: Komorbiditeleri olan 65 yaş ve üzeri hastalarda İPH indeksi

Kaynaklar :

1. Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal verilerle toplum kökenli pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55:191-212
2. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, et al. The Influence of Chronic Illnesses on the Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Adults. *The Journal of Infectious Diseases*, 2005; 192(3), 377–386. doi:10.1086/431521
3. Adamuz J, Viasus D, Jiménez-Martínez E, et al. Incidence, timing and risk factors associated with 1-year mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *Journal of Infection*, 2014;68(6), 534–541. doi:10.1016/j.jinf.2014.02.006
4. Lexau C A. Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease Among Older Adults in the Era of Pediatric Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA*, 2005; 294(16), 2043. doi:10.1001/jama.294.16.2043
5. Centers for disease control and prevention 2012 active bacterial core surveillance report , emerging infections program network, *Streptococcus pneumonia* , 2010
6. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al. The effect of underlying Clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *Journal of Infection*, 2012; 65(1), 17–24. doi:10.1016/j.jinf.2012.02.017
7. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372(12), 1114–1125. doi:10.1056/nejmoa1408544 .



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



17 Ekim 2020, Cumartesi | SALON 3 | 08.30 – 10.00

Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu

Bir Aşı Üç Fayda! (PANEL)

Oturum Başkanları: Abdullah Sayiner, Oğuz Kılınç

• Kronik akciğer hastalıklarında pnömokok aşısının yeri ve önemi
Abdullah Sayiner

• Hekimin günlük pratiğinde pnömokok aşılmasının yeri ve önemi
Oğuz Kılınç

• Göğüs dal hastanelerinde örnek aşı modelleri kurma ve uygulama
Enver Yalnız, Tekin Yıldız

Oturum Adı: Küçük Havayollarına Güncel Yaklaşım (PANEL)

Özetleyen: Uz. Dr. Zehra Nur TÖREYİN

Kurum: SBÜ Adana Şehir Hastanesi, Meslek Hastalıkları Polikliniği

E-mail: ntreyin@gmail.com

Özet:

Küçük havayolları, çapı 2 mm'nin altındaki havayolları olup bronş ağacı dallanmasının 8. jenerasyonundan itibaren olan bölümünü oluşturur (1). Yakın dönemde yapılmış araştırmalarda KOAH, astım, bronşiyolitisi obliterans, kistik fibroziste erken dönemde küçük havayollarında değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Astım ve KOAH'ın erken dönemlerinden itibaren periferik havayollarında inflamasyonun yol açtığı havayolu direnci artışı, azalmış hava akım hızı ve hava hapsi, ventilasyonun homojen olmayan dağılımı ile sonuçlanır. Küçük havayolu hastalığının tanısında kullanılan fizyolojik ve radyolojik yöntemler bu durumu saptamaya yöneliktir. Fizyolojik testler arasında spirometri, N₂ washout, zorlu osilasyon testi ve pletismografi yer alır. Spirometrik yöntemlerden FEF₂₅₋₇₅, orta-küçük havayollarının durumunu yansıtır. FEV₃/FVC, FEV₁/FVC ile korele azalırken, ileri yaştaki kişilerde FEF₂₅₋₇₅'e göre daha duyarlı bulunmuştur. Tek soluk nitrojen washout testi, RV'den TLC'ye kadar %100 O₂ solutulduktan sonra RV'ye kadar yavaş ekshalasyon sırasında volüm ve N₂ konsantrasyonunun ölçümüne dayanır ve dört fazdan oluşur (anatomik ölü boşluk-bronşiyal faz-alveolar faz-üst loblardan gelen gaz). Faz 3 ile Faz 4 arasında küçük havayollarındaki kapanma sırasında ölçülen kapanma volümünün (CV) vital kapasiteye oranı (CV/VC) ile kapanma kapasitesinin (CV+RV) total akciğer kapasitesine oranı, astım ve KOAH'ta artar. FEV₁/FVC ile CV negatif korelasyon gösterir. Astım ve KOAH'ta faz 3 eğimi artmakta olup, KOAH'ta bu artışın -FEF₂₅₋₇₅ ile kıyaslandığında- inflamatuvar belirteçlerle daha iyi korele olduğu gösterilmiştir (2, 3, 4). Astımda küçük havayollarının değerlendirilmesinde tek soluk nitrojen washout testi indeksleri, spirometrik değerlerden daha duyarlıdır. Astımda astım kontrol anketi skorları ile Faz 3 eğimi korele bulunmuştur. Ekshale soluk havasında saptanan inflamatuvar belirteçlerinden FeNO ile FEV₃ arasında pozitif, 8-isoprostan ile CV/VC arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çok soluklu N₂ washout tekniği sabit TV ve solunum sayısı ile %100 oksijen solutulurken dışarı atılan N₂ ölçümüne dayanır. Ventilasyonun heterojenitesi hakkında bilgi sağlar. Akciğer klirens indeksi (LCI), iletici (Scon), asiner (Sacin) parametreleri kullanılır. LCI; son dönemde kistik fibroziste kullanılır. Akciğerlerden atılan nitrojenin, başlangıç konsantrasyonunun 1/40 oranına düşmesi için gerekli temizleme hızıdır ($LCI = CEV \text{ (ekspire edilen toplam hacim) } / FRC$). Yaşa bağlı olarak 6-9 arasında değişir, boy veya cinsiyetten etkilenmez. AAT eksikliğinde, spirometrinin normal olduğu erken dönemde arttığı gösterilmiştir. Obstrüksiyon şiddeti arttıkça LCI artar (5). Vücut pletismografisi parametrelerinden RV ve RV/TLC, KOAH ve astımda artar. Spesifik rezistans eğrisinin (sRaw) eğim analizleri havayolu direnci konusunda bilgi verir. Osilasyon teknikleri, tidal solunum sırasında solunum sistemine farklı frekanslarda ses dalgaları uygulanarak ortaya çıkan basınç ve akım değişikliklerinin analizi aracılığıyla akciğerin mekanik özelliklerinin değerlendirilmesidir. Yüksek frekanslar, büyük havayollarını

yansıtırken, düşük frekanslar, havayollarının tümünü yansıtmaktadır. Reaktans analizi; hava kütle hareketini yansıtan inersiya ve akciğer periferinin elastik özelliklerini yansıtır. Küçük havayollarında R5-R20 arasındaki fark, X5, Fres, AX parametreleri kullanılır (6). Havayolu hastalıklarında düşük frekansta rezistans (R5) artışı olur. KOAH'ta erken dönemde R5, ileri dönemde X5 daha belirgin değişmektedir. R5-20 farkı KOAH ve astımda erken dönemde küçük havayolu etkilenimini göstermede anlamlıdır. İnspiratuvar-Ekspiratuvar X5 farkı (DX5), KOAH'ta astıma göre daha yüksektir. Küçük havayollarına yönelik görüntüleme yöntemleri arasında yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT) ve hiperpolarize He3 MRG (henüz araştırma aşamasındadır) yer alır. YRBT, 2 mm'nin altındaki havayolları hakkında bilgi sağlamaz. Obstrüksiyon distalında hava hapsi alanları, düşük atenüasyonlu mozaik oligemik alanlar olarak görülür. Ekspiratuvar-inspiratuvar BT kesitleri arasındaki ortalama akciğer dansite farkı (MLD E/I) kantitatif olup, KOAH'ta havayolu inflamasyonu ile korele bulunmuştur. Mozaik oligemi paterni havayolu hastalıklarına özgü değildir. Nükleer tıp yöntemlerinin (Gama sintigrafisi, SPECT, PET) bir kısmının küçük havayollarındaki kullanımı araştırma aşamasındadır.

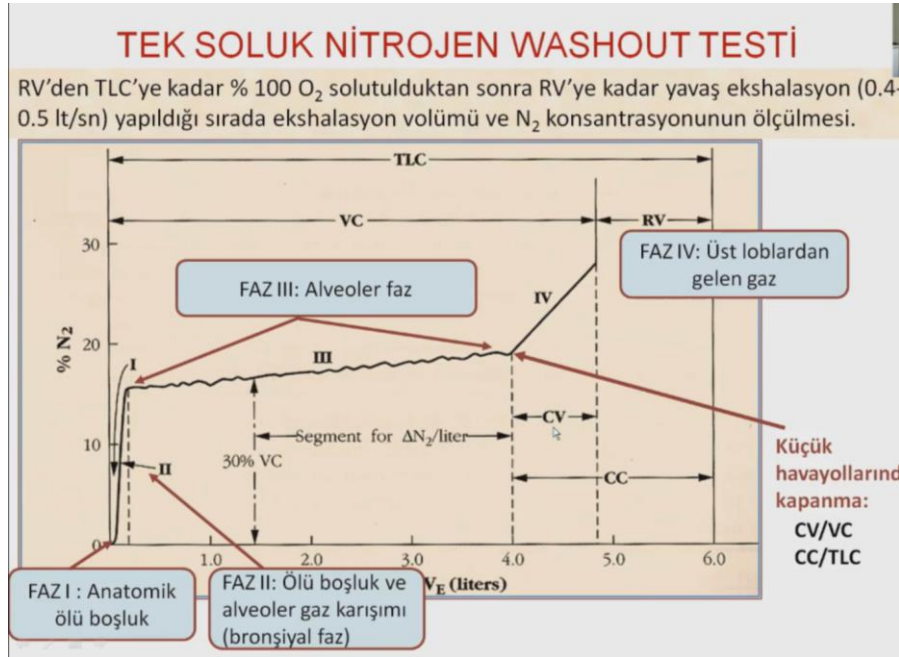
KOAH'ta küçük havayollarındaki değişiklikler fiks havayolu obstrüksiyonu gelişiminden önce başlar. Küçük havayollarında erken dönemden itibaren kronik inflamasyon nedeniyle meydana gelen yapısal değişiklikler, parankimde alveolar tutamak kayıpları ve destrüksiyon nedeniyle elastik geri çekilmenin azalması, hava akımı kısıtlaması ile sonuçlanır (7). SPIROMICS araştırmasında, hiç sigara içmemiş olgular-sigara içmiş olup havayolu darlığı gelişmemiş olanlar-sigara içen KOAH olgular fonksiyonel açıdan değerlendirilmiş, sigara içen fiks havayolu obstrüksiyonu gelişmiş kişilerde, diğer iki grup ile karşılaştırıldığında FEV1 ve FEF25-75 değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Hiç sigara içmemiş olup fiks havayolu obstrüksiyonu gelişmemiş olanlarda, sigara içmiş olup KOAH gelişmemiş kişilerle karşılaştırıldığında FEV1, FEF25-75 değerlerinin daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir (8). Sigara içenlerde meydana gelen küçük havayolu hasarının nedeni, periferik havayollarına doğru gidildikçe hava akış hızının azalması, bununla birlikte gaz değişim alanının artması, böylelikle gaz ve dış ortamdan maruz kalınan toksik maddelerin gaz-değişim alanında daha uzun süre kalmasıdır. Biomass maruziyetinde de sigaraya benzer etkiler ortaya çıkar. FEV1 kaybını hızlandıran risk faktörleri arasında; sigara, biomass, sosyoekonomik durum, mesleki ve çevresel ortam kirleticileri, diyet yer alır (9). Astım ve KOAH'ta daha iyi klinik kontrol sağlanabilmesi nedeniyle küçük havayolu hastalığının saptanarak tedavi edilmesi önerilmektedir. Özellikle semptomatik, yaşam kalitesi bozulmuş ve sık alevlenen KOAH'lılarda sıklıkla küçük havayolu hastalığı eşlik ettiği gösterilmiştir. SPIROMICS kohortunda, fonksiyonel küçük havayolu hastalığı bulunan olgularda alevlenme sıklığının, bulunmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. COPDGen kohortunda, yıllık FEV1 kaybı ile en güçlü ilişki gösteren faktörün küçük havayolu hastalığı olduğu gösterilmiştir (10). Astımlılar üzerinde yapılmış ATLANTIS çalışmasında, astım kontrol testi daha düşük olan olgularda, daha yüksek IOS parametreleri (R5, AX, R5-R20) saptanmıştır. Aynı çalışmada yıllık astım atak sıklığının, RV/TLC ve R5-R20 parametreleriyle korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (11). Ülkemizden yapılmış güncel bir çalışmada, impuls oksimetri yöntemiyle astım olgularının %77, KOAH olgularının %94.3'ünde küçük havayolu hastalığı tespit edilmiştir. Sigara öyküsü olup KOAH'a

yakalanmamış olguların %50'sinde küçük havayolu hastalığı saptanmıştır. KOAH olgularında ilk evrelerden itibaren fonksiyonel küçük havayolu hastalığı saptanmış, GOLD evre 4 ve D grubu hastalarda fonksiyonel etkilenmenin daha belirgin olduğu gösterilmiştir. MMRC>2 semptomatik olgularda, yüksek CAT skorunda, sık alevlenen fenotip varlığında, R5-R20 farkının yüksek olduğu saptanmıştır (küçük havayolu disfonksiyonu belirgin). Astımlı olgularda astım kontrol testi ve yaşam kalitesi skoru ile R5-R20 parametresinin negatif korelasyon gösterdiği, alevlenme sıklığı fazla grupta R5-R20 farkının yüksek olduğu saptanmıştır (12). Aerosol yapıda maddelerin akciğer depolanmasını etkileyen faktörler; partikül büyüklüğü, aerosol hızı, ince partikül oranı, partikül dansitesi, lipofilitesi, aerosol bulut hızı ve süresi, hasta ile ilgili faktörlerden inspirasyon akım hızı ve volümüdür. Aerosol partikül büyüklüğü, toplam ve bölgesel ilaç dağılımını etkileyen en önemli faktörlerdendir. Klinik pratikte kullanılan inhalerlerin büyük çoğunluğu, çapı 2-6 mikron olan partikülleri içermektedir (pMDI ve DPI). Bu inhalerlerin çoğunun oluşturduğu partikül büyüklüğü küçük havayollarına etkin şekilde ulaşmaz. Partikül çapı küçüldükçe orofaringeal depolanma daha az, periferik havayolları depozisyonu daha iyi olmaktadır. Oysa küçük havayollarına ulaşabilen moleküller çapı 2 mikronun altındaki maddelerdir (13). Bu partiküllerin hem küçük havayollarında hem total olarak akciğerin bütününe dağılımı daha iyidir. Küçük partiküllerin bir diğer özelliği de hastanın inhalasyon akımından daha az etkilenmesi olup özellikle KOAH ve astım hastalarının tedavisinde önemli bir avantaj oluşturmaktadır (HFA-pMDI, Slow-flow cihazlar, nexthaler). KOAH'ta düşük dozda küçük partikül İKS'lerin alevlenme oranlarına etkinliği, yüksek dozlarda büyük partiküllü İKS'lerin etkinliğine benzerdir. Küçük partiküllü İKS'ler ile 2 yıllık takipte tedavi stabilitesi, büyük partiküllü İKS'den daha iyi bulunmuştur. Astımda da ekstra ince partiküllü tedaviler ile daha düşük İKS dozlarında daha iyi astım kontrolü ve daha düşük alevlenme oranları sağlandığı gösterilmiştir. Astım ve KOAH'larda küçük havayolları tutulumuna yönelik Global Astım Birliği (GAA), Dünya Allerji Organizasyonunun (WAO) görüş bildirgesinde-bu bildirgeye Allerjik Rinit ve Astım Üzerindeki etkisi (ARIA) ve Global Allerji ve Avrupa Astım Ağı (GALEN) de destek sağlamıştır- suboptimal hastalık kontrolü olan hastalarda mutlaka küçük havayolu hastalığının değerlendirilerek uygun bireysel tedavi yaklaşımının uygulanması gerekliliği bildirilmiştir (14). GOLD 2019 bölüm 3'te ilk kez KOAH'ta küçük havayollarına ulaşabilecek (< 2 mikron) partiküllerin tedavide kullanımının önemine değinilmiştir (15).

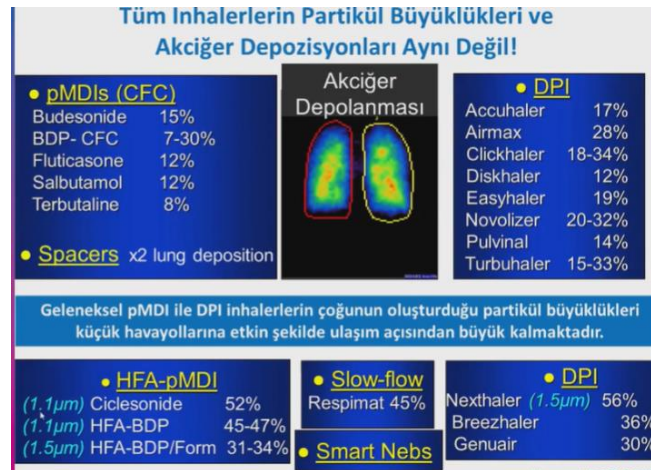
Oturumun verdiği mesajlar:

- Gerek astım, gerekse KOAH'ta küçük havayolu hastalığı varlığı olumsuz klinik sonuçlar ile ilişkilidir.
- Küçük havayolu hastalıkları KOAH ve astımın erken dönemlerinde spirometrik ve radyolojik yöntemlerle tespit edilebilir.
- Küçük havayollarının erken dönemde tedavisi, astım ve KOAH gelişimini önlemenin yanı sıra, hastalık gelişmiş olan kişilerde yaşam kalitesi, alevlenme sıklığı, FEV1 kaybı parametreleri üzerinde de olumlu etki sağlar.
- Tedavi, sağlığın tüm bileşenlerini içermeli, çok yönlü olmalıdır.

- İlaç tedavisinde kullanılan aerosol yapıda maddelerden küçük hava yollarına ulaşabilen ve akciğer depozisyonu en iyi olanlar, ekstra-ince (1.5 mikron) ve küçük partikül (<2 mikron) yapıda, yavaş aerosol hızına sahip moleküllerdir. Bu moleküllerin tedavideki kullanımı GOLD 2019 kılavuzunda yer almıştır.



Şekil 1: Tek soluk nitrojen washout testi



Şekil 2: İnhaler partiküllerin büyüklükleri ve akciğer depozisyonları

Kaynaklar:

1. Hogg JC *physiol Rev* 2017; 97: 529-552
2. Timmins SC, Diba C, Farrow CE et al. The relationship between airflow obstruction, emphysema extent, and small airways function in COPD. *Chest*. 2012 Aug;142(2):312-319. doi: 10.1378/chest.11-2169. PMID: 22345381.
3. Garcia G, Perez T, Verbanck S (2012) (Functional measurements of the peripheral airways in COPD). *Rev Mal Respir* 29: 319–327. doi: 10.1016/j.rmr.2011.09.042
4. Stockley JA, Cooper BG, Stockley RA, Sapey E. Small airways disease: time for a revisit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:2343-2353. Published 2017 Aug 7. doi:10.2147/COPD.S138540
5. Fuchs, Susanne I., et al. "Lung clearance index for monitoring early lung disease in alpha-1-antitrypsin deficiency." *Respiratory Medicine* 116 (2016): 93-99.
6. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900753 (<https://doi.org/10.1183/13993003.00753-2019>).
7. Higham A, Quinn AM, Cançado JED, Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res*. 2019 Mar 4;20(1):49. doi: 10.1186/s12931-019-1017-y. PMID: 30832670; PMCID: PMC6399904.
8. Pirozzi, C.S., Gu, T., Quibrera, P.M. *et al*. Heterogeneous burden of lung disease in smokers with borderline airflow obstruction. *Respir Res* **19**, 223 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0911-z>
9. Vestbo J, Lange P. Natural history of COPD: Focusing on change in FEV1. *Respirology*. 2016 Jan;21(1):34-43. doi: 10.1111/resp.12589. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26176980.
10. Bhatt, Surya P., et al. "Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease." *American journal of respiratory and critical care medicine* 194.2 (2016): 178-184
11. Postma DS, Brightling C, Baldi S et al; ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019 May;7(5):402-416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9. Epub 2019 Mar 12. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2019 Sep;7(9):e28. PMID: 30876830.
12. Polat, D. Kronik havayolu hastalıklarında küçük havayolu disfonksiyonu sıklığı ve hastalık kontrolü ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, Mersin Üniversitesi, 2020.
13. Usmani, Omar S., Martyn F. Biddiscombe, and Peter J. Barnes. "Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of β_2 -agonist particle size." *American journal of respiratory and critical care medicine* 172.12 (2005): 1497-1504.
14. Braido, F., Scichilone, N., Lavorini, F. et al. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN). *asthma res and pract* **2**, 12 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40733-016-0027-5>

15. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf

**TÜRK TORAKS DERNEĞİ**

23. Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



17 Ekim 2020, Cumartesi | SALON 1 | 10.15 – 11.15
Tanısal ve Girişimsel Yöntemler Çalışma Grubu ve KOAH Çalışma Grubu
Küçük Hava Yollarına Güncel Yaklaşım (PANEL)
Oturum Başkanları: Ayşe Yılmaz, Bilge Yılmaz Kara
• Küçük hava yolu hastalıklarının tanısı
Sevgi Saryal
• Küçük hava yolları ne zaman etkilenmeye başladı?
Esra Uzaslan
• Küçük hava yolu hastalıklarında tedavi
Sibel Atış Nacı

Oturum Adı: Bilimsel Verilerle Türkiye’de COVID-19 Anatomisi: Turcovid 19 (KONFERANS)

Özetleyen: Arş. Gör. Merve YILDIRIM

Kurum: İstanbul Üniversitesi, Moleküler Biyoloji AD.

E-mail: merve.yildirim@istanbul.edu.tr

Özet:

Dünya çapında bu tarihe kadar COVID-19’un sebep olduğu yaklaşık 40 milyon vaka, 1 milyon civarında ölüm, Türkiye’de ise WHO’ya bildirilen 340.450 vaka ve 9.014 ölüm bulunmaktadır. Türkiye’de COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu review ve letter olarak yayınlanmıştır. Yenidoğan grubu tarafından 37 vaka üzerinde yapılan çalışma dışında çok merkezli olarak yapılan çalışma bulunmamaktadır. Turcovid 19 çalışması ise 26 merkez ve 67 araştırmacı tarafından yapılmış olup çalışmada 1500 vaka değerlendirilmiştir ve bu çalışmanın iki temel amacı bulunmaktadır. İlk amacı; Türkiye’de COVID-19 kesin tanısı ve yüksek klinik olasılığı tanısıyla takipli hastaların epidemiyolojik özelliklerini tanımlamaktır. İkinci amaç ise; COVID-19 kesin tanısı ve yüksek olasılık tanısıyla izlenen hastalarda morbidite ve/veya mortaliteye etki eden faktörleri belirlemektir.

Belirlenen bu amaçlarla ilgili toplanan veriler iki gruba ayrılmıştır. İlk grup, moleküler biyolojik testler kullanılarak tanımlanan kesin olgulardır. Bu olgulara qRT-PCR pozitif ve serolojik testi pozitif hasta grupları dahil edilmiştir. İkinci grup ise yüksek olasılıklı olgulardır. Tüm bu olgular demografik özellikler, hastaneye başvuru yerleri (acil servis, poliklinik veya yoğun bakım gibi), hastalığın spektrumu (pnömoni, ağır pnömoni, ARDS vb.), mortalite, mortaliteyi etkileyen faktörler, hastaların taburcu olup olmadıklarına göre değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre; 1500 vakanın 1046’sı moleküler biyolojik testlerle %69,7 kesin tanı, 454’ü de klinik radyolojik tanıları pozitif, PCR sonucu negatif olan hastalardır. Hastaların 67’si yani %4,5’i kaybedilmiştir. Olgular cinsiyet ve yaş parametrelerinin göre değerlendirildiğinde; %57’si erkek, %43’ü kadındır, erkek olmak ölüm oranını %1,96 kat arttırmaktayken, 65 yaş üstünde olmanın ise ölüm oranını %6,71 kat arttırdığı bulunmuştur. Tüm olguların %76’sı pnömoni, %14’ü ağır pnömoni, %2,5’i ARDS ve %1,2’si çoklu-organ yetmezliği, %2,2’si sepsis, %1,4’ü MAS, %0,6’sı ise septik şoktur. Bunların hepsi ölüm oranlarıyla değerlendirildiğinde; Pnömoninin ölüm oranını 4 kat, ağır pnömoninin ve ARDS’nin 16 kat, çoklu-organ yetmezliğinin 94 kat, septik şokun ise 83 kat arttırdığı görülmüştür. Semptomlar açısından değerlendirildiğinde, en önemlisi nefes darlığı 6,5 kat ölüm riskini arttırmaktayken aynı şekilde hastada görülen bilinç bulanıklığı da 12,7 kat ölüm riskini arttırmaktadır. Kaybedilen hastalardaki ortalama ateş yüksekliği 37,2 iken yaşayan hastalardaki 36,8’dir. Ateşteki her 1 derecelik artış ölüm riskini 1,5 kat arttırmaktadır. Komorbiditelere bakıldığında; ölüm riskini hipertansiyon 3, ateroskleroz 4, KOAH 5 ve interstisiyel hastalıklar 4,99 kat arttırmaktadır. Laboratuvar verilerine göre mortalite prognozunu etkileyen faktörlere bakıldığında LDH, albümin, nötrofil, lenfosit, CRP ve ferritin gibi değerlerin artış gösterdiği, takipte ise önemli derecede artan prokalsitonin miktarının

önemli olduğu görülmektedir. Sürekli kullanılan ilaçlardan kardiyak ilaçlar ve insülin (diyabet ko-morbidite olarak etki etmezken, insülin kullanımı ölümü 9 kat arttırmıştır) mortal grupta daha fazla kullanılmıştır. Sonuçlara bakılarak, hidroksiklorokin ve azitromisinin ise mortaliteyle ilişkili olmadığı söylenebilmektedir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Turcovid 19 çalışması, Türkiye’de şimdiye kadar yapılan çok merkezli çalışmalar arasında 26 merkez ve 67 araştırmacıyla 1500 verinin değerlendirilmesi ve sonuçları açısından oldukça önemli bir çalışmadır.
- Kullanılan verilerde radyolojik bulgular oldukça büyük bir öneme sahiptir. Çünkü çalışmaya dahil edilen 1500 hastanın 1364’ünde akciğer grafisi çekilirken (%90,9 orana tekabül ediyor), 1495 hastada BT çekilmiştir. Türkiye’de şu anda çok fazla radyolojik veri bulunmaktadır. Türkiye’deki radyolojik bulgulara bakarak bronşektazi oranları, amfizem oranları gibi önemli veriler çıkartılabilir.
- Olgulardaki değişkenler göz önüne alındığında yaş, cinsiyet gibi parametreler, ko-morbiditeler, hastalığın başlangıç ve ilerleme aşamalarının takibi esnasındaki biyokimyasal parametreler ve kullanılan ilaçlar ile ilgili bir istatistiki veri havuzu oluşturulmuştur. Bu verilere dayanarak hastalığın seyri ve hastalığın gidişatını değiştirme amacıyla uygulanacak adımlar belirlenebilir.

(Oturum künyesi web sitesinde yer almadığı için eklenememiştir)

Oturum Adı: Pandemide Göğüs Cerrahi Deneyimleri (YUVARLAK MASA)

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Selçuk GÜRZ

Kurum: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD.

E-mail: selcuk_gurz@hotmail.com

Özet:

Pandemide Göğüs cerrahisi deneyimleri konulu yuvarlak masa oturumu Diyarbakır deneyimi ile başladı. Değerli konuşmacı Prof. Dr. Refik Ülkü tarafından COVID-19 pandemisine yol açan virüsle ve dünyada etkileri ile ilgili verilen kısa bilgiler sonrasında Diyarbakır Eğitim Araştırma ve Kalp Hastalıkları Hastanesi'nin Pandemi Hastanesi'ne dönüştürüldüğünde uygulamaya konulan değişiklikler paylaşıldı. Dünya genelinde literatür desteğiyle uygulamaya konulan cerrahi uygulanacak hastalıkların “Elektif”, “Yarı Acil” ve “Acil” cerrahi olarak sınıflandığını belirten konuşmacımız tüm elektif cerrahilerin ertelendiğini yarı acil cerrahilerin PCR testleri yapılarak ameliyatlara alındığını ancak acil cerrahilerde bu koşulun gerçekleştirilemediği belirtildi. Bulaşa yol açan aerosol salınımının en fazla olduğu pnömotoraks tedavisi için tüp torakostomi işlemini, alt solunum yolu acil cerrahi girişimlerini uygulayan göğüs cerrahilerinin en çok risk altında olan sağlık çalışanlarının başında geldiğini savunan konuşmacı, acil koşullarda işlem yapılacak hastaların enfekte kabul edildiği, kişisel koruyucu önlemler alınarak negatif basınçlı ortamlarda girişimsel işlem uygulandığı bilgisi paylaşıldı. İtalya deneyimi olan literatür bilgileri eşliğinde COVID-19'lu hastaların ameliyat olacağı ayrı operasyon odalarının düzenlenmesi gerektiği, personel sayısının azaltılarak mesai saatlerinin düzenlenmesi gerektiği, sağlık kurumunda eğitim faaliyetlerinin durdurulması, kurum içerisinde COVID-19'lu hastalar için özel bölümlerin oluşturulması gerektiği ile ilgili bilgiler paylaşıldı.(1) Pandemi sürecinde, kaynakların kullanım planlaması, sağlık çalışanları arası etkileşimin azaltılacağı çalışma düzeni planlaması, klinik-ameliyathane-ayaktan tedavi hizmetleri için netleştirilmiş iletişim ağları ve alternatifli bir sağlık çalışanı çalışma programlarının oluşturulmasının önemine vurgu yapıldı.

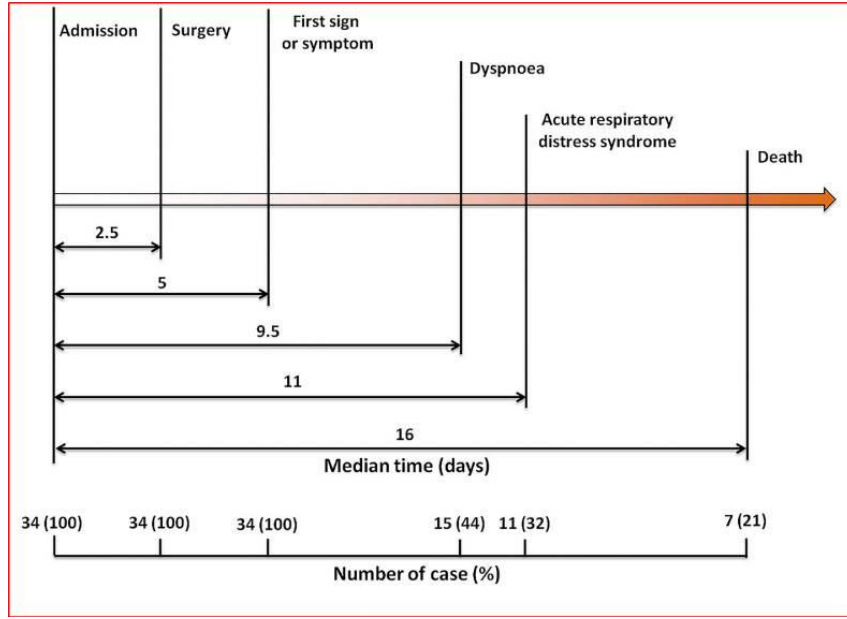
Yaşam tarzımızı ve cerrahi yaklaşımlarımızı değiştiren COVID-19 Pandemisi ile ilgili İzmir deneyimlerini değerli konuşmacı Doç. Dr. Ozan Usluer' den dinledik. Pandeminin başlangıcı ve ilerlemesi hakkında verdiği bilgilerden sonra çalıştığı kurum olan İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi'nde ilk kez 14 Mart 2020 tarihinde COVID-19 hastası tespit edildiği belirtildi. WHO ve Sağlık Bakanlığı'nın resmi internet sitelerinde COVID-19'la ilgili uygulanması gereken protokollerin takip edildiğini, cerrahi tedavi süreçlerini bu protokoller çerçevesinde belirledikleri paylaşıldı(2). Salgının ülkemizdeki başlangıcında, hastalardaki morbidite ve mortalite oranlarını artıracak COVID-19'un, kontrolü sağlanana kadar akciğer kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi ve cerrahi uygulamalarının ertelenmesi gerektiği önerilerine uyulduğunu, cerrahi riskinin değerlendirilerek uygulanacak majör cerrahi ve immobil hastalık varlığında antikoagulan kullanıldığını, fleksibl bronkoskopi ve endobronşiyal ultrasonografi uygulamalarının durdurulduğunu, neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulamalarının yapılmadığını, akciğer kanserli olgularda downstage nedeniyle kemoterapiye yönlendirme yapıldığı belirtildi. İlerleyen süreçlerde operasyon kararı verilen hastalarda kişisel koruyucu ekipmanlar

kullanılarak cerrahi işlemlerin uygulandığını, şüpheli olgularda negatif basınçlı operasyon odalarının kullanımına önem verildiği bilgisi paylaşıldı. Cerrahiye alınacak hastalarda en fazla 48 saat içerisinde uygulanmış PCR sonucu ve HRCT değerlendirmesine göre COVID-19 araştırılıyor, klinik bulgular yakından gözlemlenerek cerrahiye alındığına değinildi. Konuşmacımız tarafından, çalıştığı kuruma başvuran COVID-19 tanısı almış, tedavi olan ve kaybedilen hasta sayılarını paylaşarak, cerrahi uygulanan hasta sayısında bir önceki yıl ile karşılaştırıldığında özellikle Nisan ve Mayıs aylarında ciddi derecede düşüş olduğu bildirildi. Pandemi döneminde tüm ameliyatların farklı bir bakış açısıyla değerlendirilmesi gerektiği, kararların hastanelerin bulundukları konum ve ülke şartlarına göre verilmesi gerektiği, ulusal ve uluslararası kılavuzların yakından takip edilmesi ve kaynakların uygun şekilde kullanılması yönünde öneriler paylaşıldı.

Salgının en şiddetli yaşandığı büyükşehirlerimizden olan Ankara deneyimi, değerli konuşmacı Op. Dr. Merve Şengül İnan tarafından paylaşıldı. COVID-19 pandemisi hakkında genel endişeler ve klinikte karşılaşılan sorunlara değinildi. Özellikle hem hasta hem de sağlık personeli açısından torasik cerrahide uygulanabilecek güvenli cerrahi prosedürleri paylaşarak, COVID-19 hastalığının cerrahi uygulanan hastalarda daha yüksek mortalite ile seyretmesinin önemine vurgu yapıldı. Cerrahi uygulanacak hastalardaki tehlikeli dönemin, özellikle virüsün vücuda alındığı ve latent kaldığı dönem olduğuna değinildi. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde pandemi döneminde uygulanan vakalardan örnekler verildi. Poliklinik başvuruları ve ameliyat sayılarında 1 Mart-1 Eylül tarihleri arasında bir önceki yıla oranla %50 seviyelerinde azalma olduğu belirtildi. Torasik onkolojide cerrahi tedavi prosedürlerinin uygulanmasında nozokomiyal enfeksiyon riskleri, kaynakların etkin kullanımı, hızla değişen koşullara hızlı reorganizasyon yapılması, multidisipliner risk paylaşımı ve tedavi yaklaşımlarının daha fazla tercih edilmesinin önemine vurgu yapıldı. Cerrahi endikasyonların sınırlandırılması konusunda Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmaya atıfta bulunularak özellikle <30mm buzlu cam dansitesi (Ground Glass Opacities) benzeri ve yavaş büyüyen lezyonların cerrahisinin ertelenmesi önerildi(3). Ayrıca Evre IIIA-N2 akciğer kanseri hastalarında kemoterapi ve immünoterapi tercih edilmesi gerektiği önerisinde bulunuldu.

Son olarak ülkemizdeki tüm vakaların %60'ının görüldüğü, İstanbul deneyimi, değerli konuşmacı Prof. Dr. Volkan Baysungur tarafından paylaşıldı. İlk olarak, pandemi koşullarının başlangıcından, ülkemizde görüldüğü zamana kadar olan döneme değinildi. İlk vakaların görüldüğü dönemde Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan genelgeler doğrultusunda İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Hastanesi'nde yapılan uygulamalara değinildi. Genel ve özellikli hastanelerde yapılan uygulamaların farklılığına dikkat çekildi. Kanser cerrahisinin, her iki hastane grubu için, elektif vaka tanımlamasına alınmadığı vurgusu yapıldı. Kurumlarında belirlenen cerrahi algoritmada, özellikle kliniklere refakatçi kabul edilmemesine dikkat edildiğine değinildi. Ülkemizde salgının başladığı 11 Mart tarihi ile 1 Haziran tarihleri arasında en sık tedavi edilen hastalığın pnömotoraks olduğu belirtildi. Bu süreçte, yoğun bakımlarda mekanik ventilatör kullanımı nedeniyle yarı acil kabul edilen onkolojik cerrahilerinde yapılamadığı belirtildi. İstanbul koşullarında kurumda çalışan sağlık personelinin, COVID-19 hastaların takip ve bakım süreçlerinde kullanılıyor olması, cerrahi ekiplerin kendi alanlarında kullanımını kısıtladığı belirtildi. Çin'de yapılan çok merkezli

çalışmada morbidite oranının %44,1 ve mortalite oranlarının %20,5 olduğuna değinildi(4). Bu çalışmada, hastaneye yatışla ölüm arasında geçen ortalama sürenin 16 gün olduğu bilgisi paylaşıldı.(Resim 1) 1 Haziran 2020 tarihinden itibaren elektif ameliyatlara başlarken hastalardan 2 PCR, hasta yakınından 1 PCR testi yapılırken, negatif sonuçlu hastada preoperatif Toraks BT ile COVID-19 taraması yapıldığı belirtildi. Son olarak, cerrahi planlanan hastadan alınacak PCR sonucu negatifse izole edilmesi, ikinci PCR örneği de negatifse cerrahiye alınması, acil cerrahi yapılacak hastalarda işlem sonrası PCR alınması, sağlık çalışanlarının güvenliği açısından her hastanın COVID-19 kabul edilerek kişisel koruyucu önlemlerin alınması, yayınlanan güncel algoritmaların takip edilerek uygulamalarda revizyon yapılması ve klinik tecrübelerin diğer merkezlerle paylaşılmasının önemine vurgu yapıldı.



Resim 1: Hastaneye yattıktan sonra COVID-19 enfeksiyonu olan operatif hastaların mortalite süreleri(4)

Oturumun verdiği mesajlar:

- Pandemi döneminde özellikle torasik patolojiyle uğraşan göğüs cerrahları COVID-19 hastalığı yönünden yüksek risk altındadır.
- Yüksek risk nedeniyle elektif ve yarı acil tüm hastalar COVID-19 hastalığı açısından taramaları yapılmalıdır. (Preoperatif 48 saat içinde; PCR testi ve Toraks BT)
- Tüm preoperatif değerlendirme çalışmaları COVID-19 olmadığını gösterse de, cerrahi sırasında hastalar COVID-19 gibi kişisel koruyucu önlemler alınmalıdır.
- Acil cerrahi müdahale gerektiğinde, işlemler negatif basınçlı odalarda kişisel koruyucu önlemler alınarak yapılmalıdır.
- Pandemi etkilerinin devam edeceği dikkate alınarak, sağlık çalışanlarının çalışma programları, yataklı ve ayakta tedavi klinikleri buna göre düzenlenmelidir.

- Akciğer kanseri nedeniyle cerrahi uygulanacak hastalar için güncel uluslararası rehberler yakından takip edilmeli, COVID-19 hastalığının cerrahi hastalarda morbidite ve mortalite oranlarını artırdığı göz önüne alınarak, mümkün olan hastalarda cerrahi ertelenmeli, neoadjuvan kemoterapi downstage için multidisipliner yaklaşımla tercih edilmelidir.

Kaynaklar:

1. Vanni C, Maurizi G, Rocco M, Rendina EA. A Dedicated Path to Emergent Thoracic Surgery in COVID-19 Patients: An Italian Institution Protocol. AnnThoracSurg 2020;110:e333-4
2. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infections: a nation wide analysis in China. Lancet Oncol. 2020;21:335-337.
3. Chen KN, Gao S, Liu L, He J, Jiang GN, He J. Thoracic surgeons' insights: Improving thoracic surgery outcomes during the Coronavirus Disease 2019 pandemic. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Aug;160(2):597-600. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.04.038. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32507690; PMCID: PMC7271864.
4. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. EClinicalMedicine 21 (2020) 100331 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331>



17 Ekim 2020, Cumartesi | SALON 3 | 10.15 – 11.15

Göğüs Cerrahisi Çalışma Grubu

Pandemide Göğüs Cerrahi Deneyimleri (YUVARLAK MASA)

Oturum Başkanları: Selim Şakir Erkmen Gülhan, Tamer Altınok

• Diyarbakır Deneyimi

Refik Ülkü

• İzmir Deneyimi

Ozan Usluer

• Ankara Deneyimi

Merve Şengül İnan

• İstanbul Deneyimi

Volkan Baysungur



Oturum Adı: Kronik Solunum Yetmezliği: Yoğun Bakımdan Eve Taburculuk ve Uzun Dönem Takip (PANEL)

Özetleyen: Uz. Dr. Berrin ER

Kurum: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım

E-mail: berrinerkus@gmail.com

Özet:

Kronik solunum yetmezliğinde uzun dönem mekanik ventilasyon uygulaması; evde veya hastane dışı bakım evlerinde trakeotomi kanülü ile veya maskeyle ventilasyonun üç aydan daha uzun süreli uygulanması olarak tanımlanır. En sık endikasyonlar; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite hipoventilasyon sendromu, nöromusküler hastalıklar, toraks deformiteleri, serebral respiratuar disfonksiyon yapan durumlardır. Obstrüktif patolojilerde noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV); nokturnal desaturasyonun önlenmesi, gündüz hipoksemi kontrolü, akciğerde hiperinflasyonun azalmasına bağlı solunum iş yükünde azalma, akciğer ve toraks kompliyansında artma, hiperkapnide düzelme, solunum merkezinin PaCO₂ duyarlılığında artma, pulmoner hipertansiyon ve polisitemi kontrolü sağlar. Restriktif akciğer hastalıklarında, göğüs duvarı/akciğer kompliyansı, vital kapasite/tidal volüm, solunum sayısı, solunum kas yorgunluğu, kronik mikroatelektaziler, solunum merkezinin hiperkapni yanıtı üzerine olumlu etkiler yapar. Nöromusküler hastalıklarda ise; solunum kaslarını dinlendirir, semptomatik/nokturnal hipoventilasyon kontrolü sağlar, semptom palyasyonu ve yaşam sonu bakımı sağlar. BIPAP-S, -ST, AVAPS, high intensity NIV modları bulunmaktadır. Reçete ederken gereken koşullar SUT'ta ayrıntılı yer almaktadır. Farklı patolojilerde uygulanması önerilen NIV ayarları Şekil 1'de gösterilmiştir. High intensity NIV uygulamasında daha yüksek basınçlara ve solunum sayısına çıkarak özellikle gece uykuda artan solunum iş yükünü azaltmak mümkündür. Bunun için de öncelikle düşük basınçla başlayıp takibinde high intensity NIV'e geçilmesi önerilmektedir. Kronik solunum yetmezliği olan hastaların bir kısmında ventilatör bağımlılığı olarak adlandırılan günde en az 14-16 saat invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gereksinimi olur. Trakeostomi, uzun dönem MV'da yapay hava yolunu sağlamak için kullanılır ve perkütan dilatasyonel veya cerrahi olarak açılabilir. Zamanlamasına, hastanın yapay havayoluna ne süreyle ihtiyacı olduğuna, endotrakeal tüpe karşı tolerans durumuna, beslenme, kardiyovasküler sistem ve enfeksiyon durumuna, hastanın cerrahi girişimi tolere edip edemeyeceğine göre karar verilir. Travma, serebrovasküler olay, nöromusküler hastalıklarda daha erken açılması gerekebilir. Akut solunum yetmezliği nedeniyle IMV uygulanan hastalarda dört haftadan uzun süre yeterli tedaviye rağmen en az 3 kez başarısız ayırma girişimi olan hastalarda uzun dönem IMV uygulaması gündeme gelir. Uzun dönem IMV endikasyonları; havayolu sekresyonunu kontrol edememe, ciddi yutma bozukluğu, NIV intoleransı ya da yanıtısızlığı, günde 16 saatten uzun NIV gereksinimi, yüksek spinal kord lezyonu, son dönem nöromusküler hastalık, hasta ya da bakıcı tercihidir. Kontrendikasyonlar; instabil hasta (Fio₂>%40, PEEP >10 cmH₂O, invaziv monitorizasyon gereksinimi), trakeostominin ev tedavisi için yeterli olgunluğa erişmemesi, hastanın evde MV'yi kabul etmemesi, ev ortamının tedaviye uygun olmaması, hasta ve yakınlarının eğitiminin yeterli olmamasıdır. Uzun dönem IMV hedefleri; yaşam süresini ve

kalitesini arttırmak, morbiditeyi azaltmak, fiziksel ve psikolojik fonksiyonları düzeltmek, maliyet etkin bir bakım sağlamaktır. İdeal ev tipi ventilatörde olması gerekenler Şekil 2’de gösterilmiştir. Hasta ventilatörü tetikleyebiliyorsa spontan modlar, solunum çabası olmayan hastalarda ise kontrollü modlar tercih edilmelidir. Başlangıç için 6-8 ml/kg tidal volüm, 12-16/dk solunum sayısı ayarlanmalıdır. IMV reçete edilen hastada ayrıca ev tipi aspiratör cihazı, havayolu temizliğinde kullanmak üzere aspirasyon sondası gibi sarf malzemeler de reçete edilir. Taburcu edilen hastada medikal, solunumsal stabilitesi yanında hasta bakımını verecek kişinin eğitimi sağlanmalıdır. Hastalığın doğal seyri, acil durumda yapılması gerekenler ve prognoz hakkında bilgi verilmelidir. Taburculuk sonrası da hasta kontrole çağrılarak hasta ve kullanılan cihazlar gözden geçirilmelidir. Gerekli durumlarda trakeostomi kanül değişikliği yapılmalıdır. Standart kanüller 4 haftada bir iç kanüllü kanüller ise 3 ayda bir değiştirilebilir.

Yoğun bakımda izlenen hastalar akut dönem atlatıldıktan sonra aylarca ya da yıllarca devam edebilecek fiziksel, bilişsel ve zihinsel sağlık bozuklukları açısından risk altındadırlar, hastaların uzun dönem prognozunu ve aile üzerindeki etkilerini içeren bu döneme yoğun bakım sonrası sendromu (PICS) denir. Pulmoner rehabilitasyonun temel kapsamı eğitim, egzersiz, nutrisyonel rehberlik ve psikolojik destek konularıdır. Rehabilitasyon programına alınan kişi birçok yönden ayrıntılı değerlendirilmelidir. Rehabilitasyon ekibinde göğüs hastalıkları uzmanı, fizyoterapist, solunum fizyoterapisti, psikolog, hemşire, diyetisyen olmalıdır. Rehabilitasyon hastanede, evde/bakım evinde, ayaktan direkt gözetimli hastanede ya da tele-rehabilitasyon yöntemiyle uygulanabilir. Yoğun bakımda yatan hastalarda PICS’in önlenmesi için erken dönemde rehabilitasyon uygulanması önerilir. Yoğun bakımda uygulanan rehabilitasyon ayrıca weaning aşamasında da faydalı olabilir. Trakeostomize hastalarda başlanan erken rehabilitasyon programı dekanülasyonda oldukça etkilidir. Rehabilitasyon kliniği olmayan ünitelerde hasta ve yakınlarına öğretilebilecek pratik rehabilitasyon uygulamaları hastalara öğretilir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV) akciğerin obstrüktif, restriktif ve nöromusküler patolojilerinde uygulanabilir.
- NIV solunum iş yükünde azalma, akciğer ve toraks kompliyansında artış sağlama olmak üzere farklı etki mekanizmaları üzerinden etki etmektedir.
- Avrupa Solunum Derneği’nin kronik obstrüktif akciğer hastalığında uzun dönem NIV kullanımıyla ilgili kılavuzda klinik uygulamalarla ilgili öneriler yer almaktadır (1).
- Ventilatör bağımlılığı günde en az 14-16 saat IMV gereksinimi olmasıdır. Uzun dönem IMV endikasyonları; havayolu sekresyonunu kontrol edememe, ciddi yutma bozukluğu, NIV intoleransı ya da yanıtızlığı, günde 16 saatten uzun NIV gereksinimi, yüksek spinal kord lezyonu, son dönem nöromusküler hastalık, hasta ya da bakıcı tercihidir.
- Trakeostomi, uzun dönem mekanik ventilasyonda yapay hava yolunu sağlamak üzere perkütan dilatasyonel veya cerrahi olarak uygulanabilir.

- Trakeostomi zamanlamasına hastanın yapay havayoluna ne süreyle ihtiyacı olduğuna, endotrakeal tüpe karşı tolerans durumuna, beslenme, kardiyovasküler sistem ve enfeksiyon durumuna, hastanın cerrahi girişimi tolere edip edemeyeceğine göre karar verilir.
- Uzun dönem IMV hedefleri, yaşam süresini ve kalitesini arttırmak, morbiditeyi azaltmak, fiziksel ve psikolojik fonksiyonları düzeltmek, maliyet etkin bir bakım sağlamaktır.
- Hastanın taburculuk öncesi medikal ve solunumsal stabilite açısından değerlendirilmesi, hasta ve yakınının eğitiminin sağlanması ve taburculuk sonrası belli aralıklarla kontrole çağırılması önerilir.
- Hastalar yoğun bakımdan taburcu edildikten sonra da fiziksel, bilişsel ve zihinsel sağlık bozuklukları açısından risk altındadırlar ve bu süreç yoğun bakım sonrası sendromu olarak adlandırılır.
- Kronik solunum yetmezliği olan hastada pulmoner rehabilitasyon; eğitim, egzersiz, nutrisyonel rehberlik, psikolojik destek gibi temel konuları içerir.
- Rehabilitasyon programı göğüs hastalıkları uzmanı, fizyoterapist, solunum fizyoterapisti, psikolog, hemşire, diyetisyenden oluşan bir ekip tarafından hastanede olduğu gibi evde/bakım evinde, ayaktan direkt gözetimli hastanede ya da tele-rehabilitasyon yöntemiyle de uygulanabilir.
- Yoğun bakım hastalarında erken dönemde uygulanması yoğun bakım sendromunu önlemeye katkı sağlayabilir. Yoğun bakımda uygulanan rehabilitasyon ventilatörden ayrılmayı, trakeostomize hastalarda dekanülasyon süresini azaltmayı kolaylaştırabilir.

Obstruktif	Ayarlar	Restriktif
▪ IPAP:8-10 cmH₂O		▪ IPAP: 20-25 cmH₂O
Max 20-25 cmH ₂ O		▪ EPAP: 4-5 cmH₂O
▪ EPAP:3-5 cmH₂O		▪ Ti: 0.8-1.0 saniye
Max 10-15 cmH ₂ O		▪ Te: 2 saniye
<u>BiPAP ST</u>		<u>High Intensity NIV</u>
▪ SS: 12-16/dk		▪ IPAP: 30-35 cmH₂O
▪ Rise time:0.8-1		▪ SS: 20-25/dk

Şekil 1: Farklı akciğer patolojilerinde önerilen evde mekanik ventilasyon uygulaması ayarları

İdeal Ev Tipi Ventilatör

- 1- Basınç, volüm kontrollü ve spontan modu olmalı
- 2- Dış kaynaktan oksijen verme ayar sistemi [FiO2 ayar]
- 3- Hafif, sorunsuz, kullanımı kolay, devre değişimi basit
- 4- Alarm seçenekleri iyi olmalı
- 5- Eksternal ve internal bataryası (2-4 saat) ve nemlendiricisi olmalı
- 6- Ekshale tidal volümü gösterebilmeli
- 7- Servisi iyi olmalı
- 8- Çift/tek devreli ventilatör

Şekil 2: İdeal ev tipi ventilatörde olması gereken özellikler

Kaynaklar:

1. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. European Respiratory Journal 2019; 54: 1901003.

**TÜRK TORAKS DERNEĞİ**

23. Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



17 Ekim 2020, Cumartesi | SALON 1 | 14.45 – 15.30

Solunum Yetmezliği ve Yoğun Bakım Çalışma Grubu

Kronik Solunum Yetmezliği: Yoğun Bakımdan Eve Taburculuk ve Uzun Dönem Takip (PANEL)

Oturum Başkanları: Nalan Adıgüzel, Zafer Hasan Ali Sak

- Kronik solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyon
Özlem Ediboğlu
- Kronik solunum yetmezliğinde invaziv mekanik ventilasyon
Özlem Yazıcıoğlu Moçin
- Kronik solunum yetmezliğinde pulmoner rehabilitasyon
Lütfiye Kılıç

Oturum Adı: Erişkin Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Yaklaşımı (PANEL)

Özetleyen: Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU¹, Nagehan EMİRALİOĞLU², Tuğba RAMASLI GÜRSOY¹

Kurum: ¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD., ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD.

E-mail: tsismanlar@yahoo.com, drnagehan@yahoo.com, tugbaramasligursoy@gmail.com

Özet:

Kistik fibrozis patofizyolojisi

Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif kalıtılan, sıklığı beyaz ırkta 1/2500-1/3200 olan bir hastalıktır. Egzokrin salgı bezlerinde anormal sekresyonlara neden olup birçok sistemi etkileyebilir. Havayolu salgılarındaki anormallik mukus birikimine neden olur.

Defektif ya da eksik Kistik fibrozis konduktans transregulator (KFTR) proteininin neden olduğu anormallikler sonucunda havayollarında obstrüksiyon-enfeksiyon-inflamasyon kısır döngüsü oluşup bronşektazi gelişir. Günümüzde kullanılan tedaviler bu kısır döngüye yönelik bronşiektazinin kontrol edilmesi amacıyla uygulanmaktadır. Gelecekteki tedaviler ise KFTR proteinine yönelik olacaktır. KFTR bir ABC (ATP-binding cassette) proteindir, transepitelyal iyon akışını kontrol eder. Birçok bölgelerde bulunur. KFTR, cAMP ile aktive olan anyon kanalı özelliği gösterir. Epitelyal hücrelerin apikal membranlarında glukoprotein eksprese eder, glukoprotein olmazsa apikal kutup oluşmaz ve hücre çalışmaz. KFTR aynı zamanda ORCC, ENaC gibi diğer kanalları düzenler ve epitelyal fizyolojiyi düzenler. Normal akciğerde su, sodyum ve klor absorpsiyonu olur. Seröz ve muköz bezlerde de su ve klor emilimi olur. Kistik fibroziste su ve sodyum absorpsiyonu var ancak seröz bezlerin fonksiyonu bozulduğundan klor ve su absorpsiyonu olmaz; muköz bezler daha aşırı çalıştığı için mukosilyer klirens bozulur. Sağlıklı akciğerde bronşlarda bakteriler ve diğer yabancı maddeler mukosilyer klirensle dışarı atılır iken, KF’de mukosilyer klirensteki bozukluk nedeni ile mukus birikir, enfeksiyon ve inflamasyon oluşur. NFκ-β yolağı aktifleşir ve inflamasyon ortamı oluşur. IL-1 ve IL-8 sitokinleri nötrofilleri aktifleştirir ve bakteriler yok edilir. Nötrofiller etkili olmadığında ise sitotoksik enzimler ve proteazlar solunum yollarında yapısal hasara neden olur. Bunun çözümü KFTR aktivitesini artırmaktır. Akciğer hastalıklarının engellenmesi ve akciğer fonksiyonlarını arttırmak için KFTR aktivitesinin sadece %10’u gereklidir. Ancak bunu sağlamak kolay değildir. Mutasyonlar altı sınıfa ayrılır ve her sınıfta KFTR’nin farklı sentez aşamalarında bozukluk olur ve fonksiyonu farklı şekilde etkilenir. Bazı mutasyonlar, KFTR proteinin hücre yüzeyindeki fonksiyonunu azaltır (Sınıf 3, 4), bazı mutasyonlar da fonksiyonel KFTR miktarını azaltır (Sınıf 1,2,5,6). Yeni geliştirilen tedavilerde KFTR ya da KFTR sentez aşamaları hedef alınır. Tedavide KFTR patofizyolojisini bilmek önemlidir.

Çocuktan erişkine kistik fibrozis

Kistik fibroziste klinik bulgular hastanın yaşına, taşıdığı genetik mutasyona, tutulan organlara, KFTR protein aktivitesine ve komplikasyonların varlığına göre değişir. KF için çocuk göğüs hastalıkları uzmanlarının amaç ve vizyonları; tanıyı çok erken koymak, tıbbi tedavi ve izlemleri üstlenmek, yeni tedavileri araştırmak, KF'li bireylere ve yakınlarına hastalık, izlem ve tedavi konusunda medikal ve sosyal olarak eğitim ve danışmanlık vermek, psikososyal sorunlarla baş edebilmelerini sağlamak, KF'e bakım veren diğer sağlık çalışanları ile bilgileri paylaşarak deneyimli ekip oluşturmak, okul, çevre hayatındaki zorlukları aşmasına yardım etmek, erişkin hastane geçiş sürecini kolaylaştırmaktır. Erken tanı koyabilmek için yenidoğan taramaları yapılmaktadır. İlk defa 1979 yılında immünoreaktif tripsinojen (IRT) ölçümü ile yenidoğan taraması başlamıştır. Ülkemizde Ocak 2015'den beri IRT/IRT yöntemi ile yenidoğan taraması yapılmaktadır. İki IRT değeri eşik değerin üzerindeyse terde klor konsantrasyonu ölçümü ya da mutasyon analizi ile tanı doğrulanır.

Yenidoğan döneminde anne baba akrabalığı, kardeş ölüm öyküsü, mekonyum ileusu, peritonit ve obstrüktif sarılık tanı için ipucu oluşturur. Erken bebeklik ve süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği, bol yağlı, kötü kokulu gayta, sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu, taş bebek yüzü görünümü, cilt bulguları, anemi, ödem, psödobartter sendromu, rektal prolapsus ve öpülünce tuz tadı gelmesi bulgular arasındadır. Psödobartter sendromu hipokloremi, hiponatremi, hipopotasemi ve metabolik alkaloz ile giden, renin ve aldosteron seviyelerinin arttığı ancak böbrek fonksiyonlarının normal olduğu tablodur. Ülkemiz gibi sıcak iklim koşullarında KF'li hastalarda sık rastlanmaktadır. Yaş büyüyüp erişkin döneme geçerken nazal polipozis, kronik sinüzit, parmaklarda çomaklaşma, gecikmiş puberte, hemoptizi, biliyer siroz, distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS), diabetes mellitus ve infertilite görülebilir.

Kistik fibrozis tanısında ter testi altın standart testtir. Mikrobiyolojik testler tanıya yardımcı olur. Genetik çalışmalar yapılabilir. Nazal potansiyel fark ölçümü ülkemizde yapılamamaktadır. Pankreatik yetmezliği göstermek için fekal elastaz değerlendirilir. Erişkin hastalarda ürogenital sistem incelemesi yapılır. Terde klor ölçümünde iki yöntem var. 'Gibson Cooke' yönteminde kantitatif ölçüm yapılır ve sınır değer 60 mmol/L'dir. Kalitatif yöntem olarak 'Macroduct coil' yöntemi ile iletkenlik ölçülür ve sınır değer 90 mmol/L. Tanıda kantitatif yöntemle terde klor konsantrasyonu ölçümü tercih edilir.

Solunum fonksiyon testleri izlemde kullanılır, erişkine kadar solunum fonksiyonlarını iyi korumak amacımızdır. Yenidoğan dönemi ve süt çocukluğunda görüntüleme ile pnömoniler ve yer değiştiren atelektaziler görülebilir. Yaş ilerledikçe bronşektazi (özellikle üst loblarda yerleşen) ve amfizematöz değişiklikler tanıda yardımcıdır. Çocukluktan erişkine geçtikçe radyolojik bulguların erken dönem belirteçleri olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (1). Erken dönemden itibaren vücut kitle indeksinin (VKİ) iyi korunması gerektiği bilinmektedir. VKİ iyi olan hastaların solunum fonksiyon testlerinin iyi seyrettiği bilinmektedir.

Son yıllarda nötrofillerin progresyonda önemli rol aldığı ve erişkine geçtikçe akciğer fonksiyonlarının azaldığı bilinmektedir. Çocukluk döneminde Staphylococcus aureus ön

planda iken erişkinde *Pseudomonas aeruginosa* sıklığı artar. Komplikasyonlar çocuklukta sık değilken erişkine geçtikçe gastroözefagial reflü, astım, sinüs hastalıkları, KF ilişkili diyabet, işitme kaybı, osteopeni, ABPA, böbrek hastalıkları gibi komplikasyonlar görülür. Hastaların erişkine klinik olarak iyi durumda geçişi çocuk göğüs uzmanları açısından önemlidir. Geçişte kademeli olarak hem aile hem de hastanın 12 yaşından itibaren hazırlanması ve hazırlık aşaması sonrası transfer edilmesi önerilir. Tüm Avrupa’da erişkin hasta sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde hala çocuk hasta sıklığı daha fazla olmakla birlikte giderek erişkin hasta sayısı artmaktadır. Ulusal kayıt sistemi verilerimize göre özellikle beş yaş altı ve 10-14 yaş arasında hasta yoğunluğumuz bulunmaktadır. Avrupa’da 16 ülkede yapılan bir çalışmada 2025 yılında KF’li hastaların %50 artacağı ve bu hastaların %75’inin erişkin hastalardan oluşacağı öngörülmektedir (2).

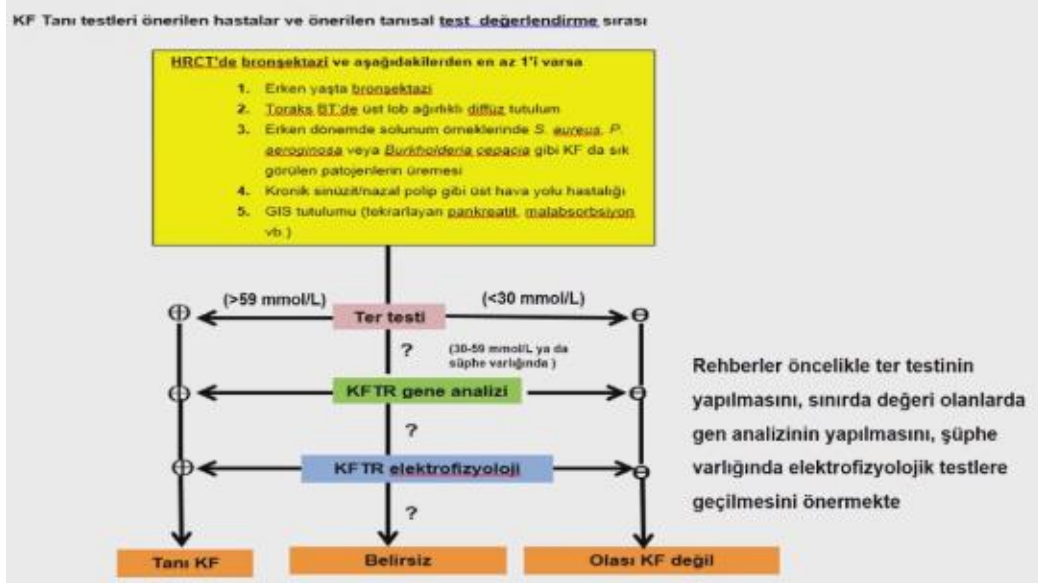
Erişkinde kistik fibrozis tanı ve tedavisi

1950’li yıllarda KF hastalarının ortalama yaşam süresi beş yıl iken günümüzde deneyimli bakım ekipleri, havayolu temizleme tekniklerindeki gelişmeler, beslenme desteği, kronik enfeksiyonların antibiyotik ile tedavi edilmesi sonucunda ortalama yaşam süresi 47,7 yıla yükselmiştir. KF hastalarının yaşam beklenti süresi artmakla birlikte halen normal beklenen yaşam süresinin altındadır ve morbiditeler ile mücadele etmektedirler. KFTR fonksiyonu bazı hastalarda hiç yokken bazı hastalarda mutasyonun çeşidine bağlı olarak azalmış olabilir. Bu hastalar erişkin göğüs hastalıkları polikliniğinde çocuklukta tanı alıp takip için gelebileceği gibi daha önce tanı almamış bronşektazi hastası olarak da gelebilir. Erişkin göğüs hastalıkları uzmanı olarak tanı konulmamış bir KF hastası olabileceği unutulmamalıdır. Erişkinde daha önce KF tanısı almamış bir bronşektazi hastası a) KF hastası olabilir. b) KFTR ilişkili hastalıkların üç fenotipinden biri olabilir. Erişkinde KF hastasına tanı koyulması klinik, sosyoekonomik ve psikososyal açıdan çok önemlidir. Erişkin dönemde de ter testi ve genetik testler tanıda kullanılır. Genetik analizlerde çok fazla mutasyon olup daha tanımlanmamış mutasyonlar da olabileceği için mutasyon saptanmaması tanıyı dışlamaz.

Tanı için iki ter testi yapılması ve genetik çalışma yapılması önerilir. Erişkinde hangi hastalara ter testi yapılmalı diye bakıldığında ERS 2017 önerilerine göre HRCT’de bronşektazi ve aşağıdakilerden en az bir bulgusu varsa ter testi yapılmalıdır (3).

- 1) Erken yaşta bronşektazi
- 2) Toraks BT’de üst lob ağırlıklı diffüz tutulum
- 3) Erken dönemde solunum örneklerinde *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia* gibi KF’de sık görülen patojenlerin üremesi
- 4) Kronik sinüzit/nazal polip gibi üst havayolu hastalığı
- 5) GİS tutulumu (tekrarlayan pankreatit, malabsorbsiyon, vb.)
- 6) İnfertilite

Rehberler öncelikle ter testi yapılmasını önerir. 30 mmol/L altındaki değerler negatif, 30-60 mmol/L değerleri ara değer ve 60 mmol/L üzeri olan sonuçlar pozitif kabul edilir. Sınırdaki değeri olanlarda genetik test yapılmasını, ter testi ara değer olan ya da negatif çıkıp hala hastalık şüphesi olanlarda elektrofizyolojik çalışmalar yapılması önerilir.



Şekil 1: Erişkin KF hastalarında tanı yaklaşımı

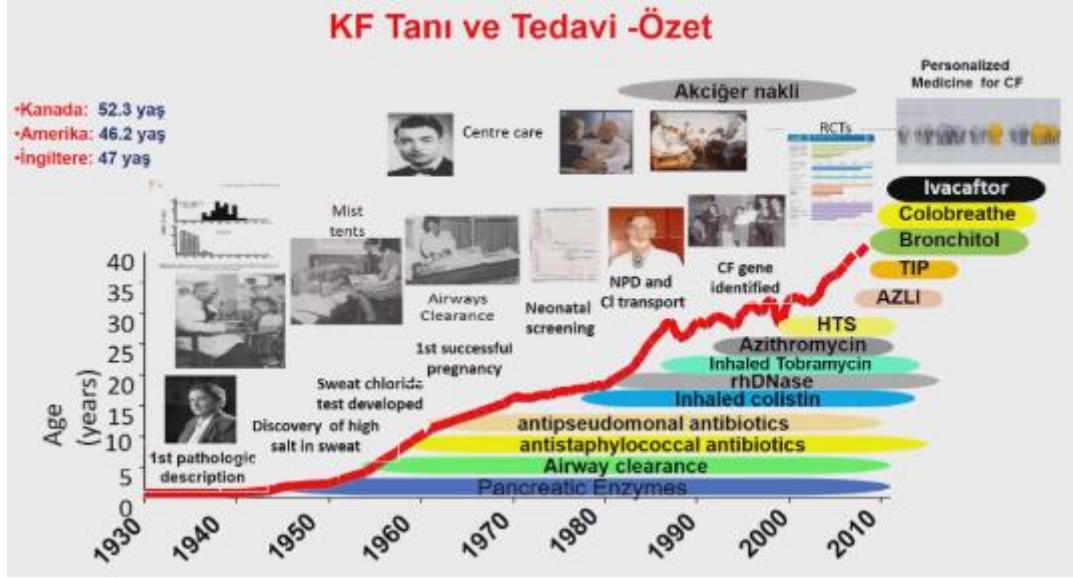
Tanı konulan hastalara tedavi başlanır. Erişkinde tedavi dokuz ana başlık altında incelenebilir (4). Bunlar altta yatan nedenin tedavisi (KF spesifik tedaviler); havayolu temizleme teknikleri ve mukolitikler; enfeksiyonların tedavisi; inflamasyon tedavisi; pulmoner alevlenmeler ve solunum yetmezliği; klinik araştırmalara yönlendirme ve akciğer naklidir. Tedavide en önemli basamaklardan biri altta yatan nedenin tedavisidir. Potansiyatörler (örneğin Ivacaftor) azalmış KFTR proteini fonksiyonunu arttıırırlar. Düzelticiler (örneğin Lumacaftor, Tezakaftör, VX-445, VX-659) ise KFTR proteininin hücre yüzeyine taşınmasını arttırır. Yeni geliştirilen üçlü kombinasyon tedavisi faz 3 çalışması tamamlayıp Avrupa'da kullanıma girmiştir. Gelecekte kişiye yönelik spesifik tedaviler kullanılacaktır. Kişiye özel tedaviler için barsaktan alınan dokunun laboratuvar ortamında çalışılarak hangi ilaçlara yanıt verdiğine göre tedavi seçimi yapılacaktır. Akciğerlere yönelik havayolu temizleme teknikleri ve mukolitikler çok önemlidir. Balgamin atılması ve yoğunluğunun azaltılması sağlanmalıdır. Pseudomonas varlığında inhale antibiyotik tedavileri kullanılabilir. İnflamasyon nedeni ile artmış nötrofil birikimi ve yıkımı olmaktadır. Dornaz alfa nötrofillerin DNA'sını yıkararak sekresyonların koyuluğunu azaltır.

Hastalar inhaler tedavileri belli bir sıraya göre almalıdır.

1. Bronkodilatör tedavi
2. Mukoaktif tedavi
3. Havayolu temizleme teknikleri
4. İn hale antibiyotikler ve/veya inhale steroidler

Enfeksiyonların tedavisi ve kontrolü bu hastalarda çok önemlidir. MRSA ve Pseudomonas varlığı kötü prognozla ilişkilidir. Çoklu organizma ile enfekte olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir. KF'de ABPA ve NTM enfeksiyonları da her zaman akılda bulundurulmalıdır. İlk Pseudomonas üremesi çok önemlidir ve mutlaka tedavi edilmelidir.

İnflamasyon tedavisi için yıllardır çalışmalar yapılmaktadır. Steroidler ve uzun süreli NSAİ ilaçlar önerilmemektedir. Uzun süreli makrolid tedavisi bu alanda önerilmektedir. Pulmoner alevlenme solunum fonksiyonlarında kayıp, yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu için tedavi edilmelidir. KF'li hastalar pulmoner alevlenme sırasında en az 14 gün tedavi edilmektedir. Yeni tedaviler için araştırmalar takip edilmektedir. Ve ileri akciğer hastalığı olanlarda akciğer nakli yapılmaktadır.



Şekil 2: Kistik fibrozis tedavilerindeki gelişmeler ve ortalama yaşam süreleri

(Yıllar içinde geliştirilen tedavilerle hastaların yaşam süresi artmıştır. Bu alanda birçok çalışma devam etmektedir)

Erişkin kistik fibrozis komplikasyonları

Gelişen tedaviler ile KF hastaları erişkin yaşa ulaşmaktadır ve komplikasyonlarla karşı karşıya kalmaktadır. Hemoptizi KF hastalarında sık (%9,1) görülmektedir. Sıklıkla minör hemoptizi görülür, kronik inflamasyonla bronşial arterlerde lokal angiogenez, hipertrofi ve damar duvarında erozyon sonucunda olur, bakteriyel enfeksiyonlarla tetiklenir ve 10 yaş altında nadir görülür. Yaş ilerledikçe veya solunum fonksiyon testleri bozuldukça sıklığı artar. Masif hemoptizi günde 250 ml'den daha fazla ya da birkaç gün devam eden 100 ml/gün olan kanamalardır, %1 sıklıkta görülür ve mortaliteye neden olabilir. Hemoptizi varlığında K vitamini eksikliği, bakteriyel enfeksiyonlarda vasküler yapısal değişiklikler, invaziv Aspergillus fumigatus akciğer hastalığı, karaciğer hastalığına bağlı koagulopati, pulmoner hipertansiyon, NSAİİ kullanımı ve KF dışı nedenler (pulmoner emboli) kanamaya katkı sağlayabilir. Hemoptizisi olan olgular hastaneye başvurmaldır ancak hepsinin hastaneye yatırılması gerekmez. Az miktarda kanaması olan hastalar ayaktan etyolojik faktörler belirlenerek izlenebilir. Orta düzeyde hemoptizisi olan hastaların hastane yatışı için net öneriler olmamakla birlikte çoğunlukla hastaneye yatırılmakta, Toraks BT ve anjio ve gereğinde bronkoskopik yöntemlerle tanıs ve tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Masif hemoptizi varlığında hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalı hatta bazen yoğun bakım ünitelerinde izlenmeleri gerekebilir. Tüm hemoptizi olgularına antibiyotik önerilmektedir.

Hipoksemi varsa oksijen tedavisi, gerektiğinde bronşial arter embolizasyonu yetersiz kalırsa lob rezeksiyonuna varan cerrahi girişimler gerekebilir. Hayatı tehdit eden hemoptizisi olan hastalarda acil entübasyon ve havayolunu güvenliğinin sağlanması, kanayan taraf alta gelecek şekilde yan yatırılmalı, gerektiğinde kan transfüzyonları uygulanmalıdır. Pittresin deriveleri ve traneksamik asitin de kanama kontrolüne yardımcı olabileceği olgu bazlı çalışmalarda bildirilmiştir. Rekürren hemoptizi varlığında KF hastaları mutlaka nakil merkezine yönlendirilmelidir. İnhaler tedaviler, fizyoterapi, NIMV ve NSAIİ tedaviler masif hemoptizi varlığında mutlaka durdurulmalıdır.

Tablo 1: Hemoptizisi olan KF hastalarında devam eden tedavilere yaklaşım

CF pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. AJCCM 2010			
Hemoptizi şiddeti	Hafif	Orta	Masif
Sistemik AB	Verilmeli	Verilmeli	Verilmeli
İnhale AB	Devam	Devam*	Devam**
Bronkodilatör	Devam	Devam*	Devam**
Hipertonik salin	Devam	Kesilmeli*	Kesilmeli
Dornase alfa			
Fizyoterapi	Devam	Konsensus yok	Kesilmeli
NSAIİ	Kesilmeli	Kesilmeli	Kesilmeli
NIMV	Devam	Net öneri yok	Kesilmeli

*Fikir birliği var ancak olgu bazında karar verilmeli
 ** İyi düzeyde fikir birliği yok, kesilmesi düşünülebilir

Bronşial arter embolizasyonu asla geciktirilmemelidir. Öncesinde genellikle BT anjio önerilir. Fiberoptik bronkoskopi kanama odağını saptamada genellikle yetersiz kaldığından öncesinde rutin önerilmemektedir (4).

KF hastalarında pnömotoraks yıllık insidansı %0,64, on yılda kümülatif sıklığı %3,4'tür. Erişkinlerde sık görülür, hastaların %72'si 18 yaşın üzerindedir. Sıklıkla nefes darlığı, göğüs ağrısı ve ciddi solunum sıkıntısı ile hastalar başvurur. Akut kötüleşmede mutlaka akla gelmelidir. Plevral yapışıklık nedeni ile parsiyel kollaps sık olup tanı akciğer grafisi ile konulamayabilir ve genellikle BT gereklidir. İleri yaş, düşük FEV1, P.aeruginosa, B. cepacia, Aspergillus enfeksiyonları, ABPA, masif hemoptizi, dornaz alfa kullanımı, inhale tobramisin, PEG'den beslenme, pankreas yetersizliği ve düşük sosyoekonomik durum pnömotoraks riskini artıran durumlardır. Tekrarlama olasılığı yüksektir. Aynı tarafta %90, karşı tarafta %50 tekrarlama riski bulunur. Mortalite erken dönemde %14, iki yılda %50'dir. Pnömotoraks küçük ve klinik stabilse sadece gözlem, yüksek oksijen ve üçlü muslukla aspirasyon gibi konservatif yaklaşımlar yeterlidir, ancak başarısızlık oranı yüksektir. Kliniği

bozan büyük pnömotoraks varlığında tüp takılıp hastaneye yatış önerilmektedir. Uzamış hava kaçağı ve nüks durumunda negatif basınçlı aspirasyon ve plöredezisten faydalanılır. Ancak plörodezis uygulamalarının özellikle Talk ile yapılanlarda cerrahi sırasında nakil adayı olgularda kanama riskini arttırdığı bilinmekte ve mutlaka nakil ekibi ile karar verilmesi gerekmektedir. Tekrarlayan pnömotoraks varlığı nakil endikasyonudur ve mutlaka hastalar nakil merkezine yönlendirilmelidir. Antibiyotiğin tüm pnömotoraksli olgulara verilmesi gereklidir. NIMV kullanımına hastanın klinik durumu izin veriyorsa akut dönemde ara verilmelidir. Sekresyon temizleme tedavilerine büyük pnömotorakslarda ara verilmelidir. Küçük pnömotorakslarda ya da tüp takılmış olgularda devam edilebilir. Aerosol tedavilere de benzer şekilde yaklaşılr. Tüm pnömotoraksli olgularda olduğu gibi uçak seyahatinden, ağır eşya kaldırmaktan, solunum fonksiyon testi yapılmasından ve egzersizden bir süre kaçınılmalıdır.

Atektazi KF hastalarında mukus vizközitesi nedeni ile sık rastlanan bir komplikasyondur. Etkin fizyoterapi, hipertonik %7'lik salin, dornaz alfa ile tedavi edilir. Yetersiz olduğu durumlarda bronkoskopi ile dornaz alfa uygulaması yapılabilir.

Solunum yetersizliği ağır hastalık durumunda ortaya çıkan bir sonuçtur. NIMV kullanımı gereklidir ancak yoğun sekresyon nedeni ile zorluklarla karşı karşıya kalınmaktadır. Solunum yetmezliği olan olgular mutlaka nakil merkezine erken dönemde yönlendirilmelidir. Özellikle kadın hastalar FEV1'in %30'un altına düşmesini beklemeden daha erken yönlendirilmelidir. Hipoksemi nedeni ile pulmoner hipertansiyon da karşımıza çıkabilir. Pulmoner hipertansiyon sınıflamasında Grup 3'de yer alır. Klinik semptomlar non-spesifik olduğundan geç fark edilirler ve mortalite yüksektir. Eşlik eden portal hipertansiyon varlığı mutlaka araştırılmalıdır. FEV1'i %50'nin altında olan hastalar mutlaka hipoksemi açısından değerlendirilmeli, istirahat, egzersiz ve nokturnal hipoksemi açısından gerekirse oksijen desteği ya da NIMV verilmelidir.

Atipik mikobakteriler KF hastalarında hastalık etkeni olabilir. En sık Mikobakterium avium kompleks (MAC) görülür. Üç defa gönderilen balgamın en az 2'sinde üreme veya tek bronkoalveolar lavajda üremesi gereklidir. Klinik bulguların da varlığında hastalık tanısı konulup tedavi başlanmalıdır. Uzun süreli ve çoklu ilaç kullanımı gereklidir. Nakil için bazı merkezler tarafından rölatif kontrendikasyon kabul edilir. KF hastalarında kullanılan azitromisin tedavisinden önce mutlaka hastalar MAC açısından değerlendirilmelidir.

Aspergillus izolasyonu KF hastalarında siktir. Kolonizasyon, aspergillus sensitizasyonu, aspergillus bronşiti, aspergilloma ve ABPA bu hastalarda görülebilir. ABPA prevelansı % 2-9'dur. Balgamda üreme ABPA anlamına gelmez. Akut/subakut klinik kötüleşmesi olup antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen olgularda ABPA akla gelmelidir. Yıllık total Ig E ve eozinofili bakılmalı, Total Ig E>500IU/ml üzerinde ise ABPA araştırılması (deri testi, spesifik IgE, Ig G, presipitan antikor bakılması), Ig E 200-500 ise 1-3 ay sonra test tekrarı önerilir. ABPA tanısı konulduğunda ilk tedavisi sistemik steroiddir, yanına antifungal eklenmesi steroid dozunu azaltmak ve yan etkiyi azaltmak için önerilir. Olgu bazı yayınlarda omalizumab önerilmektedir (5). Çok antibiyotik kullanımına bağlı alerjik yan etkiler siktir. En sık ürtiker olmakla beraber ilaç ateşi ve anafilaksi bu hastalarda görülebilir.

Komplikasyonları erken tanımak, dinamik tedavi etmek ve nakil merkezine erken yönlendirmek önemlidir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Kistik fibrozis hastalığının patogenezinin iyi bilinmesi tedavi için çok önemlidir.
- Mutasyonlara yönelik geliştirilen tedaviler gelecekte tedavinin temelini oluşturacaktır.
- Kistik fibrozis hastaları farklı yaşlarda farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Tanı yöntemlerinde ter testi altın standart test olup, genetik analizler, nazal potansiyel fark ölçümü de tanıda kullanılır.
- Erişkin yaştaki hastalarda komplikasyonlar daha sık görülmektedir.
- Komplikasyonları erken tanıyıp tedavi etmek mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir.

Kaynaklar:

1. Hota P, Madan R. Cystic Fibrosis from Childhood to Adulthood: What Is New in Imaging Assessment? Radiol Clin North Am. 2020;58(3):475-486.
2. Pierre-Régis Burgel, Gil Bellis, Hanne V Olesen, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. Eur Respir J. 2015;46(1):133-41
3. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MC, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017;50(3):1700629.
4. Gramegna A, Aliberti S, Seia M, et al. When and how ruling out cystic fibrosis in adult patients with bronchiectasis. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2018 13(Suppl 1):29
5. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-178.



17 Ekim 2020, Cumartesi | SALON 2 | 14.45 – 15.30

Klinik Sorunlar Çalışma Grubu ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Çalışma Grubu

Erişkin Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Yaklaşımı (PANEL)

Oturum Başkanları: Nural Kiper, Esen Kıyan

- Kistik fibrozisin patofizyolojisi
Ralph Epaud
- Çocukluktan erişkin kistik fibrozis
Nural Kiper
- Erişkinde kistik fibrozis tanı ve tedavisi
Şermin Börekçi
- Erişkinde kistik fibrozis komplikasyonları
Züleyha Bingöl

Oturum Adı: KOAH'ta Akciğer Nakli (Yuvarlak Masa)

Özetleyen: Öğr. Gör. Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK

Kurum: Uludağ Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: niluferacet@gmail.com

Özet:

ISHLT 2019 verilerine göre yıllık nakil sayıları ve nakil endikasyonları olan altta yatan hastalıklar vurgulanarak sunular başlamıştır (1). En sık nakil uygulanan ana gruplar olan KOAH, interstisyel akciğer hastalığı, kistik fibrozis ve idiyopatik pulmoner hipertansiyon olgularında nakil için değerlendirmek üzere sevk edilme ve nakil listesine alınma kriterleri üzerinde durulmuştur (2).

KOAH olguları özelinde kriterleri karşılaması durumunda dahi ilgili merkezlere sevkini hasta değerlendirilmesi ve hastanın bilgilendirilmesi yönünden avantajı olacağı ve hastanın nakil yönünden risk yaratacak durumlarının erken tespiti ile ilişkili önlemlerin alınmasının mümkün olacağı vurgulandı.

Tablo 1: Akciğer nakli için kontrendikasyonlar

Nakil için kesin kontrendikasyonlar	Nakil için rölatif kontrendikasyonlar
Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği	Kalp-akciğer nakli için >60 yaş
Geri dönüşümsüz sol kalp yetmezliği	Bilateral akciğer nakli >70 yaş
Tedavi edilemeyen koroner arter hastalığı	Tek akciğer nakli >75 yaş
İlerleyici nöromusküler hastalık	Sepsis
Son 2-5 yılda malignite	Ventilatöre bağımlılık
Ektratorasik belirtilere sahip şiddetli bağ doku hastalıkları	Uzun süreli yüksek doz steroid kullanımı (>20mg/gün)
Aktif sigara içicisi, madde kullanımı	HBV ve HCV bağlı karaciğer hasarı
Şiddetli psikiyatrik bozukluklar / tıbbi uyumsuzluk	Dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon
Düzeltilemeyen kanama diatezi	Malnutrisyon veya obezite
Güvenilir aile / sosyal destek yokluğu	Şiddetli osteoporoz
	Şiddetli özefagus disfonksiyonu
	Toraks kemik yapı deformiteleri
	Rehabilitasyona rağmen iyileşme potansiyeli zayıf olan yürüyememe durumu

KOAH'lı olgularda cerrahi teknik için sağkalımı daha yüksek olan çift akciğer nakli uygulanması önerilmekle birlikte tek akciğer nakli yapılabilen olgularda kantitatif perfüzyon sintigrafisinde daha kötü olan akciğerin nakli yapılması önerilmektedir. Boyut değerlendirmesinde ise toraks hacmi daha geniş olduğundan %20 daha büyük bir donör tercih edilmelidir. Geçirilmiş pnömotoraks ve plörodezis KOAH'lı olgularda önemli cerrahi problemlere sebep olmaktadır.

Tablo 2: KOAH'ta akciğer nakli için sevk ve listeleme kriterleri

KOAH için sevk kriterleri	KOAH için listeleme kriterleri
Maksimal tedaviye rağmen ilerleyici hastalık	Son 12 ayda ≥ 3 şiddetli alevlenme
BODE indexi 5-6	Akut hiperkarbik solunum yetmezliği ile alevlenme
FEV ₁ < %25	FEV ₁ < %15-20
PaCO ₂ > 50 mmHg ve/veya PaO ₂ <60 mmHg	Orta veya şiddetli pulmoner hipertansiyon
	BODE indexi ≥ 7

Akciğer nakli ile ilişkili komplikasyonlar primer greft disfonksiyonu, akut rejeksiyon, bronşiyal anastomoz ve vasküler anastomoz ilişkili komplikasyonlar, boyut ilişkili komplikasyonlar, greft torsiyonu, immunsupresyon ilişkili komplikasyonlar ve kronik greft disfonksiyonudur.

Üçüncü oturumda ise 8 olgunun uzun süreli takipleri ve nakil ile ilişkili uzun dönem komplikasyonları tartışıldı. Uzun dönem komplikasyonlar kronik allograft disfonksiyonu (CLAD), bronşiolitis obliterans (BOS), ilaç yan etkileri, immunsupresif tedavi ilişkili enfeksiyon ve maligniteler ve altta yatan hastalıklarla ilişkili komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Uygun olguların erken dönemde akciğer nakli için uygunluğunun değerlendirilmesi ve hastalara uygun bilgilendirme yapılarak ilgili merkezlere sevk edilmesi önem taşımaktadır.
- Ülkemizde donör azlığı nakil programını aksatan en önemli faktördür.

Kaynaklar:

1. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant. 2019 Oct;38(10):1042-1055. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.001. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31548030; PMCID: PMC6816340.
2. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015 Jan;34(1):1-15. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.014. Epub 2014 Jun 26. PMID: 25085497.



17 Ekim 2020, Cumartesi | SALON 1 | 16.00 – 17.00

Akciğer Nakli Çalışma Grubu ve KOAH Çalışma Grubu

KOAH'da Akciğer Nakli (YUVARLAK MASA)

Oturum Başkanları: Erdal Yekeler, Songül Büyükkale

• Akciğer nakli endikasyon ve kontrendikasyonları
Mustafa Vayvada

• Cerrahi teknik ve komplikasyonlar
Erdal Yekeler

• Olgular üzerinden izlem kısa ve uzun dönem sonuçlar
Fatma Çiftçi

Oturum Adı: Solunum Yolu Hastalıklarında Deneysel Araştırmaların Optimizasyonu. ERS Uzlaşı Belgesi Ne diyor? Biz Neresindeyiz? (UZLAŞI RAPORU)

Özetleyen: Arş. Gör. Merve YILDIRIM

Kurum: İstanbul Üniversitesi, Moleküler Biyoloji AD.

E-mail: merve.yildirim@istanbul.edu.tr

Özet:

Deneysel araştırmalar akciğer sağlığı ve hastalıklarının genel olarak anlaşılmasında, ilaç ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde önemli bir alandır. Ancak bu alanda kullanılan çok sayıda deneysel model ve yöntem olmasına rağmen bir standardizasyon yoktur. Solunum yolu hastalıklarında deneysel araştırmaların optimizasyonuna yönelik 2019 yılında bir ERS uzlaşısı raporu yayınlanmıştır (1). Bu raporda deneysel araştırma model ve yöntemleri daha detaylı tartışılmış, araştırma yöntemlerine ilişkin teknik bilgiler paylaşılmış ve etik ilkeler tartışılmıştır.

Yayınlanan ERS uzlaşısı raporunda hava yolu fonksiyonlarının araştırılması için in vivo ya da in vitro hangi modellemenin kullanılacağına ilişkin (Tablo 1) ve akciğer hastalarında translasyonel modellemelerde hayvan ve insan akciğer kesitleri üzerine yapılan çalışmalar, organoidler, hücre-hücre ko-kültürleri (Tablo 2) ile ilişkili önemli bilgiler verilmektedir. Gelişmiş in vitro tekniklere bakıldığında lung on a chip, organoidler ve epigenetik düzenlemede etkili CrispR-Cas9 sistemi ön plana çıkmaktadır. Lung on a chip yönteminde (2) 96 kuyucuklu plateler üzerine hava-sıvı ara yüzü oluşturabilme potansiyelindeki PDMS olarak isimlendirilen silikon tabanlı membranlar yerleştirilerek, insan endotel hücreleriyle, sağlıklı ve hasta akciğerlerinden alınan fibroblastlarla ve insan solunum epitel hücreleriyle ko-kültür yapılarak çeşitli büyüme faktörleri içeren ortamda bir modelleme oluşturulur. Oluşturulan bu modellemede ilaç araştırmaları, ileri gen ekspresyon analizleri, knockdown deneyler, overekspresyon ile gen fonksiyon analizleri gibi deneyler gerçekleştirilebilir. Böylelikle 3 boyutlu koşullara çok yakın bir in vitro platform oluşturulmuş olur. Diğer bir gelişmiş in vitro yöntem ise organoidlerin (3) oluşturulmasıdır. Bu yöntemde kök hücreler bir matrijel içinde bazalda fibroblastlar varlığında ve büyüme faktörleriyle uygun koşullar altında çoğaltılarak organoid-sferoid yapılara dönüşmesi sağlanmaktadır. 2020 yılında yapılan bir çalışmada (4) solunum sistemi hastalıklarında organoidlerin deneysel hayvan modelleriyle karşılaştırıldığında gereksiz hayvan israfını önleme, hücreler arasındaki etkileşimin incelenmesine olanak sağlama, bireysel tedavilerde kullanılabilirliği, ilaç taramaları ve doku bankacılığı açısından neredeyse daha üstün bir teknik olduğu vurgulanmıştır. Bunun dışında organoidlerin kullanıldığı kanser araştırmaları da vardır (5). CrispR-Cas9 ile genom editing DNA'yı kesme ve istenen bölgeleri değiştirebilme özelliği olan, bakterilerin virüslerden kurtulmak için kullandığı sistemden esinlenilerek geliştirilen bir yöntemdir ve birtakım enzimleri bünyesinde barındıran guide RNA'larla işlev göstermektedir. Akciğer hastalıklarında deneysel hayvan modellerinin genetik mutasyonlarla çeşitli hastalıkların patogenezinin araştırılmasında ve tedavisinde kullanılabilir. Dolayısıyla oluşturulan gen mutasyonlarıyla genetik hastalıkların epigenetik veya genetik editingle CrispR-Cas9 tekniğiyle oluşan hasarı düzeltme ve tedavide kullanma şansı ortaya çıkmaktadır (6,7).

Tüm bu gelişmiş in vitro modellemelere tekniklerine karşın hayvan modelleri yani in vivo modellerin sağlık ve hastalıkların araştırılmasında yine de önemli bir rol oynamaktadır. Hayvan modelleri metabolik olarak aktif sistemle çalışılmasına izin verir. Dolayısıyla hayvan modellerinde, normal durumdaki biyolojik özellikler veya davranışlar araştırılabileceği gibi indüklenmiş durumlardaki patolojik süreçler de çalışılabilmektedir. Ayrıca in vivo modellerden in vitro ve ex vivo modeller de elde edilip çalışılabilir. Buna rağmen, türler arasındaki temel anatomik ve fizyolojik farklılıklar, cinsiyet, yaş gibi faktörler ve gen ekspresyon düzeylerinin tür düzeyindeki farklılıkları sonuçların ekstrapolasyonu açısından hayvan modelleri için bir dezavantaj teşkil etmektedir. Bunun yanı sıra hayvan modellerinin IPF gibi etiyojisi belirsiz bazı hastalıkların modellenmesinin oluşturulması ya da geri dönüşümsüz insan hastalıklarının özelliklerinin oluşturulmasında yetersiz olduğu durumlar vardır. Bunu çözmek için son yıllarda kullanılmaya başlanan PCLS yöntemi kullanılmaktadır (8). Bu yöntemde akciğer nakli sırasında elde edilen akciğerler üzerinde çalışıldığından akciğerdeki tüm hücre tipleriyle ve orijinal hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini koruyarak çalışmalar yapmak mümkündür. Ancak bu yöntemde de dolaşımdaki hücre ve humoral faktörlerin etkileşimleri ve solunum hava-sıvı ara yüzünün etkileşiminin araştırılması mümkün değildir. Bir diğer yöntem de chip yöntemidir. Hayvan modelleriyle karşılaştırıldığında bazı avantaj ve dezavantajlar içermektedir (9). Bu modeller in vitro sistemle karşılaştırıldığında daha dinamik bir sistemdir, ancak çok daha pahalı bir yöntemdir. Bu sistemle ve in vitro sistemlerle karşılaştırıldığında in vivo çalışmaların kısıtlılıklarından bir tanesi de kemirgen ve insan akciğerleri arasındaki çeşitli yapısal farklılıklardır. Sonuç olarak hayvan modellerinin insan tepkilerini tahmin etmedeki güvensizliği nedeniyle modellenen hastalığın gerçek özellikleri hakkında dürüst ve doğru bir değerlendirme her zaman mümkün olamamaktadır. Bu yüzden in vitro ve ex vivo çalışmaların hayvan modellerini tamamlayıcı olmalarının yanı sıra silico modelleme deneysel araştırmalarda hayvan kullanımını azaltma potansiyeline sahip olabilir. Güvenilirliğin sağlanması için birçok durumda birden fazla modelin kullanılması gerekmektedir. Gözlemlenen fenotipik cevabın altında yatan mekanizmayı anlamak için de translasyonel yaklaşımlar gereklidir.

Temel araştırmaların klinik uygulamalarda kullanılabilmesi yapılan çalışmalarda oldukça önemlidir. Translasyonel çalışmalarda temel hedefler; gelişmiş bakım sistemleri ve sağlık sistemi oluşmasını sağlayabilmenin yanı sıra teorik ve deneysel bilginin klinik uygulamalarda kullanılabilmesini sağlamaktır. Temel mekanizmaların bilinmesi, temel mekanizmalara yönelik hedef mekanizmaların bulunması ve bu mekanizmalarda görev alan moleküllerin tanımlanmasıyla ilaçların geliştirilebilmesi klinik ve temel bilim ortaklığıyla gerçekleştirilebilir (10). Bu alanda yapılan birçok çalışma literatürde mevcuttur (11). Ancak translasyonel tıp çalışmalarının yapılabilmesinin önünde bazı engeller/problemler bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak; akademi içindeki teşvik ve ödül sisteminin translasyonel tıbbı destekleyememesi, temel bilim ve klinik eğitimin iç içe olmaması, klinik araştırmacıların iş yükü kaynaklı araştırma yapabilmeleri için yeterli zamanlarının bulunmaması ve eğitimi ve araştırmayı teşvik etmek için var olan alt yapının eksikliği verilebilir. Sonuç olarak araştırma ve klinik arasındaki boşluk kapatılmalı, temel bilimciler ve klinisyenler interdisipliner çalışmalarla alana daha önemli katkılar sağlayabilmelidir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Deneysel araştırmalar akciğer sağlığı ve hastalıklarının genel olarak anlaşılmasında, ilaç ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde önemli bir alandır. Ancak bu alanda kullanılan çok sayıda deneysel model ve yöntem olmasına rağmen bir standardizasyon yoktur. Solunum yolu hastalıklarında deneysel araştırmaların optimizasyonuna yönelik 2019 yılında bir ERS uzlaşısı raporu yayınlanmıştır. Bu rapor deneysel araştırma model ve yöntemleri daha detaylı tartışması, araştırma yöntemlerine ilişkin teknik bilgileri paylaşması ve etik ilkeleri tartışması açısından oldukça önemlidir.
- Gelişmiş in vitro çalışmalar in vivo çalışmalara göre önemli alternatifler sunmaktadır. Ancak yine de in vitro ve ex vivo çalışmaların in vivo çalışmaların tamamlayıcısı olarak kullanılması hatta bazı durumlarda çalışmada bu yöntemlerin birlikte kullanılması daha güvenilir sonuçların elde edilmesine katkı sağlayacaktır. Silico modelleme sistemleri de bu yöntemlerin arasına dahil edilebilir.
- In vivo çalışmalarda hayvanlarda kullanılan anestezi uygulamaları, sakrifiye yöntemleri, organ ve dokuların saklanması gibi durumlar titizlikle yapılmalı ve kayıt altında tutulmalıdır. Çünkü bu gibi durumların iyi yönetilememesi elde edilen materyalin etkin olarak araştırılmasının önünde çeşitli engeller oluşturabilir.
- Tüm bu deneysel yaklaşımların kullanılmasıyla elde edilen verilerin klinik olarak da kullanılabilmesi için translasyonel tıp çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu anlamda interdisipliner çalışma ortamları sağlanarak, veri paylaşımları yapılmalı ve böylelikle daha etkin sonuçların elde edilebilmesi bu şekilde daha hızlı ve mümkün olabilecektir.

Tablo 1: Hava yolu fonksiyonlarının araştırılması için in vivo ve in vitro modellemeler

Function	In vivo modelling	In vitro modelling	References
Lung and airway mechanics	Spontaneous breathing, mechanical ventilation	Cell stretch devices (table 3), precision cut lung slices (for airway dynamics), isolated airways	[S11–S13]
Haemodynamics	Any in vivo model	Isolated perfused lungs, shear stress models (table 3), isolated vessel segments or rings	[S14, S15]
Oxygenation	Any in vivo model	No in vitro models	
Barrier function	Any in vivo model	Permeability and translocation assays, lung-on-a-chip model, isolated perfused lungs	[S16–S18]
Tissue remodelling	Animal models of chronic lung disease	Proliferation, hypertrophy, apoptosis, and migration assays; differentiation/de-differentiation/transdifferentiation; matrix deposition and remodelling; juxtacrine/autocrine/paracrine/endocrine signalling	[S19–S21]
Immunity, inflammation, defence	Models of infection, sterile inflammation, and autoimmunity	Adhesion and migration; juxtacrine/autocrine/paracrine/endocrine signalling; phagocytosis	[S22, S23]

Tablo 2: Akciğer hastalarında translasyonel modellemelerde hayvan ve insan akciğer kesitleri üzerine yapılan çalışmalar, organoidler, hücre-hücre ko-kültürleri

Context	Dimension	Systems used to model dimension <i>ex vivo</i> or <i>in vitro</i>	References
Mechanical	Shear stress	Flow chambers, microfluidics, cone-and-plate system, lung-on-a-chip	[S24]
	Cyclic stretch	Cell and tissue stretchers	[S25]
	Pulsatility	Oscillatory flow or shear, collapsible systems	[S26]
	Substrate stiffness	Hydrogels, PDMS membranes	[S27]
Biochemical	Autocrine	Monoculture	[S28]
	Paracrine	Co-culture, conditioned media	[S29]
	Endocrine	Conditioned media	[S30]
	Juxtacrine	Wounding assays, co-culture	[S31]
Cell contacts			
Location and geometry	Three-dimensional structure	Three-dimensional organoids, matrigels, scaffolds, <i>ex vivo</i> models	[S32]
	Compartmentalisation	Transwell co-cultures, de- and re-cellularised lungs, lung-on-a-chip	[S16, S33]

Kaynaklar:

1. Bonniaud P, Fabre A , Frossard N, et al. Optimising experimental research in respiratory diseases: an ERS statement. Eur Respir J 2018; 51: 1702133.
2. Mejías JC, Nelson MR, Liseth O, et al. A 96-well format microvascularized human lung-on-a-chip platform for microphysiological modeling of fibrotic diseases. Lab on a Chip 2020; 19.
3. Leibel SL, McVicar RN, Winquist AM, et al. Generation of Complete Multi-Cell Type Lung Organoids From Human Embryonic and Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells for Infectious Disease Modeling and Therapeutics Validation Curr Protoc Stem Cell Biol. 2020 Sep; 54(1): e118
4. Li Y, Wu Q, Sun X, et al. Organoids as a Powerful Model for Respiratory Diseases. Stem Cells Int 2020 Mar 11; 2020:5847876.
5. Banda M, McKim KL, Myers MB, et al. Outgrowth of erlotinib-resistant subpopulations recapitulated in patient-derived lung tumor spheroids and organoids. PLoS One. 2020; 15(9): e0238862.
6. Moses C, Kaur P. Applications of CRISPR systems in respiratory health: Entering a new 'red pen' era in genome editing. Respirology 2019 Jul;24(7):628-637.
7. Liu W, Meridew JA, Aravamudhan A, et al. Targeted regulation of fibroblast state by CRISPR-mediated CEBPA expression. Respir Res. 2019 Dec 11;20(1):281.
8. Huang X, Li L, Ammar R, et al. Thompson J, Jarai G. Molecular characterization of a precision-cut rat lung slice model for the evaluation of antifibrotic drugs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2019 Feb 1;316(2): L348-L357.
9. Benam KH, Konigshoff M, Eickelberg O. Breaking the In Vitro Barrier in Respiratory Medicine Engineered Microphysiological Systems for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Beyond. Am J Respir Crit Care Med 2018;197; 7:869–875.

10. Bennet LM, Gadlin H. Collaboration and team science: from theory to practice. J. Investing Med. 2012.
11. Aktaş Ö, Turturice B, Metwally A, et al. Influence of the gut microbiome on IgE and non-IgE-mediated food allergies. Congress of the European-Academy-of-Allergy-and-Clinical-Immunology (EAACI) 2018: 116-117.

TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



17 Ekim 2020, Cumartesi | SALON 2 | 16.00 – 17.00
Deneyisel Araştırmalar Çalışma Grubu
GÜNCEL ÖNERİ: Solunum Yolu Hastalıklarında Deneyisel Araştırmaların Optimizasyonu.
ERS Uzlaşı Belgesi Ne Diyor? Biz Neresindeyiz? (UZLAŞI RAPORU)
Oturum Başkanları: Yasemin Saygıdeğer, Canan Demir
• Organoidler, pluripotent kök hücreler ve "Epigenetic Editing"
Yasemin Saygıdeğer
• İn vitro mu? İn vivo mu?
Yelda Varol
• Bilgiyi in vivo'ya nasıl aktaralım? "Translasyonel Çalışmalar"
Ayşe Bilge Öztürk

Oturum Adı: Erken Kariyer Görev Grubu Toplantısı

Özetleyen: Arş. Gör. Dr. İnci SELİMOĞLU

Kurum: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: inciselimoglu@gmail.com

Özet:

Türk Toraks Derneği Erken Kariyer Görev Grubu (TTD-EKGG) oturumunda 6 konuşma gerçekleştirildi. İlk konuşmacı Dr. Dilek Karadoğan, EKGG nin kuruluşu ve ilk yılından bahsetti. Eylül 2019 yılında grubun Prof. Dr. Metin Akgün öncülüğünde göreve başladığını belirtti. Bu projenin ana amacının TTD’de genç katılımcıların bilimsel ve eğitici faaliyetlerde aktif rol almasını sağlamak olduğunu belirtti. Grubun aktivitelerinden, COVID dönemindeki yazılarından, üyelerin başrollerde olduğu grubun etkinliklerinden bahsetti. Grubun faaliyetlerinin TTD tarafından ‘Pandemi özel ödülüne’ layık görüldüğünü belirtti. Şu anda grupta 163 üye olduğunu, bunların %73’ünü kadın üyelerin oluşturduğunu, grubun genelinin asistanlar ve uzman doktorlardan oluştuğunu belirtti. Gelecek hedeflerden biri olan ‘uluslararası deneklerde aktif roller üstlenme’ üzerine konuşmasını yapması için ERS iç denetçisi Dr. Szymon Skoczynski’yi takdim etti.

Szymon Skoczynski, ilk olarak 2013’te Genç üyeler komitesi olarak ERS -Junior Members committee olarak başlayan ve zamanla Early Career Members Committee (ECM)’ye dönüşen ve başlangıç aşamasında büyük roller üstlendiği çalışma grubundan bahsetti. Başta ERS kıdemli hocaları tarafından ciddiye alınmadıklarından, ‘junior’ olarak algılanmalarından yakındı. Bu önyargıyı yıkmak için yaptıkları yayınları ve özellikle ‘görülmeyenler -underground-’ başlığı altında yazılarından bahsetti(1,2). Çünkü ilk kurulduğu dönemde kimsenin bu kadar uzun soluklu bir proje olacağına inanmadığını, o yüzden grubun ‘görülmeyenler’ olarak hissetmelerine neden olunduğunu belirtti. Sonrasında yaşları genç olan (<35 yaş) ERS Junior grubunun esasen alanında profesyonel gençler olduğunun farkına varılması grubun faaliyetleri neticesinde başarılmıştır. Ardından grubun isminin değiştirildiği ‘early career members’ yapıldığı ve gruba üye olma koşulu olan yaş sınırının 40 yaş ve altı olarak değiştirildiğini bildirdi. Grubun gelişim, değişiminde ERS’nin ileri görüşlü hocalarının desteğinin önemini vurguladı. Mina Gaga, Carlos Robalo Cordeiro, Francesco Blasi gibi isimlerin desteğine minnettar olduklarını ifade etti. MyERS sayfalarından genç ERS üyelerinin ‘competency list’ bölümlerini itina ile doldurmaları gerektiğini, bu bilgiler ile ERS’nin üyeleri ile iletişim kurduğunu belirtti. ERS erken kariyer

grubunda aktif olmanın önemine değindi, bunun da esasen bilimsel projeler üreterek hem bilimsel hem de sosyal yönden donanımlı olmak sayesinde gerçekleştirebileceğini belirtti. Bilimsel işbirliği projeleri hakkında kendi deneyimlerini anlatarak devam etti. Yapılan çalışmalarından biri olarak, alt solunum yolu nozokomiyal enfeksiyonlu yoğun bakım hastaları:ENIRRI's projesinden bahsetti. Çalışmanın amacının farklı pnömoni kategorileri arasında ölüm oranlarını karşılaştırmak olduğunu anlattı. Bu kategoriler; hastane kökenli pnömoniler (HAP), ventilatör dışı YBÜ kaynaklı pnömoniler(NV-ICUAP),ventilatör ilişkili pnömoniler (VAP), ventilatör ilişkili trakeobronşit (VAT) şeklindeydi(3). Sonrasında çalışmadan elde edilen verilerden bahsetti. Bunlar;96 saatlik MV'den (geç başlangıçlı VAP) sonra ortaya çıkan VAP'nin tipik olarak çoklu ilaca dirençli bakterilerden kaynaklandığı ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gerektirdiği(4), erken başlangıçlı VAP'li hastaların büyük bir kısmının uzun süreli YBÜ'ye yatırılan kişilerle birçok risk faktörünü paylaştıkları için nozokomiyal flora ile enfekte olduğu şeklindeydi. Bu proje ile nozokomiyal enfeksiyonu olan kritik hastaların yönetiminin sağlanacağını belirtti (5). Bir başka çalışma olarak Pulmoner Alveolar Proteinozis'te yeni bir tedavi yöntemi olarak NIV destekli terapötik akciğer lavajından bahsetti. PAP'de NIV destekli terapötik akciğer lavajı sonrası hastaların 6 dk yürüme mesafesinde artış izlendiğini ve gelecekteki işbirliği önerileri olarak non invaziv mekanik ventilasyon destekli fleksibl bronkoskopi çalışması yapıldığını anlattı. Bir diğer çalışma olan, kapalı yüzme havuzlarındaki klorun profesyonel yüzücülerin nefes alma evresinin bileşimi üzerindeki etkisinden bahsetti. Çalışmaya 16 uluslararası düzeyde yüzücünün katıldığını ve katılımcıların solunum fazı analizi yapıldığını, ölçümlerde kütle spektrometresi (GCMS) ile kombine gaz kromatografisi kullanıldığını belirtti. Solunum fazı özel gözenekli materyal üzerinde toplandı ve analiz edildi. Sonuçta kromatografik ekshale edilen gaz analizinin pulmoner metabolik değişikliklerin değerlendirilmesinde hassas bir yöntem olduğunu, kapalı alanda yüzmenin uçucu klor bileşiklerinin neden olduğu hava yolu tahrişinden ve bunların akciğer metabolizması üzerindeki etkisinden sorumlu olabileceğini belirtti (6). Konuşmasının sonunda Dr.Dilek Karadoğan ile olan dostluğundan bahsetti ve geleceği şekillendirecek olan gençler için bilimsel işbirliğin önemini tekrar vurguladı ve sözü makalelerini sunmak üzere diğer konuşmacılara bıraktı.

Canan Gündüz Gürkan, 'Obstrüktif uyku apnesi lipid seviyelerini bağımsız olarak tahmin eder: Avrupa Uyku Apnesi veri tabanından veriler' adlı çalışmasından bahsetti. Çalışmanın amacının obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve plazma lipid konsantrasyonları arasındaki potansiyel bağımsız ilişkiyi araştırmak olduğunu belirtti. Kesitsel bir çalışma

olduğundan, 18 ülkede 24 merkezle çalışıldığından bahsetti. Bilinen hiperlipidemi tanısı olmayan veya lipid düşürücü ilaç kullanımı olmayan OSA hastalarının çalışmaya alındığını anlattı. Sonuç olarak; önceden uyku apnesi ile dislipidemi arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki saptandığını, gece hipoksi ölçümleri, AHI ile karşılaştırıldığında kolesterol üzerinde biraz daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu ve obezitenin trigliseritlerle doğrusal bir ilişkiye sahip olduğunu saptadıklarını belirtti. Yeni bulgular olarak da morbid obezitenin daha düşük kolesterol, daha düşük LDL ve daha yüksek HDL ile ilişkili olduğunu ve Avrupa bölgeleri ilişkili genetik beslenmenin ve davranışsal faktörlerin lipid analizinin sonuçlarını etkilediğini belirtti(7).

Tuğba Şişmalar Eyüpoğlu primer siliyer diskinezi (PSD) olan çocuklarda nörobilişsel bozukluklar ve uyku konusundan bahsetti. PSD'nin uykuda solunum bozukluğuna neden olan genetik bir bozukluk olduğunu ve tedavi edilmez ise nörobilişsel bozukluk, pulmoner hipertansiyon, çocuklarda davranışsal ve metabolik sorunlara yol açabileceğini ve çocuklarda okul performansında düşüklüğe ve dikkat eksikliğine yol açabileceğini anlattı. Çalışmasında Conners skalası ve Stroop testi kullanıldığını belirtti. PSD hastalarında uyku anketi ve evde uyku testi ile uykuda solunum bozukluğunu değerlendirmek, hiperaktivite ve dikkat eksikliğini değerlendirmek, uyku ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile 8-18 yaş arası PSD hastaları ile 31 yaş uyumlu sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış. Elde edilen sonuçlarda; uyku apnesi PSD grubunda daha fazla bulunmuş, hiperaktivite skoru PSD grubunda daha fazla, PSD hastalarının %60'ında adenoid hipertrofisi, %60'ında işitme bozukluğu ve %100'ünde kronik rinosinüzit saptanmış ve hastaların %60'ında orta seviye OSA saptanmış. PSD hastalarının dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu açısından ve uykuda solunum bozukluğu açısından yakın izlenmesi gerektiği ve rutin olarak KBB muayenesi ve uyku testi yapılması gerekliliğini belirtmiştir (8).

Dorina Esendağlı küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hücrelerinde B7 molekül ailesinin rolü ve T hücresi aktivasyonu ve tükenmesindeki etkilerinden bahsetti. KHAK tüm akciğer kanserli vakaların yaklaşık %13'ünü oluşturmakta ve erken metastaz, agresif tümör büyümesi şeklinde prezente olmaktadır. KHAK türünün immün hücreler ile ilişki halinde olduğundan ve tümör hücresinin antijen sunucu hücre ve T hücresi kanser patogenezinde rol aldığından ve B7 moleküllerinin bu hücrelerde bulunduğundan bahsetti. CD80(B7-1), CD86(B7-2), CD274(PDL-1), CD273(PDL-2), CD275(ICOS-L), CD276(B7-H3), B7-H4, B7-H6 olmak üzere 8 aile üyesi tanımlanmıştır. Çalışmasında B7 ailesi ko-simülatör

moleküllerinin ekspresyonunun flow sitometri ve real time PCR ile değerlendirildiğini, kontrol ve inflamatuvar sitokinler ile uyarılan kanser hücre hatlarında B7 ailesi ekspresyonunun incelendiğini belirtti. KHAK hücreleri periferik kandaki mononükleer hücreleri ve T hücrelerini indüklemektedir. Bu hücreler T hücrelerinin doğrudan çoğalmasını değil; proliferasyonunu, aktivasyonunu ve IL-2 ve interferon-gama üretimini indüklemektedir. Çalışmanın sonunda KHAK'nin immunojenik bir kanser olduğunu, immun kaçış mekanizmasının B7-H1(PDL-1) kaynaklı ekspresyona dayalı olabileceği ve adaptif direnç tanımının tümöre aktif saldırıyı takiben immun baskılayıcı yolların indüksiyonu anlamına geldiğini belirtti.

Fatma Tokgöz Akyl toplum kökenli pnömoni (TKP) nedenli hospitalize edilen hastalarda prognozdan bahsetti. TKP'li hastaların uzun vadede mortalitelerinde artış olduğunu, çalışmasının amacının mortalitenin prediktif faktörlerini belirlemek ve kısa ve uzun vadeli sonuçları karşılaştırmak olduğunu belirtti. Retrospektif çok merkezli gözlemsel bir çalışma olarak, 2011-2013 yılları arasındaki TKP vakalarının kayıt edildiğini, 30 günlük sürecin kısa süreli mortalite olarak belirlendiğini, 30 gün üstünün ise uzun süreli mortalite olarak belirlendiğini ve öngörücü faktörler belirlendiğini anlattı. Çalışmasının sonucunda uzun süreli mortalitenin yaş, komorbiditeler, ateşsizlik, düşük KCFT, BUN/albumin ile artmakta olduğunu, sepsisin hastanede tedaviden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğunu, en yüksek 5 yıllık sağkalımın rehabilitasyon tesisine taburcu edilen hastalarda kaydedildiğini belirtti (9).

Oturumun verdiği mesajlar:

- TTD Erken Kariyer Görev Grubu ulusal düzeyde birçok bilimsel işbirliğe imza atmıştır.
- Grup bu faaliyetlerine ulusal düzeyde devam edecek olmanın yanı sıra, uluslararası dernekler ile bilimsel işbirliği yapılması yönünde de çalışmalarını sürdürecektir.
- Genç katılımcılardan oluşan EKG' de her üyenin aktif rol alması önem arz etmektedir.
- Uluslararası platformda çalışmalar yapmak için evrensel dil olan İngilizce'yi anlama ve konuşma önemlidir ancak asıl nokta ideoloji üretmek, yeni fikirler üretmek ve bunları karşı tarafa aktarabilmektir.

Kaynaklar:

1. Zinsky R, Olland A, Bjerg A, Bikov A, Skoczyński S. News from the Underground: What were the most important scientific/clinical take-home messages for juniors? Breathe 2014 10: 333 335; DOI: 10.1183/20734735.015914.

2. Bjerg A, Olland A, Caudri D, Skoczyński S. The second year has been completed. *Breathe* 2015 11: 75-76; DOI: 10.1183/20734735.000315
3. Skoczyński S, et al. *J Thorac Dis.* 2018 Apr;10(4):2467-2473. doi: 10.21037/jtd.2018.04.12.
4. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, et al. Controversies in ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 47–54.
5. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700582.
6. Swinarew, B. Szpikowska- Sroka, H. Okła, J. Gabor, M. Łęźniak, T. Flak, M. Galeja, G. Nowicki, K. Kubik PAT.230578 (2018).
7. Gunduz C, Basoglu OK, Hedner J, et al. (2018). Obstructive sleep apnoea independently predicts lipid levels: Data from the European Sleep Apnea Database. *Respirology* 23, 1180– 1189.
8. S. Oktem, B. Karadag, E. Erdem, Y. Gokdemir, F. Karakoc, E. Dagli, et al. Sleep disordered breathing in patients with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr. Pulmonol.*, 48 (9) (2013 Sep),pp. 897-903PubMed PMID: 23169597
9. F. Tokgoz Akyil, M Yalcinsoy, A Hazar, A Cilli, B Celenk, O Kilic, et al. Prognosis of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Pulmonology* (2018 Feb 17), 10.1016/j.rppnen.2017.07.010



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23. Yıllık Kongresi 15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



17 Ekim 2020, Cumartesi | SALON 3 | 16.00 - 17.00

YENİ OTURUM!

Erken Kariyer Görev Grubu Erken Kariyer Görev Grubu Toplantısı

Oturum Başkanları: Szymon Skoczynski, Dilek Karadoğan Çakmakçı

- TTD Erken kariyer görev grubu kuruluşu ve ilk yılı
Dilek Karadoğan Çakmakçı
- ERS Erken kariyer grubu ve bilimsel işbirliği için fırsatlar
Szymon Skoczynski
- Erken kariyer grubu üyelerinden seçilmiş makaleler
Canan Gündüz Gürkan, Tuğba Şişmanlar Eyüpoğlu, Dorina Esendağlı, Fatma Tokgöz Akyıl

**AKADEMİYE BAŞLANGIÇ
VE GELİŞME İÇİN SAĞLAM BİR ADIM:
ERKEN KARIYER
GÖREV GRUBU**



18 EKİM 2020 PAZAR OTURUMLARI

ÖZETLEYEN	KONU	SALON NO
Aslıhan Banu ER	Sürdürülebilir Kalkınma ve Akciğer Sağlığı (Panel)	1
Selen KARAOĞLANOĞLU	Güncel Öneri: Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi (Uzlaş Raporu)	2
Fatma Esra GÜNAYDIN	Güncel Öneri: Ulusal Astım Rehberi – Ağır Astım (Uzlaş Raporu)	3
Ökkeş GÜLTEKİN	Türkiye'nin Havası: Bugün, Gelecek ve Riskler (Yuvarlak Masa)	1
Neslihan ÖZÇELİK	Yoğun Bakımda Enfeksiyonlar (Panel)	2
Ayşe BAHA	KOAH'da Erken Tanı (Yuvarlak Masa)	3
Ümran ÖZDEN	Gerçek Bir Salgın Mı? Salgın Analizi ile Yeni Coronavirüs (COVID-19) (Panel)	1
SERTÇELİK	İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Tartışmalı Durumlar (Karşıt Görüş)	2
Merve ERÇELİK	Tüberküloz Koruyucu Tedavisinde İzoniazid mi, Rifampisin mi? (Karşıt Görüş)	3
Feride MARIM	COVID-19: Hangi tedavi ne kadar etkili?	1
Tuğba ÖNYILMAZ	Kadın ve Kanser (Panel)	2
Fatma TOKGÖZ AKYIL	İPF'de Tedavi Bileşenleri (Karşıt Görüş)	3
Abdurrahman KOTAN	COVID-19: Yoğun Bakımda Tedavi	1
Maide Gözde İNAM	Akılcı İlaç Oturumu	3

Oturum Adı: Sürdürülebilir Kalkınma ve Akciğer Sağlığı (PANEL)

Özetleyen: Uz. Dr. Aslıhan Banu ER

Kurum: Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: aslihanbanu@gmail.com

Özet:

Durumunu düzeltmek, ilerlemek, zenginleşmek anlamına gelen kalkınma için Birleşmiş Milletler tarafından 17 maddeden oluşan proje belirlenmiştir. Bu proje yoksulluğa son, açlığa son, sağlık ve kaliteli yaşam, nitelikli eğitim, toplumsal cinsiyet eşitliği, temiz su ve sanitasyon, eşitsizliklerin azaltılması, sürdürülebilir şehirler ve topluluklar, iklim eylemi, suda yaşam, karasal yaşam, barış adalet ve güçlü kurumlar, amaçlar için ortaklıklar başlıklarıyla karşımıza çıkmaktadır (Şekil 1) (1).

Küresel kalkınmada kullanılan teknolojiye bağlı küresel ısınma artışı Paris Antlaşması'na göre her ne kadar 2 derece olarak planlansa da ulusal ülkelerin planında 3.3 derece olarak belirlenmiştir ve gidişat bu şekilde devam ederse bu artışın 4.2 dereceye varacağı tahmin edilmektedir (2). Dünya bu kadar küresel ısınma sürecinde iken aynı zamanda şirketlerin karbondioksit salınım oranı da gün geçtikçe artmaktadır ve bu artış gelişmesine izin verilmemiş ülkelerde nüfusun azalmasına sebep olmaktadır. Yine kalkınmada mevcut ekonomik politikalara bakıldığında dünya nüfusunun %1'i gelirin %44'üne el koymakta ve kalan %57 de toplam ekonominin %1'iyle ekonomisini sürdürmek zorunda kalmaktadır. Küresel ısınma nedeniyle Mart 2019'da Mozambik'in Beira kenti sular altında kalarak ortadan kalkmıştır. Ekonomik kalkınmanın yüksek olması ile kaliteli yaşam oranı aynı eş değerde gitmemektedir. Aynı zamanda sağlık harcaması da uzun yaşam kalitesi ile aynı eş değerde gitmemektedir. Bu yüzden kalkınma dediğimizde insan haklarının uygulanmasına bakmanın daha mantıklı olduğunu söyleyebiliriz. Eğer bir ülke; her insana eşit bir şekilde ücretsiz sağlık harcaması yapabiliyorsa, eğitim verebiliyorsa ve sosyal güveni ulaştırabiliyorsa, elektrik suyu ve interneti her yere ulaştırabiliyorsa o ülkeyi gerçekten kalkınmış diyebiliriz. Yine yeşil alan teması, gürültü kirliliği ve partikül temas oranı da kalkınma oranını bize göstermektedir (3). Gini indeksine göre bu yaşam standartlarını eşit olarak kullanabilen topluluklarda kalkınmayla birlikte mutluluk oranının da arttığı görülmüştür (Şekil 2).

Dünyada tütün kullanımına bakacak olursak toplumda sağlık, sosyal yaşam, çevre sağlığı ve ekonomik olarak yıkıcı sonuçlara yol açmaktadır. Tütün kullanımı hemen her hastalıkta mortaliteye neden olan, sağ kalımı en az bir dekat kısaltan, her yıl en az 8 milyon insanın ölümüne sebep olan bir üründür. Dünyada en az 800.000 insanda pasif maruziyete bağlı ölüm görülmektedir (Şekil 3) (4). 2018 yılında ülkemizde en az 65.340 tütüne bağlı ölüm görülürken, COVID-19 pandemisinde 12 Ekim itibariyle 7 ayda 9200 insan yaşamını kaybetmiştir. Sayıları karşılaştırdığımızda aradaki farka bakınca, tütün kullanımının ne kadar büyük bir sorun olduğunu görmemek mümkün değildir. Tütün ekonomik olarak yoksullaştırır ve yoksullukla birlikte toplumu kısır bir döngüye sokmaktadır. Tütün ülkeler arasında eşitsizlikleri artırır. Tütün toplumsal cinsiyet eşitliğine zarar vermektedir. 20. yy başında feminizm meşalesi ile kadınlarda sigara içme oranı da artmıştır. Tütün kullanımı ortalama yaşı 12 dir. Bu nedenle çocuk ve gençlerde tütün kullanım oranı da artmıştır. Tütün tarımı hem kadınlara hem çocuklara zarar vermektedir. Özellikle çocuk iş gücünün kullanılması çocuk

sağlığını daha da tehlikeye atmaktadır. Çocukların eğitimine de engel olmaktadır. Tütün çevre sağlığına zarar vermektedir. Tütün tarımının yerine yenilebilir ürün tarımı yapıldığında toplumda 10 milyon insan açlıktan kurtulabilecektir (5). Malnutrisyon oranı da buna korele olarak azalacaktır. Tütün tarımı yapılırken hem insanlara hem toprağa kullanılan pestisit gibi kimyasallar da çevre kirliliğine neden olmaktadır. Kullanılan sarma kağıt ve ambalaj için de orman tüketimini de arttırmaktadır. Tütün üretimi sırasında karbondioksit emisyon oranlarının arttığı görülmüştür. Tütün için kullanılan toplam enerji tüketimi ile yaklaşık 2 milyon araba üretilebilecek bir enerji kaybı olmaktadır. Tütün dumanı hem iç ve hem dış ortam kirleticisidir. Duman ile havaya doğrudan önemli ölçüde toksin ve kirletici kimyasallar salınmaktadır. Global olarak bu önemli bir kirletici olarak kabul edilmelidir (6). Üçüncü el tütün kullanımı iç ortamda, yüzeylerde ve havada biriken uzun soluklu rezidü hava kirliliğini tarif eder. Bu da özellikle çocuklar için büyük risk oluşturmaktadır. Temizlenmesi zor havalandırması yetersiz alanlarda yüzeylere yerleşir ve zarar vermeye devam eder, yıllarca kalabilir. Tüketim sonrası atıkların çoğu yere atılmakta ve toprağa atılan bu atıklar yer altı kaynaklarına karışmaktadır. Tüketim sonrası kirlilik çevre sağlığını tehdit etmektedir. Sürdürülebilir kalkınma çerçevesinde dumansız tütün ürünleri üretilmeye başlamış olup, amacımız sürdürülebilir bir tütün endüstrisine destek değil, tütünsüz bir dünya olmalıdır.

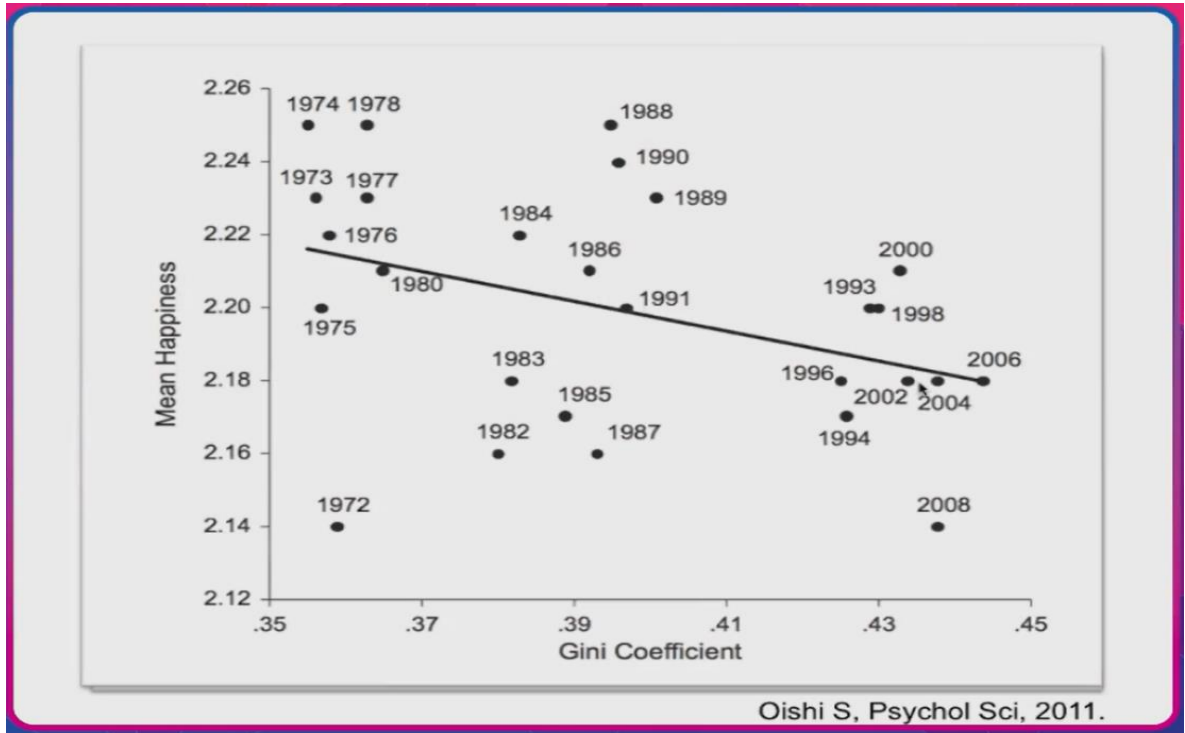
1970’te başlatılan sürdürülebilirlik kavramı, özellikle bize aslında kalkınma kavramının problemlerini dile getirmiş oluyor. Sürdürülebilirlik için; bugünün ihtiyaçları ile geleceğin ihtiyaçları arasında bir ayrım yaparak, gelecekteki ihtiyaçları tüketmeden kaynakları koruyacak bir strateji gerekmektedir. Çevre ile bağlantısını kurduğumuzda ekoloji ve ekonomi dengesini iyi anlamak gerekmektedir. Toplumda üretim için tüketim artışının olması, çevre kirliliğinin artmasına sebep olmaktadır. İnsanın doğayla kurduğu ilişki arttıkça doğada insani olmayan harabiyet artmaktadır. Endüstri devrimi için ulus devletleri kurulmuştur. Ulus devletleri insanın toplumsal değişimine neden olmaktadır. Kalkınmada emeğin sömürsü, kadınların emeğinin kaybı ve doğanın tahribatı ile sonuçlanmaktadır (Şekil 4) (7).

Oturumun verdiği mesajlar:

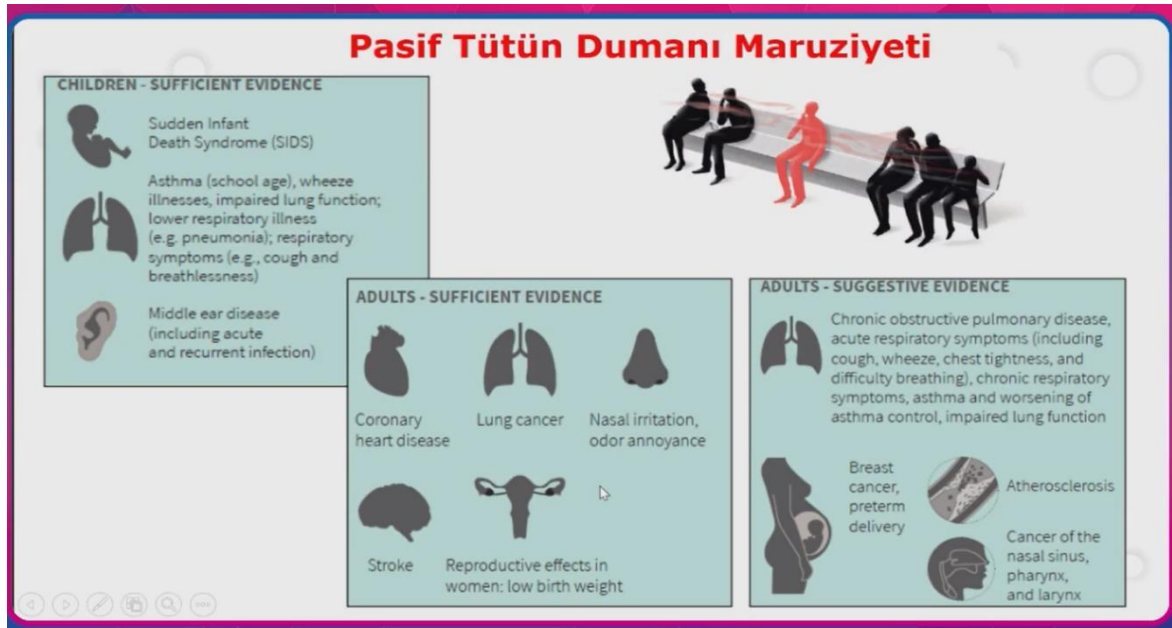
- Sürdürülebilir kalkınma projesi yoksulluğa son, açlığa son, sağlık ve kaliteli yaşam, nitelikli eğitim, toplumsal cinsiyet eşitliği, temiz su ve sanitasyon, eşitsizliklerin azaltılması, sürdürülebilir şehirler ve topluluklar, iklim eylemi, suda yaşam, karasal yaşam, barış adalet ve güçlü kurumlar, amaçlar için ortaklıklar başlıklarıyla ele alınır.
- Bir ülke; her insana eşit bir şekilde ücretsiz sağlık harcaması yapabiliyorsa, eğitim verebiliyorsa ve sosyal güveni ulaştırabiliyorsa, elektrik suyu ve interneti her yere ulaştırabiliyorsa o ülkeyi gerçekten kalkınmış diyebiliriz.
- Dünyada tütün kullanımına bakacak olursak toplumda sağlık, sosyal yaşam, çevre sağlığı ve ekonomik olarak yıkıcı sonuçlara yol açmaktadır.
- Tütüne bağlı ölüm ve COVID-19 pandemisine bağlı ölüm oranındaki farkı karşılaştırdığımızda tütün kullanımının ne kadar büyük bir sorun olduğunu görmemek mümkün değildir.
- Toplumda üretim için tüketim artışının olması, çevre kirliliğinin artmasına sebep olmaktadır.



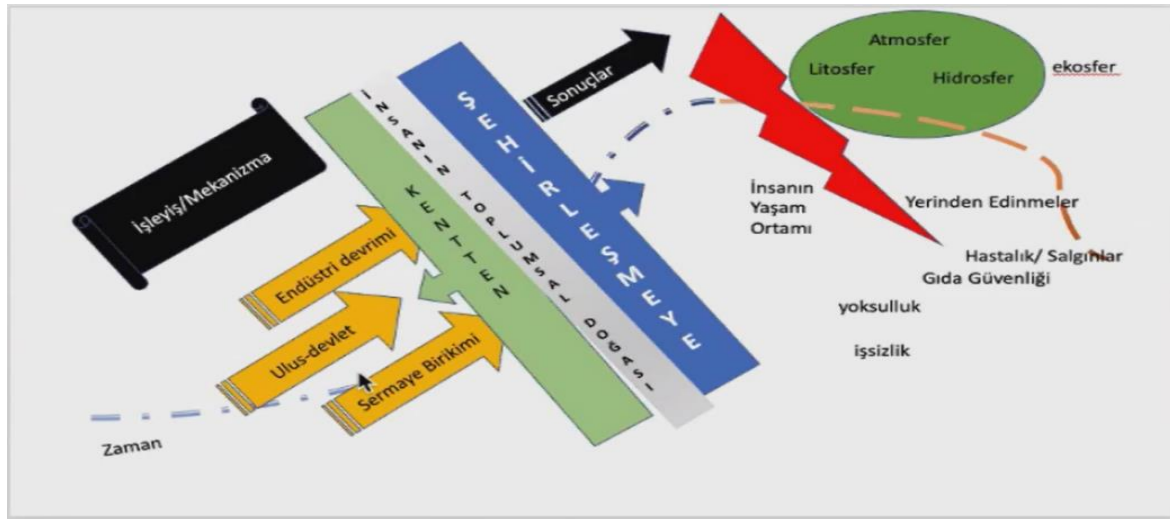
Şekil 1: Sürdürülebilir Kalkınma Projesi



Şekil 2: Gini İndeksi



Şekil 3: Pasif tütün dumanı maruziyeti



Şekil 4: Çevre kirliliği işleyişi

Kaynaklar:

1. UNDP Support To The Implementation Of Sustainable Development GOAL 8, January 2016
2. Strange T, and Bayley A. (2008). Sustainable Development: linking economy, society and environment. Paris, France: OECD Publications.
3. Lister J. Sağlık Politikası Reformu. Yanlış Yolda mı Gidiyoruz? Küresel “Sağlık Reformu” Endüstrisinin Eleştirel Kılavuzu. İnsev Yayınları, İstanbul, 2008.

4. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER Package. Geneva, World Health Organization, 2008. / DSÖ Küresel Tütün Salgını Raporu, 2008: MPOWER -KUVVET- Paketi. (Bilir N -Çev Ed.), Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 2008.
5. Elbek O. Tütün ve Yoksulluk. Sigara ve Sağlık Ulusal Komitesi. Dördüncü Sigara ve Sağlık Ulusal Kongresi Kitabı; Elazığ 2010:80-5.
6. Elbek O. Tütünün Ekonomi Politikası, <http://bianet.org/biamag/tarim/123970-tutunun-ekonomi-politigi> -Biamag, 7 Ağustos 2010. Erişim 5 Eylül 2012.
7. Report on Turkey's Initial Steps towards the Implementation of the 2030 Agenda for Sustainable Development, Ministry of Development, July 2016, Ankara.



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 1 | 08.30 – 10.00

Sağlık Politikaları Çalışma Grubu

Sürdürülebilir Kalkınma ve Akciğer Sağlığı (PANEL)

Oturum Başkanları: Elif Dağlı, Sedat Altın

- Sürdürülebilir kalkınma ve sağlık
Osman Elbek
- Tütün endüstrisi ve sürdürülebilirlik
Aslı Görek Dilektaşlı
- Çevre Kirliliği ve sürdürülebilirlik
Fuat Ercan

Oturum Adı: GÜNCEL ÖNERİ: Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi (UZLAŞI RAPORU)

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Selen KARAOĞLANOĞLU

Kurum: Ordu Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: drselenu@gmail.com

Özet:

Tüberküloz kontrolünde en etkili yol hızlı ve doğru tanıdır. Tüberkülozun klinik, radyolojik ve histolojik özellikleri düşük özgüllük göstermektedir, bu nedenle tanının bakteriyolojik olarak doğrulanması gerekir. Türkiye’de mikrobiyolojik olarak ve/veya kültürle doğrulanmış tanı oranı %79 iken bu oran dünyada %55’tir. Rifampisin (RIF) direnci gösterilme oranı Türkiye’de %86, dünyada %51’dir. Mikroskopik incelemenin ucuz, hızlı, kolay ve özgüllüğünün yüksek (%95) olması gibi avantajlarının yanında duyarlılığının düşük (%20-85) olması, tür tayini yapamaması, dirençli-duyarlı ayrımı yapılamaması, canlı-ölü basil ayrımı yapamaması, deneyimli ve istekli personel gerektirmesi gibi dezavantajları da vardır. Kültür halen tanıda altın standarttır. Ancak hızlı ve doğru tespit için en az 2 besiyeri kullanılmalı ve bunlardan biri mutlaka sıvı besiyeri olmalıdır. Tanıda bir diğer yardımcı yöntem moleküler testlerdir (NAAT). Moleküler testler, klinik örnekten tüberküloz tanısı, ilaç direncinin saptanması için kullanılabilir. Moleküler testler hızlıdır, yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptirler, ancak pahalılar ve bu testlere erişim her zaman kolay değildir. Dirençli tüberkülozun yaygın olduğu Avrupa ülkelerinde ilk tercih edilen test moleküler testtir (Xpert MTB/RIF). Bu moleküler test ile beraber mikroskopi de kullanılırsa tür tayini ve bulaş hakkında daha hızlı fikir verebilir. Örneğin moleküler test pozitif ARB yayma negatif ise paucibacillary, ARB yayma pozitif moleküler test negatif ise TDM olasılığını gösterir (1,2). Diğer yandan dirençli TB prevalansının düşük olduğu ülkelerde ilk tedavi seçeneği bu olmayabilir. Bizim ulusal algoritmamızda başlangıç testimiz halen mikrobiyolojik testlerdir. Ülkemizde de HIV ile ilişkili TB kuşkulu olgularda, zor elde edilen materyallerde (örn: BOS) klinik tanıyı desteklemek için, RIF direnci ya da ÇİD-TB olduğundan şüphelenilen hastalarda direnç tayini için ilk olarak tercih edilebilir. Başlangıç testi mikroskopi ise en geç 24 saat içinde, moleküler test ise en geç 3 gün içinde raporlanmalıdır. Tabi ki bu testlerin hiçbirisi kültürün yerini almamalıdır. Yapılamıyorsa örnek ilgili laboratuvara mutlaka gönderilmelidir. Her hasta için kültürde üreyen tüm mikobakterilere MTBC-TDM ayrımı yapılmalıdır ve kültürde izole edilen ilk MTBC izolatına birinci seçenek ilaçlar için fenotipik IDT uygulanmalıdır ve sonuçları örnek kabul edildikten sonra 30 gün içinde bildirilmelidir. Test edilen izolat RIF’e dirençli ise hemen ilgili hekime haber verilmeli ve 2. Seçenek ilaçlar test edilmelidir. Hızlı ve doğru mikrobiyolojik tanı uygun örneğin uygun yöntemle alınmasına ve uygun şekilde laboratuvara gönderilmesine bağlıdır. Hızlı ve doğru tanı hızlı ve doğru tedaviyi beraberinde getirir.

Tüberküloz tedavisini başarı ile tamamlamak sağlık çalışanının ve sağlık sisteminin görevi ve sorumluluğudur. Ulusal rehberimizde öncelikle olgu tanımları yapılarak bu olgu tanımları üzerinden tedavi şeması belirlenmiştir. Yeni olgu tedavisinde bir değişiklik yapılmamıştır. Takip dışı kalıp dönen ve nüks olgularda öncelikle Rifampisin (İzoniazid+rifampisin) için moleküler duyarlılık testi yapılması önerilmektedir. Başlangıçta kavitesi olan, 2. ayda kültür pozitif olgulara 9 ay tedavi önerilmektedir. Yeni rehberde DGT ve VGT üzerinde durulmuştur. Bulaştırıcılığın sona ermesi, yayma negatif ve pozitifler için etkili tedaviyi en az

3 hafta alması, semptomlarda azalma olması, pozitiflerde ilaveten en az 8 saat ara ile ve en az birisi sabah alınan 3 ayrı balgamin negatif olması olarak tanımlanmıştır (3). Özel durumlarda tedaviler kısmında gebelerde ve emziren kadınlarda 2 ay HRZE/4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün önerilmektedir. Bu grupta streptomisin ve parenteral ilaçların kontraendike olduğu tekrar vurgulanmıştır. Böbrek yetmezliğinde ayrıntılı bir tablo rehberde yer almaktadır. HIV ve TB da antiretroviral tedavi ilk 2-8 hafta içinde başlanmalı, hızlı ilaç duyarlılık testi yapılmalı ve paradoks reaksiyon gelişimine "bağışıklığın düzelmesine bağlı enflamatuvar sendrom immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) dikkat edilmelidir. Tüberküloz tedavisinde steroid genellikle akciğer dışı tüberkülozda kullanılmaktadır. ATS/CDC/IDSA rehberinde plevra tüberkülozunda steroid önerilmemektedir. Tedavi sonuçlarının raporlanmasında kullanılan tedaviyi terk "takipte kaybolan" olarak değiştirilmiş diğer tanımlar aynı kalmıştır. Yan etkilere yaklaşımda hepatotoksisitede daha standardize edici bir yaklaşım önerilmiştir. Birinci hepatotoksisitede ilaçların tümü tam doz başlanır. İkinci hepatotoksisitede hepatotoksik olmayan tedavi rejimi (etambutol, streptomisin, moksifloksasin, sikloserin, sikloserinle birlikte yüksek doz piridoksin) seçilir. Ön-yaygın ilaç direnci (Pre-YİD) (Pre-XDR) tanımlaması, HR direncine ek olarak bir kinolona ya da bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olması şeklinde tanımlanmıştır. Kısa süreli ÇİD-TB tedavisi yeni rehberde yerini almış (9 ay: başlangıç dönemi 4 ay, idame dönemi 5 ay şeklinde) ancak her 2 dönemde de klofazimin olduğu için ve klofazimin ülkemizde bulunmadığından biz kullanamamaktayız bu nedenle halen uzun süreli tedavi rejimini uygulamaktayız. ÇİD-TB'de tedaviye yardımcı olmak için, lokalize hastalıkta, solunum kapasitesi yeterli ise, tedavinin 3.-4. Aylarında, uzman bir ekip ile akciğerin rezeksiyon cerrahisi düşünülebilir.

Tüberkülozda tedavi kadar korunma da çok önemli. Koruyucu ilaç tedavisindeki amaç TB hastalanma riskini taşıyanlarda tüberküloz gelişimini önlemektir. Bulaşıcı TB hastası ile temaslılara, 15 yaş altı LTBE saptananlara, son 2 yılda TDT konversiyonu olanlara, akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyon olanlara, bağışıklığı baskılanan ve LTBE saptananlara, tüberkülozlu anneden doğan bebeklere koruyucu tedavi verilmektedir. LTBE'de tedavi rejimleri; H 6 ay veya 9 ay, RIF 4 ay, H+R 3 ay, H+Rifapentin (RPT) 3 ay 12 doz haftada bir şeklindedir. İlk tercih H 6 ay şeklindedir. Bağışıklığı baskılanmışlarda 9 ay H verilmelidir. H direncinde veya kullanılamadığında 4 ay RIF kullanılır. RIF'e bağlı ilaç etkileşimlerinde Rifabutin 4 ay tercih edilebilir. ÇİD-TB'de kinolon duyarlı kaynak olgu varlığında moksifloksasin ya da levofloksasin 9 ay önerilir. Alternatif olarak kinolon+etambutol tedavisi de önerilmektedir. Kinolon dirençli olgularda duyarlı 2 ilaçla 6-12 ay tedavi konusunda uzman görüşleri vardır. Koruyucu tedavi verilmeyen temaslılar 2 yıl boyunca 3 ay aralarla periyodik olarak izlenmelidir. Tedavi mümkünse aralıksız sürdürülmelidir. DM, böbrek yetmezliği, diyaliz hastaları, piridoksin eksikliğine bağlı epileptik nöbeti olanlarda H ile birlikte günde 10 mg piridoksin (vit B6) kullanım endikasyonu vardır. Aylık karaciğer fonksiyon testleri istenmesi önerilir. Tedavinin ne kadar süre koruyuculuk sağladığı net değildir. Gerekirse tekrar korumaya alınabilir. Anti-TNF kullanacaklarda başlangıçta PPD negatif ise koruyucu tedavi başlanmaz. Ancak bu hastalara 3 ayda bir semptom ve temas sorgulaması yapılmalı gerekirse PPD tekrar yapılmalıdır.

Oturumun verdiği mesajlar:

1. Akciğer tüberkülozu tanısında başlangıç testimiz halen mikroskopik tanı testleridir. Tanıda altın standart kültürdür. Ancak dirençli TB görülen ölkelerde moleküler tanı testleri ilk sırayı almaktadır.
2. Moleküler testler de dahil hiçbir test kültürün yerini alamaz. Örnekten mutlaka ilgili laboratuvara kültür için materyal de gönderilmelidir.
3. Anti-TNF kullanacaklarda başlangıçta PPD negatif ise koruyucu tedavi başlanmaz. Ancak bu hastalara 3 ayda bir semptom ve temas sorgulaması yapılmalı gerekirse PPD tekrar yapılmalıdır.
4. Koruyucu tedavinin ne kadar süre koruyuculuk sağladığı net değil. Gerekirse tekrar korumaya alınabilir.

Kaynaklar:

1. CLSI guideline M48 2nd ed. 2018
2. CLSI guideline M24 3rd ed. 2018
3. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi 2019

**TÜRK TORAKS DERNEĞİ**

23.Yıllık Kongresi

15 -18 Ekim 2020
Sanal Kongre



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 2 | 08.30 – 10.00
Tüberküloz Çalışma Grubu ve Klinik Sorunlar Çalışma Grubu
GÜNCEL ÖNERİ: Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi (UZLAŞI RAPORU)
Oturum Başkanları: Şeref Özkara, Gönenç Ortaköylü
• Tanı
Nuri Özkütük
• Tedavi
Aylin Babalık
• Koruma
Asiye İnan Süer

Oturum Adı: GÜNCEL ÖNERİ: Ulusal Astım Rehberi- Ağır Astım (UZLAŞI RAPORU)

Özetleyen: Uz. Dr. Fatma Esra GÜNAYDIN

Kurum: Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Alerji ve İmmünoloji BD.

E-mail: fatmaesragunaydin@gmail.com

Özet:

Prof. Dr. İ. Kıvılcım Oğuzülgen konuşmasında yeni “Ulusal Astım Rehberi” ve güncel literatür eşliğinde ağır astım tanımı ve fenotiplerle ilgili güncel bilgileri paylaştı. Tedavisi zor astım ve ağır astım tanımlarını anlamak için öncelikle kontrolsüz astımı tanımlamanın önemine dikkat çekti. Kontrolsüz astım; zayıf semptom kontrolü ve/veya en az 3 gün oral kortikosteroid gerektiren sık atak (yılda 2 veya daha fazla) veya hastaneye yatışla sonlanan ağır atak (yılda 2 veya daha fazla) olmasıdır. Zor astım; GINA 4. veya 5. basamak tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan veya semptom kontrolünü sağlamak ve atak riskini azaltmak için bir tedavi gerektiren astım tipidir ve bu hastaların zor tedavi edilmesinin nedenleri; astım tanısının doğru olmayışı, tedavi uyumsuzluğu, inhaler tekniğin iyi olmaması, komorbid durumlar (kronik rinosinüzit, gastroözefagial reflü, uyku apnesi...) , sigara içimi, çevresel mesleki maruziyetin sürmesi olabilmektedir. Ağır astım; uygun olan en yüksek dozda ve kombinasyonda ilaç kullanmasına, hasta uyumunun tam ve inhaler tekniğinin doğru olmasına, komorbid durumların tedavi edilmesine ve çevresel, mesleki temasın ortadan kalkmasına rağmen kontrol altına alınamayan veya bu koşullar altında ilaç dozu düşürüldüğünde kontrolü bozulan astım grubudur (1). Ağır astım sıklığı Backman ve arkadaşlarının kohortunda %4-6, genel toplumda %0,5 bulunmuştur (2). Ülkemizden 1400 astımlı hastanın alındığı çok merkezli PHENOTURK çalışmasında %12 ağır astım saptanmıştır (3). Ağır astımı olan hastaların klinik ve patobiyolojik farklılıkları, ağır astımın tek bir hastalık olmadığını, hatta aynı kişide zamanla değişen bir süreç olduğunu düşündürmektedir. Farklı ağır astım kohort çalışmalarının küme analizlerinden elde edilen veriler doğrultusunda (4-6), astım mekanizmalarını anlamak, nedenlerini tespit etmek, yaklaşımı kişiselleştirmek ve uygulanan tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla ağır astım için fenotip kavramı söz konusu olmuş ve hastalar alt gruplara ayrılmıştır (1). Fenotiplere göre sınıflamada; astım başlangıç yaşı, atak sıklığı, akciğer fonksiyonları, tedaviye yanıt, havayollarındaki hücresel inflamasyon gibi farklı belirteçlere göre birbirinden ayrılmaktadır.

Prof. Dr. Berrin Ceyhan konuşmasında fenotiplerle ilgili güncel bilgileri paylaştı. Fenotipte genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşan klinik, biyolojik ve fizyolojik karakteristiklere göre hastalık sınıflandırılırken, endotip belirlenirken hastalığın oluşumunda altta yatan patofizyolojik mekanizmalar dikkate alınmaktadır. Astım fenotiplemesinde astım başlangıç yaşı, alerji, aspirin tolerans durumu, obezite, atak sıklığı, akciğer fonksiyonları, eozinofili ve tedaviye yanıt değerlendirilmektedir. Balgam incelemesine göre hücreden fakir, eozinofil baskın, nötrofil baskın ve miks granülositik olarak sınıflandırılabilir. Ağır astım fenotipini belirlerken 2 ana grup vardır: Tip 2 inflamasyon olan ve olmayan. Tip 2 inflamasyonu gösteren kan eozinofil düzeyinin ≥ 150 hücre/mcL ve/veya FeNO ≥ 20 ppb ve/veya balgam eozinofili $\geq \%2$ ve/veya klinik olarak alerjen ilişkili astımı olması ve/veya oral kortikosteroid idamesine ihtiyacı olmasıdır. Tip 2 fenotiplerden erken başlangıçlı alerjik fenotipte alerjik sensitize, aile hikayesi olan, steroide yanıtı, akciğer fonksiyonu korunmuş

hastalar olup, alerjik rinosinüzit ve atopik dermatitle ilişkilidir. Geç başlangıçlı eozinofilik fenotipte nazal polipozis ile beraber kronik rinosinüzit eşlik edebilmektedir, sık atak izlenir, persistan havayolu kısıtlılığı ve hava hapsiyle birliktedir. Aspirin ilişkili astım, ağır astımlıların %10-30'unu oluşturur. Kronik rinosinüzit ve polipozis eşlik eder, sık atak ve kronik oral steroid ihtiyacı olur, tanı aspirin uyarı testi, kan ve balgamda eozinofili, idrarda LTE4 ile konur. Tip 2 olmayan astım fenotiplerinden nötrofilik astımda balgamda nötrofiller >%40-65' dir, sıklığı %5-22 arasında değişmektedir. Pausigranülositik astım: eozinofil (<%2) ve nötrofil (<%61), sıklığı %17-48, steroide yanıtıdır. Miks inflamatuvar astım fenotipinde eozinofil ve nötrofil yüksekliği iki kez gösterilmelidir. Tip 2 dışı fenotipler geç başlangıçlı (>50 yaş), atopik olmayan, obezite, sigara ilişkili, steroid yanıtı, KOAH ile overlap izlenebilen, sık atak ve düşük akciğer fonksiyonu ile karakterizedir. Obezite ilişkili ağır astım ağır astımlıların yaklaşık yarısında mevcut olup, sık atak, steroide dirençli, non atopik, sıklıkla kadınlarda korunmuş akciğer fonksiyonlarıyla seyredir. Astım fenotiplerini belirlerken balgam eozinofili, kan eozinofili, FeNO, serum IgE, serum periostin gibi biyomarkerlar faydalı olabilmektedir (1).

Prof. Dr. Sevim Bavbek konuşmasında fenotipe göre tedavilerle ilgili güncel bilgileri paylaştı. Tip 2/Non Tip 2 astımda biyolojik dışı yaklaşımların; yüksek doz inhaler kortikosteroidler, düşük doz oral kortikosteroid (OKS), tiotropium, makrolidler ve bronşiyal termoplasti olduğuna dikkat çekti. Tiotropium bir önceki yıl >1 ciddi atak olan olgularda verildiğinde solunum fonksiyonlarında düzelme izlenmiştir. Azitromisin'in antimikrobiyal, antiinflamatuvar etkilerinden dolayı en az 6 ay kullanımıyla atakları azalttığı, yaşam kalitesini arttırdığı izlenmiştir. Termoplastinin atakları azalttığı, semptomsuz gün sayısını ve yaşam kalitesini artırdığı izlenmiştir ancak seçilmiş hasta ve deneyimli merkezlerde yapılabilmektedir (7). Ağır astımda biyolojik tedaviler için günümüzde Anti IgE (omalizumab), Anti- IL5 (mepolizumab, reslizumab), Anti -IL5R α (benralizumab), Anti IL4R α (IL4/IL 13) (dupilumab) mevcuttur. Omalizumab ağır persistan alerjik astımlı, yüksek doz IKS+ LABA kullanımına rağmen sık atak, sık gece/gündüz semptomu olan, yıl boyu inhalan alerjen duyarlı, Serum IgE:30-1500 IU/ml, 12 yaş üzeri, 150 kg altında vücut ağırlığı olan kişilerde endikedir. Randomize kontrollü çalışmalarda omalizumab ile toplam acil başvuru sayısında, hastaneye yatışta, acil başvurusunda azalma izlenmiştir (8). Eozinofilik astımlılarda mepolizumabla ilgili DREAM ve MENSA çalışmalarında yıllık atak sayısının %50 azaldığı izlenmiş (9). Cochrane analizinde atakları azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı, astım kontrolünü bazı çalışmalarda iyileştirdiği izlenmiş (10). Reslizumab ile ataklarda anlamlı azalma, kan eozinofil düzeyinin azalma, FEV1'de anlamlı iyileşme görülmüştür. Benralizumabda CALIMA ve SIROCCO çalışmalarında ataklarda %51 azalma, ilk atağa kadar geçen zamanda uzama, FEV1'de artış, astım semptom skorunda iyileşme, yaşam kalitesinde artış saptanmıştır (11). Dupilumabın benzer şekilde astım ataklarını azalttığı, yaşam kalitesinde artış sağladığı, sistemik steroid kullanan hastalarda OKS dozu düşülebildiği gösterilmiştir (12). Biyolojik ajanlar başladıktan sonra 4-6 ay süreyle ilacın etkinliği değerlendirilir, yanıt yoksa başka biyolojik ajan denenebilir. Semptomlar, ataklar, solunum fonksiyonu, tip 2 ek hastalıklar (nazal polipozis, atopik dermatit), hastanın kullandığı ilaçlar, yan etkiler ve hasta memnuniyeti değerlendirilir. Tip 2 hedefli tedaviye yanıt yoksa biyolojik tedavi durdurulur, tanı gözden geçirilir fenotipi ve tedavi seçenekleri tekrar değerlendirilir (1).

Oturumun verdiği mesajlar:

- Öykü ve objektif kriterlerle astım tanısı konulmalıdır.
- Alerjenler ve iritanlar gibi maruziyetler kontrol altına alınmalıdır.
- Astım kontrolünü bozan komorbiditeler tedavi edilmelidir
- Tedavi uyum ve inhaler teknikleri gözden geçirilmelidir.
- Tüm bu önlemlere ve basamak 4-5 tedavisine rağmen astımın kontrol altına alınamadığı hastalar ağır astım kabul edilmelidir.
- Ağır astım tanısı konduktan sonra mevcut tedavi seçeneklerini konumlandırma adına klinik ve inflamaturar fenotipleme yapılmalıdır.
- Deri testi, sIgE, periferik kan eozinofil yüzdesi, soluk havasında nitrik oksit (FeNO) fenotiplemede kullanılabilir.
- Doğru tanı, doğru inhaler kullanımı ve ilaç uyumu önemlidir.
- Biyolojik dışı tedavileri: makrolidler, yüksek doz IKS, düşük doz OKS, termoplasti oluşturmaktadır.
- Biyolojik tedaviler: Anti IgE, Anti- IL5/ IL-5 R, Anti- IL-4R α oluşturmaktadır.
- Ağır astım konusunda deneyimli merkezlerde ve mümkünse birkaç uzmanlık alanıyla birlikte izlenmelidir.

Kaynaklar :

1. AİD- TTD Erişkin ve Çocuklarda Ağır Astım Tanı ve Tedavisi El Kitabı 2020.
2. Backman H, Jansson SA, Stridsman C, et al. Severe asthma-A population study perspective. Clin Exp Allergy. 2019;49(6):819-828. doi: 10.1111/cea.13378. PMID: 30817038.
3. Yıldız F, Mungan D, Gemicioglu B, et al. Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. Clin Respir J. 2017;11(2):210-223. doi: 10.1111/crj.12326. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26073091.
4. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2017(1);195(3):302-313. doi: 10.1164/rccm.201602-0419OC. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2018(1);197(7):971. PMID: 27556234; PMCID: PMC5328178.
5. Gaga M, Papageorgiou N, Yiourgioti G, et al. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. Clin Exp Allergy. 2005;35(7):954-9. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02281.x. PMID: 16008684.

6. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Frequent exacerbators--a distinct phenotype of severe asthma. Clin Exp Allergy. 2014; 44(2):212-21. doi: 10.1111/cea.12179. PMID: 24447083.
7. Thomson NC. Recent Developments In Bronchial Thermoplasty For Severe Asthma. J Asthma Allergy. 2019(19);12:375-387. doi: 10.2147/JAA.S200912. PMID: 31819539; PMCID: PMC6875488.
8. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy. 2005;60(3):302-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x. PMID: 15679714.
9. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016;4(7):549-556. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5. Epub 2016 May 10. PMID: 27177493.
10. Powell C, Milan SJ, Dwan K, et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2015(27);(7):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 21;9:CD010834. PMID: 26214266.
11. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med. 2018;6(1):51-64. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28919200.
12. Agache I, Song Y, Rocha C, et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy. 2020 May;75(5):1058-1068. doi: 10.1111/all.14268. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32154939.

TÜRK TORAKS DERNEĞİ15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre

23. Yıllık Kongresi

18 Ekim 2020, Pazar | SALON 3 | 08.30 – 10.00

Astım Alerji Çalışma Grubu

GÜNCEL ÖNERİ: Ulusal Astım Rehberi – Ağır Astım (UZLAŞI RAPORU)

Oturum Başkanları: Feyza Erkan, Dilşad Mungan

- Ağır astım tanımı ve fenotipler
İ. Kıvılcım Oğuzülgen
- Fenotipe göre tanı
Berrin Ceyhan
- Fenotipe göre tedavi
Sevim Bavbek

Oturum Adı: Türkiye'nin Havası: Bugün, Gelecek ve Riskler (YUVARLAK MASA)

Özetleyen: Arş. Gör. Dr. Ökkeş GÜLTEKİN

Kurum: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: o.gultekin@hotmail.com.tr

Özet:

Hava kirliliği 1950'li yıllarda özellikle Londra'da yaşanan hava kirliliği atağı ve bir hafta içerisinde 4000'den fazla insanın ölümü sonrası sağlık gündemine taşınmış ve yakın zamanda Dünya Sağlık Örgütü tarafından sessiz bir halk sağlığı aciliyeti olarak tanımlanmıştır. Türkiye'de hava kirliliği ile mücadele 1972 yılında yayınlanan 'yakıt tüketiminde ekonomi sağlanması ve şehirlerde ısıtma tesislerinin sebep olduğu hava kirliliğinin azaltılmasına dair yönetmelik' ile başlamış ve bu durum için 1983 yılında 2872 sayılı çevre yasası yayınlanmış ve sonraki yıllarda sayı ve çeşitliliği artan birçok yönetmelik yayınlanmıştır.

Türkiye'de hava kirliliği ölçümleri ilk olarak 1961 yılında Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezinde başlamış ve bu ölçümler 2000'li yıllara kadar Sağlık Bakanlığı sorumluluğunda yapılmıştır, ancak yıllar içerisinde bakanlığın bu alandaki sorumluluğu azalmıştır. 2000'li yıllarda Çevre Bakanlığı modern ölçüm istasyonları ile ulusal bir ölçüm ağı kurma çalışmalarını hızlandırmıştır. Hava kirliliğinin ölçmek için İstanbul, Samsun, Ankara, İzmir gibi birçok bölgesel merkez kurulmuş olmakla beraber bu merkezlerin bazıları aktif olarak hizmet vermemektedir.

Türkiye'de ölçüm istasyonlarında ağırlıklı olarak PM10 ve SO2 ölçülmektedir. Bakılan sınırlı parametreler nedeniyle bu durumun sağlık etkilerini belirleyebilmek güçleşmektedir. Türkiye'de bildirilen hava kirlleticileri sınır değerlerinin 2024 yılına kadar Avrupa Birliği sınır değerlerini yakalaması planlanmaktadır. Ancak bu hedef yakalansa bile DSÖ sınır değerlerinin çok uzağında bir noktada bulunmaktayız. Bu hedefin yakalanması durumunda astımlı çocukların semptomlarında %32,5 azalma, DSÖ kriterlerine uyulması durumunda bu semptomların dörtte bir oranına kadar düşmesi beklenmektedir.

Dünya sağlık örgütü istasyonda alınan verinin güvenilir olması için %75 ve üzeri ölçüm yapılmasını kriter olarak koyarken Çevre Mühendisleri Odasının 2018 raporuna göre Türkiye'de PM10 ölçümü yapan 219 istasyonun 85'inde, SO2 ölçümü yapan 213 istasyonun 93'ünde, NO2 ölçümü yapan 173 istasyonun 98'inde, O3 ölçümü yapan 125 istasyonun 71'inde ve PM2,5 ölçümü yapan 68 istasyonun 47'sinde asgari veri alımı altında ölçüm yapılmıştır. Dolayısıyla ölçümlerde elde edilen verilerin kalitesinde sıkıntılarımız mevcuttur. Ayrıca yetersiz ölçüm yapan istasyon sayısı 2017 yılında 26 iken 2018 yılında 48'e çıkmıştır.

PM10 doğal kaynaklardan gelen tozu da barındırırken, PM 2,5 çoğunlukla yakma kaynaklı tozdur ve insan kaynaklı kirliliği anlamak için temel göstergedir (1), ancak PM2,5 üzerinde ulusal bir sınır değerimiz yoktur. Bundan dolayı PM2,5 kirliliğinin Türkiye'de kontrolsüz olduğunu söylemek mümkündür.

Türkiye’de hava kirliliği kaynakları arasında çarpık kentleşme, fosil yakıt kullanımı, termik santraller, madencilik, tarımsal faaliyetler ve ormansızlaşma sayılabilir. En çok ölüme neden olan risk faktörleri sıralamasında hava kirliliği 2007 yılında 7. sıradayken 2017 yılında 6. sıraya yükselmiştir. 1990 ile 2015 yılları arasında verilere bakıldığında azot emisyon kaynaklarının elektrik üretimi, endüstriyel ve evsel yanma ile ağır vasıtalar olduğu görülmüştür. Kükürt dioksit kaynaklarının endüstriyel ve evsel yanma ile elektrik üretimi ve amonyak emisyon kaynaklarında ise tarım faaliyetlerinin etkili olduğu gösterilmiştir.

Türkiye’de kömür tüketimi 2000-2018 yılları arasında gittikçe artmış ve artan bu kömür kullanımının ön planda elektrik üretimi, ısınma ve sanayide kullanıldığı görülmektedir. Ayrıca Türkiye’de motorlu taşıt miktarında da yıllar içerisinde artış mevcuttur. 2012 yılında uluslararası kanser ajansı dizel egzoz emisyonlarını grup 1 kanserojen sınıflandırmış olmasına rağmen 2020 verilerine göre Türkiye’deki araçların %38’i dizel araçlardır ve bu araçların kullanımı da yıllar içerisinde artmaktadır. Yapılan çalışmalarda trafiğin yoğun olduğu kent merkezlerinde karbonmonoksit emisyonlarının %43,9’unda, azot oksit emisyonlarının %41’inde, hidrokarbon emisyonlarının %26,2’sinde ve partikül maddelerin %16,4’ünde motorlu taşıtların egzoz gazları sorumludur.

Çimento sanayisi Türkiye’de çok gelişmiştir. Çimento tozunda arsenik, antimon, nikel, kadmiyum, cıva vb. ağır metaller bulunmaktadır (2). Çimentonun elde edilme sürecinde ortama partiküller madde, karbonmonoksit, nitrojen oksitler, hidrojen sülfür dahil hemen hemen bütün kirleticiler salınmaktadır (3). Ağır metaller çevresel ve insan sağlığı üzerine etkileri olması nedeniyle önemli bir yer tutmaktadır. Çimento sanayisi dışında demir çelik sanayi, enerji üretim sanayisi ve petrokimya sanayi en önemli ağır metal üreten iş kollarıdır.

Türkiye’de Adana ve Çanakkale haricinde termik santral olan şehirlerde ki PM10 düzeyleri DSÖ ve Türkiye kriterlerinin üzerindedir. Adana ve Çanakkale’de düşük çıkmasının nedeni ise ölçüm yapan istasyon sayısının az olması nedeniyle kirliliğin sonuca doğru şekilde yansımaması nedeniyle oluştuğu bildirilmiştir

Yapılan çalışmalarda PM10, PM2,5 ve NO2 artışının solunumsal semptomla hastane başvuru riskini arttırdığı (4), SO2 artışıyla MI görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (5). Ayrıca pandemi sürecinde %90’lara varan hareketlilik azalması sonucu NO2 kaynaklı kirliliğin %30 oranında azaldığı saptanmıştır (6).

Isınma ve pişirme amaçlı kullanılan katı yakıtlar, yalıtım için kullanılan asbest, boyalar, vernikler, temizlik amacıyla kullanılan kimyasallar, ev içinde tütün kullanımı, kötü havalandırma, nem küf, uygunsuz ışıklandırma ve dış ortam hava kirliliği iç ortam hava kalitesini bozan etmenlerdir. İç ortam hava kirliliğine bağlı 300 bini beş yaş altı olmak üzere her yıl 1.6 milyon kişi ölmektedir (7) ve bu kirleticiler iç ortamda daha çok vakit geçiren anne ve çocukları daha fazla etkilemektedir. Katı yakıtlar Afrika ülkeleri ve Hindistan’ın kırsal kesiminde %90’a varan oranda ısınma ve pişirme amacıyla kullanılmaktadır (8).

Bu kirleticilerin akut etkileri göz burun ve boğazda irritasyon, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, mide bulantısı ve astım alevlenmesin tetiklenmesi olarak karşımıza gelebilmektedir. Uzun dönem etkilerine bakıldığında bu kirleticilerin astım ve KOAH başta olmak üzere

solunum yolu hastalıklarına, solunum yolu enfeksiyonlarına, akciğer kanserine, hipersensitivite pnömonisine, kardiyovasküler hastalıklara, hasta bina sendromuna ve düşük doğum ağırlığı gibi birçok hastalığa neden olmaktadır (9). Ayrıca partiküller maddenin mantar veya bakterilerin taşınmasında aracı olduğu gösterilmiştir (10).

6 farklı ülkeden 12396 kişinin dahil edildiği bir çalışmada katılımcıların %38,8'inin iç ortam hava kirliliğine maruz kaldığı ve %8,8'inde KOAH geliştiği saptanmıştır. Aynı çalışmada ev içi kirlleticilerle KOAH riskinin 1.41 kat arttığı gösterilmiştir (11).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada biomass maruziyeti olan kadınlarda olmayanlara göre SFT parametrelerinde belirgin düşüş olduğu görülmüştür (12). Ayrıca Çin'de yapılan bir çalışmada kömür kullananlarda astım 1.73 kat, gaz yağı kullananlarda 2,65 kat daha fazla saptanmıştır (13). İç ortam hava kirliliğinin çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu riskini 2.17 kat arttırdığı saptanmıştır (14). Kadınlarda iç ortam hava kirliliği ile kardiyovasküler mortalite ilişkisi saptanmış olup bu ilişkinin kömür kullanım süresi ve miktarı ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur (15). İç ortam hava kirliliğinin etkilerini azaltmak için katı yakıt kullanımının azaltılması, havalandırma sistemlerinin geliştirilmesi, kapalı ortamda sigara içilmesinin yasaklanması, halkın iç ortam hava kirliliği hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Hava kirliliği göğüs hastalıkları ilgi alanına giren birçok hastalıkla doğrudan ilişkilidir ve hava kirliliğinin azaltılması bu hastalıklarla mücadele için koruyucu hekimlik açısından önemli bir yer tutmaktadır. Hava kirliliği ile mücadelede bireysel ve toplumsal olarak yapılacak birçok şey olmakla beraber veriye ve bilgiye dayalı bir politika üretip meslek örgütleri ve hatta siyasi partilerin çevre ve ekoloji politikalarına etki ederek onları bu değişikliğe zorlamak gerekmektedir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Türkiye'de izlediğimiz kirlilik parametreleri sınırlı
- Ölçümlerde elde edilen verilerin kalitesi düşük
- PM2,5 sınır değerimiz yok
- Hava kirliliğinin sağlık üzerine etkisini ortaya koyacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç var
- İç ortam hava kirliliği önemli bir morbidite ve mortalite nedeni
- Türkiye'de hava kirliletiçi yükünde son yıllarda artış meydana gelmesine karşın bunlarla mücadele için ülke olarak yeterli önlemleri almıyoruz

Kaynaklar:

1. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-05/documents/huff-particle.pdf>
2. Aydın S, Aydın S, Croteau G, et al. Ghrelin, Nitrite and Paraaxonase/Arylesterase Concentrations in Cement Plant Workers. Journal of Medical Biochemistry, 29, 78-83.
3. Mishra S. Siddiqui NA. Review on environmental and health impacts of cement manufacturing emissions. International Journal of Geology, Agriculture and Environmental Sciences, 2, 26-31

4. Çapraz Ö, Deniz A, Doğan N, et al. Effects of air pollution on respiratory hospital admissions in İstanbul, Turkey, 2013 to 2015. Chemosphere Volume 181, August 2017, Pages 544-550
5. Sen T, Astarcioglu MA, Asarcikli LD, et al. The effects of air pollution and weather conditions on the incidence of acute myocardial infarction. Am J Emerg Med 2016 Mar;34(3):449-54.
6. Muhammad S, Long X, Salman M, et al. COVID-19 pandemic and environmental pollution: A blessing in disguise?. Sci Total Environ 2020 Aug 1;728:138820.
7. <https://www.who.int/heli/risks/indoorair/indoorair/en/>
8. Kurmi OP, Lam KBH, Ayres JG, et al. Indoor air pollution and the lung in low- and medium-income countries. European Respiratory Journal 2012 40: 239-254
9. Hulin M, Simoni M, Viegi G, et al. Respiratory health and indoor air pollutants based on quantitative exposure assessments. Eur Respir J. 2012 Oct;40(4):1033-45.
10. Morakinyo OM, Mokgobu MI, Mukhola MS, et al. Biological Composition of Respirable Particulate Matter in an Industrial Vicinity in South Africa. Int J Environ Res Public Health. 2019 Feb; 16(4): 629.
11. Siddharthan T, Grigsby MR, Goodman D, et al. Association between Household Air Pollution Exposure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcomes in 13 Low- and Middle-Income Country Settings. Am J Respir Crit Care Med 2018 Mar 1;197(5):611-620
12. Balcan B, Akan S, Ugurlu AO, et al. Effects of biomass smoke on pulmonary functions: a case control study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 1615–1622.
13. Li S, Xu J, Jiang Z, et al. Correction to: Correlation between indoor air pollution and adult respiratory health in Zunyi City in Southwest China: situation in two different seasons. BMC Public Health (2019) 19:723
14. Buchner H, Rehfuess EA. Cooking and season as risk factors for acute lower respiratory infections in African children: a cross-sectional multi-country analysis. PLoS One 2015 Jun 4;10(6):e0128933.
15. Kim C, Seow WJ, Shu X, et al. Cooking Coal Use and All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort Study of Women in Shanghai, China. Environ Health Perspect 2016 Sep;124(9):1384-9.

TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020

Sana Kongre



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 1 | 10.15 – 11.15

Çevre Sorunları ve Akciğer Sağlığı Çalışma Grubu

Türkiye'nin Hava: Bugün, Gelecek ve Riskler (YUVARLAK MASA)

Oturum Başkanları: Haluk Celaleddin Çalışır, Kayıhan Pala

- Türkiye'de hava kirliliği kaynakları ve riskler
Sebahat Genç
- Hava kirliliği ve geleceğimiz
Pelin Duru Çetinkaya
- İç ortam kirliliği ve sağlık
Ela Erdem Eralp
- Türkiye'de hava kirliliği
Cavit Işık Yavuz

Oturum Adı: Yoğun Bakımda İnfeksiyonlar (PANEL)

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖZÇELİK

Kurum: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: neslihan.ozcelik@erdogan.edu.tr

Özet:

Oturumun ilk sunumunda Prof. Dr. Cenk Kıraklı hocamız yoğun bakımda (YB) fungal infeksiyonlardan bahsetti. Genellikle YB hastaları yaşlı, immunsupresif, diyabet, böbrek hastalığı ve KOAH gibi ek hastalığa sahip kişilerdir. Nazokomiyal infeksiyonlara her zaman daha açıktırlar. Wincent ve ark. yapmış olduğu geniş çaplı bir çalışmada infeksiyon oranı %51, bu infeksiyonların %19'u mantar infeksiyonu ve %16 oranında antifungal kullanımı var. Mantar infeksiyonları mortalite, maliyet ve hastanede kalış süresinde artışa sebep olur. Hastalığın tanısını koyarken dikkat edilecek parametreler; kişinin mesleği, seyahat öyküsü, hobileri, ve belli bölgeler için endemik mantar türlerini sorgulamak için yaşadığı coğrafi bölgedir. En sık etken Candida ve Aspergillus olmakla birlikte hastalara göre etkenler Tablo 1'de özetlenmiştir. Burada olası etkeni araştırırken sorulacak ilk soru 'sorun nerede' nötrofillerde mi, hücresel bağışıklıkta mı? salgısal bağışıklıkta mıdır? bilmek gerekir. Ayrıca bağışıklığın baskılanma süresi, ağırlığı, kişinin aldığı tüm tedaviler, radyoterapi öyküsü, kullanmış olduğu profilaktik ajanlar, hastanede mi toplumda mı geliştiği ve inşaat vb gibi hastane koşullarının bilinmesi gerekir.

Tablo 1: Hastalara göre mantar infeksiyonu etkenleri

Akciğer nakli	Aspergillus, candida, penumocystis ve cryptococ
Hematolojik malignite	Aspergillus, zigomisetler, fusarium, pneumocystis
Hematopoetik kök hücre ve solid organ nakilleri	İnvaziv aspergillosis
Hematolojil olmayan malign tümör	Candida
HIV pozitif ve T hücre disfonksiyonu	Kriptokok santral sisnir sistemi tutulumu

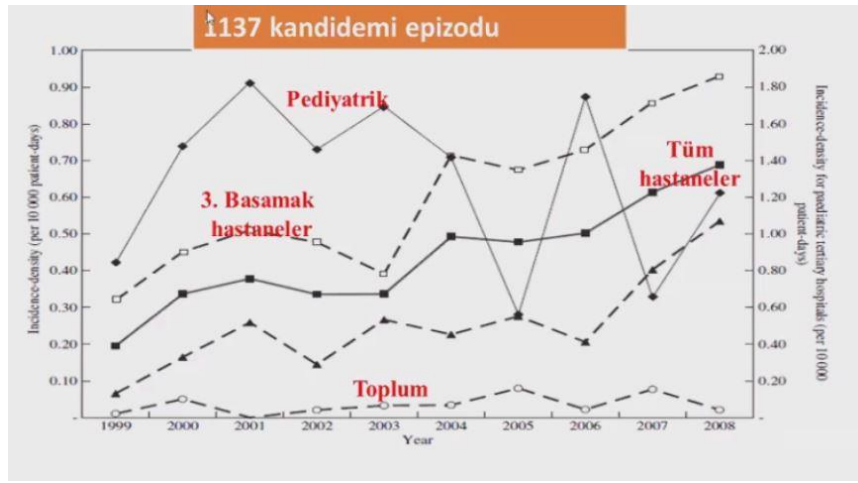
Klinikte; nötropenik ve immunyetsizlikli hastada geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıtız sürekli ateş, non-produktif öksürük, plöritik göğüs ağrısı, dispne, mediastinal lenfadenopatilere bağılı obstruktif bulgular, hemoptizi (invaziv aspergillosiste ve mucormycosisde), alerjik bronşiyal astım, alerjik bronko-pulmoner mikozlar, bronkosentrik granuloma ve ekstrinsik alerjik alveolit görülebilir.

Akciğer dışı bulgulardan; romatolojik sendromlar (artrit, artralji, eritema nodosum, perikardit), endemik mantarların hematojen yayılımına bağılı (deride papüler püstüler lezyonlar, kemik ve eklem bulguları, sepsis bulguları ve kötü prognozu işaret eden beyin ve meninks tutulumu bulguları) olabilmektedir. AIDS ve cryptococcosis hastalarında meningoensefalit, Aspergillus ve mucor türlerinde SSS tutulumu görülebilmektedir.

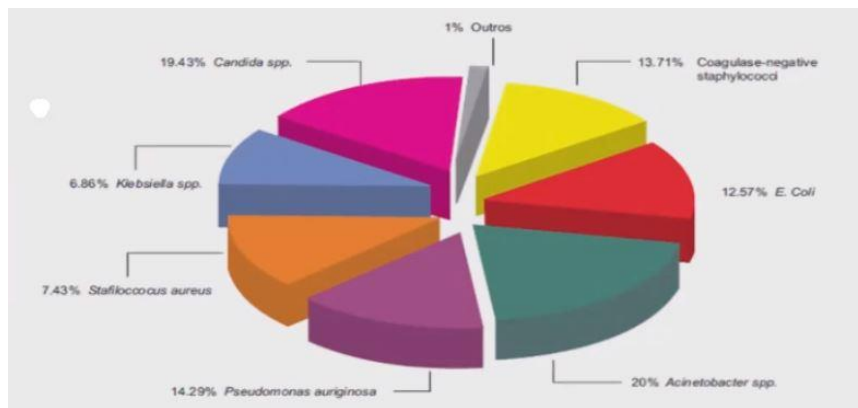
Hepatosplenik candidiasis hastalarında karaciğer ve dalak, candida türlerinde kas ve göz tutulumu, aspergillus türlerinde nasal pasajlar ve sinüslerin tutulumu görülebilmektedir.

Kandida

Yoğun bakımda en sık görülen candida enfeksiyonudur (9.8/1000 yatış). Yüksek morbidite ve mortliteye sahiptir (%30-60). Tanı koyulması zordur, kültür pozitifliği yalnızca %50 civarındadır. Ampirik tedavi için kritik hastalarda invaziv kandidiyazis için risk faktörleri belirlenebilir. Bir başka sorun flukonazol direncinde meydana gelen artıştır. Yapılan bir çalışmada, 14 YB ünitesinde kandidemi insidansı aynı hastanelerin YB dışı alanlarına göre 11 kat daha fazla bulunmuştur (Şekil 1) (1). Ülkemizden Dereli ve ark. yaptığı bir çalışmada da yine %20'ye yakın kandida enfeksiyonu saptanmıştır (Şekil 2) (2).



Şekil 1: Yoğun bakımlarda kandidemi insidansı



Şekil 2: Yoğun bakımlarda nazokomiyal enfeksiyon oranları

Tanıda mikroskopik incelemenin negatif olması kesin yokluğunu göstermez, kültür pozitifliği %20-50 civarında, biyomarkerlarda ise (B-D Glukan, Mannan, PCR, Derm tüp antibody, hifal duvar proteini gibi..) sensitivite ve/veya spesifite sorunları mevcuttur. Tanı koymak zordur, bunun için bazı indexler çalışılmıştır.

- **Kandida kolonizasyon indexi (CI):** etkilenen alan sayısı/ test edilen alan sayısı ve **Corrected Kandida Kolonizasyon Indexi (CCI):** CI x ağır kolonize olan alan sayısı / Test edilen alan sayısı. CI >0.5 tanıdan altı gün önce tüm hastaları teşhis edebilir (3).
- **Kandida Skoru:** skor 2.5 üzerinde ise candida infeksiyonu için sensitivite %81, Spesifite %74 bulunmuştur (Şekil 3)(4).

Parametre	Skor
Çoklu kolonizasyon	1
TPN	1
Cerrahi Hasta	1
Ağır sepsis	2

Şekil 3: Kandida skoru bileşenleri

Hastanın malignite, diyabet, diyaliz, steroidler, TPN, yanık, cerrahi (GİS) gibi risk faktörleri ve ateş varsa ve antibiyotiklere yanıt alınamıyorsa kandida kolonizasyonu düşünülmelidir. Buna cilt veya mukozal hasar eklenirse, girişimsel işlemler ve özellikle GİS cerrahisi de varsa infeksiyon gelişme olasılığı (invaziv candidiasis) çok yüksektir.

Tedavi yöntemlerimiz; profilaktik, preemptif, empirik ve kanıtlanmış tedavidir.

Ampirik tedavi; nötropenik olmayan hastada invaziv kandida için risk faktörleri varsa, ateşi açıklayacak başka neden yoksa, kandida serolojisi pozitifse ampirik tedavi en kısa sürede başlanmalıdır. Ampirik olarak Ekinokandinler (mikofungin, Anidulafungin, kaspofungin), Flukonazol, Lipozomal amfoterisin B tedavileri önerilir. Tedavi geniş başlanarak de-eskalasyon yapılabilir.

Aspergillus

Genel olarak YB ‘da invaziv pulmoner aspergilloz (IPA) hakkında doğru bilgi azdır. İnsidansı %0.3-%5.8 arasında. Mortalitesi %20 ‘dir. Risk faktörleri; hematolojik malignite, solid organ alıcısı (özellikle akciğer), kemik iliği transplant alıcısı, uzun süre steroid tedavisi, kronik obstruktif pulmoner hastalık, ciddi yanıklar ve önceki kardiyak cerrahidir. Tanıda doku biyopsisi, bronkoalveolar lavajdır ve bağışıklığı baskılanmış hastada balgam örneğidir. Ardışık 3 örnekte aspergillus izolasyonu varsa tanı %92’dir. Kültürle kombine olarak 1,3 B-D glukan testi kullanılır. Spesifik değildir. Galaktomannan oldukça duyarlı ve özgüdür. Tedavi yanıtını izlemede de başarılıdır. Tedavide ilk seçenek Varikonazol ve ekonikandin kombinasyonu, intolerans varsa lipozomal amfoterisin B kullanılır.

Oturumun ikinci sunumunda Prof. Dr. Hüsnü Pullukçu hocamız viral pnömonilerden bahsetti. Viral pnömoniler toplum kökenli pnömonilerin yaklaşık %30'unu oluşturur. Önceden viral kültür ve antijen testleri ile tanı koymaya çalışılıyordu, günümüzde PCR yaygınlaşması ile tanı oranları da artmıştır. Erişkin viral pnömoni yapan etkenler Şekil 4'te gösterilmiştir. Burada klinisyeni en çok zorlayan bakteriyel ve viral infeksiyon ayırımını yapabilmektir (5). Tablo 2'de viral ve bakteriyel infeksiyonları ayırmak için yol gösterecek noktalar vurgulanmıştır. Yapılan çalışmalarda en sık RSV, Influenza ve rhinovirüsler saptansa da genellikle mixt enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir (pandemi dahil edilmemiştir) (6,7,8).

ERİŞKİN VE ÇOCUKLARDA VİRAL PNÖMONİ YAPAN ETKENLER	
• İnfluenza A ve B virüsleri • Solunum sinsityal virüsü (SSV) • Rinovirüsler • Parainfluenza tip1, 2, 3 ve 4 • Adenovirüs • İnsan Metapnömovirüsü • Koronavirüsler:229E,NL63, - OC43, HKU,SARS,MERS) • Varisella Zoster Virüsü • Epstein-Barr virüsü • İnsan Herpes Virüsü 6 ve 7 • Herpes Simpleks Virüsü	• Yeni polyomavirüsler • Hantavirüs • İnsan bokavirüsü • Enterovirüsler • Kızamık virüsü • Sitomegalovirüs
+ COVID19	

Şekil 4: Viral Pnömoni etkenleri

Tablo 2: Viral- bakteriyel infeksiyon özellikleri

	VİRAL	BAKTERİYEL
Yaş	<5y	Erişkin
Epidemik durum	Salgın var	-
Hastalık seyri	Yavaş başlangıç	Ani başlangıç
Klinik özellik	Rinit, "wheezing" Kas ağrısı	Yüksek ateş, takipne
Belirteçler		
Beyaz küre*	<10.000/mm ³	>15.000/mm ³
CRP	negatif	>60 mg/L
Prokalsitonin	<0.1 µg/L	>0.5 µg/L
Akciğer grafisi	İntersitsiyel gölge koyuluğu, iki taraflı	Lober alveoler infiltrat
AB tedavisine yanıt	Yavaş veya yok	Hızlı

Mortaliteyi etkileyen faktörlere bakıldığında virüs tipinin çok önemli bir faktör olmadığı, asıl önemli olanın pnömoni şiddet indexi olduğu görülmüştür. Şiddetli pnömonide viral etkenler unutulmamalıdır. Viral infeksiyonun doğru tanı ve tedavisi uygulanmalıdır. Solunum viral panel burada bize yol gösterecektir. Yaşlı hastalarda viral pnömonilerde hospitalizasyon ve mortalite daha yüksektir.

- **Rhinovirüs;** 160'dan fazla serotip mevcut. İlkbahar sonu ve erken sonbaharda prevalans artar. Nazokomiyal salgınlara neden olabilir. Soğuk algınlığının %80'inden

sorumlu. Yaşlı ve immunsupresif hastaları daha ağır etkiler, KOAH hastalarında alevlenmelere sebep olabilir.

- **Adenovirüs;** 67 serotip, damlacık ve doğrudan bulaş yolu ile yayılabilir. Dezenfektanlara dirençli, askeri birlikler gibi kapalı alanlarda salgınlara neden olabilir. Yenidoğanlarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda ağır infeksiyonlara sebep olabilir.
- **Respiratory Syncytial Virus (RSV);** çocuklarda sık, erişkinde kronik akciğer hastalığı olanlarda, yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış olanlarda ağır infeksiyon ve mortaliteye sebep olur. Bu hastalarda RSV aşısı gereklidir. Erişkinde Palivizumab profilaksisi endikasyon dışı başvurusu yapılarak kullanılabilir.
- **Parainfluenza Virüs;** 4 serotip, çocuklarda krup ve bronşiolit yapar. Erişkinde ateş boğaz ağrısı, sinüzit, wheezing yapabilir. Bu infeksiyon sonucunda BOOP ve dev hücreli pnömoni oluşabilir.
- **Human metapnömovirüs;** bronşiolit ve ÜSYE tablosu yapar. Yaşlılar ve altta yatan hastalığı olanlar daha ağır etkilenir.
- **Coronavirüsler;** 1960'larda keşfedilmiş, 6 insan CoV tespit edilmiş. Genelde hafif-orta ÜSYE ile seyrederken SARS-CoV ve MERS-CoV ağır infeksiyonlara sebep olmuşlardır. Günümüzde Covid-19 salgını pandemi şeklinde devam etmektedir.
- **CMV;** immunsupresyon durumunda çok ciddi pnömoniler yapabilir.
- **Influenza;** H1N1 bulaş ve yayılımı çok fazla ancak mortalitesi %1 civarında olan bir virüstür. Aşısı çok çabuk bulunmuştur ve medikal tedavisi vardır. Türkiye de H1N1 pandemisinde 647 ölüm gerçekleşmişti. İnfluenzada en çok korkulan Antijenik drift, Antijenik shift gelişmesi ile yeni bir suş gelişmesi ve mortalitesi çok yüksek farklı suşların ve salgınların meydana gelmesidir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- Nazokomiyal fungal infeksiyonlarda en sık karşılaşılan etken Kandida'dır, yoğun bakımlarda görülme sıklığı 11 kat daha fazladır.
- Non albicans kandida sıklığı da giderek artmaktadır ve flukonazol direnci dikkat edilmesi gereken bir konudur.
- Tanı zor ve mortalite yüksek olduğundan erken tanı önemlidir. Risk faktörleri bilinerek ampirik tedavi başlanmalıdır. Septik yoğun bakım hastasında ampirik tedavide Ekinokandinler ön planda değerlendirilmeli, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda yine ampirik tedavide Ekinokandinler ön planda tutulmalıdır.
- İPA 'da ise Varikonazol/ Varikonazol+Ekinokandin kombinasyonu ilk seçenek olarak kullanılmalıdır.
- Yoğun bakımlarda bakteriyel ve viral pnömonilerin birlikte olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Bu durumlarda solunum viral panel hızlıca bize yol gösterebilecek bir tetkiktir.
- Yaşlı hastalarda viral pnömonilerde hospitalizasyon ve mortalite daha yüksektir.

Kaynaklar:

1. Playford, E. G., Nimmo, G. R., Tilse, M, et al. Increasing incidence of candidaemia: long-term epidemiological trends, Queensland, Australia, 1999–2008. Journal of Hospital Infection, 2010;76(1), 46-51.
2. Dereli, N., Ozayar, E., Degerli, S, et al. Three-year evaluation of nosocomial infection rates of the ICU. Revista Brasileira de Anestesiologia, 2013; 63(1), 79-84.
3. Pittet, D., Monod, M., Suter, P. et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Annals of surgery, 1994; 220(6), 751.
4. León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P. et al. A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Critical care medicine, 2006; 34(3), 730-737.
5. Çiçek, C., Arslan, A., Karakuş, H. et al. Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum viruslarının prevalansı ve mevsimsel dağılımı, 2002-2014. Mikrobiyol Bul, 2015; 49(2), 188-200.
6. Johnstone, J., Majumdar, S. R., Fox, J. D., et al. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. Chest, 2008; 134(6), 1141-1148.
7. Kim, E. S., Park, K. U., Lee, S. H., et al. Comparison of viral infection in healthcare-associated pneumonia (HCAP) and community-acquired pneumonia (CAP). PloS one, 2018; 13(2), e0192893.
8. Serin, D. Ç., Pullukçu, H., Çiçek, C., et al. Bacterial and viral etiology in hospitalized community acquired pneumonia with molecular methods and clinical evaluation. The Journal of Infection in Developing Countries, 2014; 8(04), 510-518.

 TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sancılı Kongre



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 2 | 10.15 – 11.15

Solunum Sistemi Enfeksiyonları ve Yoğun Bakım Çalışma Grubu

Yoğun Bakımda Enfeksiyonlar (PANEL)

Oturum Başkanları: Gül Gürsel, Cenk Kıraklı

• Fungal Enfeksiyon
Cenk Kıraklı

• Viral Enfeksiyon
Hüsnü Pullukçu

Oturum Adı: KOAH'da Erken Tanı

Özetleyen: Uz. Dr. Ayşe BAHA

Kurum: Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, KKTC

E-mail: dr_aysedemir@hotmail.com

Özet:

Erken KOAH, hafif KOAH (erken evre KOAH) ile eş anlamlı değildir. Bu terim tam olarak spirometrik KOAH gelişmeden önceki aşamayı işaret eder, yani hastalığın doğal seyirindeki bir zaman noktası ile ilgilidir. Günümüzde KOAH'taki en erken değişikliklerin duyarlı kişilerde ne zaman başladığı hakkında çok az şey bilinmektedir. Ancak bunların in-utero dönemden itibaren başladığı; akciğer gelişimi, tekrarlayan enfeksiyonlar, pasif tütün dumanı maruziyeti gibi nedenlerle çocukluk ve adolesan yaşta ilerlediği ve sonraki yıllarda hastalık noktasına ulaştığı noktasında görüş vardır. Erken KOAH bildiğimiz ancak küresel fikir birliği olmadığı için üzerinde az durduğumuz bir konudur. Bu nedenle Erken KOAH için tanı kriterleri olması gerektiğini savunan Martinez ve arkadaşları tarafından Tablo 1'de gösterilen kriterlerin kullanılması önerilmiştir. Buna göre 2 majör ve 1 minör kriter varlığında bireyin Erken KOAH olarak kabul edilebileceği savunulmaktadır (1). Günümüzde bu kriterler Erken KOAH ile ilgili çalışmalarda sıkça kullanılmakla beraber, doğruyu yansıtmadığını düşünen araştırmacılar da vardır. Son zamanlarda yayınlanan akciğer yörüngesi çalışmalarında bireylerin çoğunda hızlı FEV1 kaybı olmadan KOAH geliştiği bildirilmiştir. Dolayısıyla Martinez'in minör kriterlerinden biri olan hızlı FEV1 kaybının bir kısım hastayı tanımlama dışı bırakacağı düşünülmektedir (2). Ayrıca KOAH hastalarının %20-40'ı hiç sigara içmemiştir. Ancak majör kriterlere sigara kullanım öyküsünün bulunması yine pek çok hastayı tanımlama dışı bırakabilir (2).

Öte yandan Siafakas ve arkadaşları FEV1/FVC'si 70'in üzerinde ve FEV1'i %80'in üzerinde ancak kronik solunum semptomları olan tüm bireylerin Erken KOAH olarak kabul edilmesi gerektiğini savunmaktadır (Tablo 2) (3). Bu öneri 2001 ve 2003 GOLD kılavuzunda bulunan ve 2006'da yeterli kanıt olmadığı gerekçesiyle sınıflamadan çıkartılan Evre 0 KOAH'a denk gelmektedir. Siafakas'a göre hastalığın SFT'de görünür hale gelmesi için maruziyetlerin üzerinden en az 2-3 dekad geçmiş olması gerekir ancak bu sürede hastaların çoğu semptomatiktir. O nedenle bu preklinik aşamanın dikkatle incelenmesi gereklidir (3).

Farklı öneriler bulunması, öneriler konusunda kanıtlar düzeyinde karşıt görüşler ortaya atılması nedeni ile Erken KOAH tanı kriterleri ve tanı yöntemleri netlik kazanmamıştır. Ancak görünen odur ki semptomlar bizleri tanıya götürmede oldukça önemlidir. Allinson ve arkadaşlarının yaklaşık 40 yıllık takip çalışmasına göre sigara içmeyen bireyler erken yaşlarda kronik pulmoner semptomlara sahipse, gelecekte KOAH gelişme olasılığı oldukça yüksek görünmektedir (4). Çolak ve arkadaşlarının Copenhagen çalışmasından aldıkları bir kesitte yaptıkları Erken KOAH çalışmasında gösterilmiştir ki, Erken KOAH'ı olan semptomatik bireylerde akut bronşit nedeniyle hastaneye yatış, pnömoni nedeni ile hastaneye yatış ve tüm nedeni mortalite Erken KOAH'ı olan Asemptomatik vakalara göre belirgin şekilde daha fazladır (sırasıyla HR 29.5, 3.47, 2.03) (5). Tanı yöntemlerinde spirometri kullanımının yeri sınırlıdır. KOAH'ta en erken patolojik değişikliğin küçük hava yollarında olduğu düşünüldüğünde, küçük hava yollarını yansıtmada uzun süredir etkinliği kanıtlanmış durumda olan FEF 25-75 parametresinin kullanımı gündeme gelmiştir. Üstelik FEF 25-75, küçük hava

yollarının osilometrik değerlendirilmesine yakın sonuçlar vermektedir. Ancak FEF 25-75'in FVC'den etkilenmesi, büyük hava yollarını da yansıması, ayrıca patolojik değişikliklerin derecesi ile korele olmaması nedeni ile bu parametrenin kullanılmaması gerektiğini savunan araştırmaların sayısı hiç de az değildir. Osilometri basit tekniği nedeni ile pediatrik pulmonolojide yaygın kullanılan, sadece tidal soluk ölçümü ile yapılabilen ve kısa süreli (35-45) bir tetkiktir. Osilometrenin küçük hava yollarını değerlendirmedeki başarısı pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Ancak referans değerler bulunmaması, standart metodoloji belirlenmemiş olması gibi dezavantajları mevcuttur. Erken KOAH tanısında görüntüleme yöntemleri de son dönemlerde popülerdir. Özellikle kantitatif BT teknikleri olan Parametric Response Mapping (PRM) ve Disease Probability Measure (DPM) normal akciğer alanlarını amfizem ve küçük hava yolu patolojisinden ayırmada oldukça hassastır. Bunun yanı sıra Xenon diffüzyon MR yönteminin Erken KOAH tanısındaki başarısı aktif bir çalışma konusudur.

Erken KOAH tanısı için kullanabileceğimiz biyobelirteç yoktur. Ancak normal SFT'li sigara içen bireylerde küçük hava yollarındaki remodellingin kanıtlanmasında YKL-40 en çok çalışılmış biyobelirteçtir. YKL-40 kitin bağlayıcı glikoproteindir. Mitogenez, farklılaşma ve hücre dışı matris homeostazının kontrolünü sağlar. Remodelling ile seyreden alerjik rinit, astım, IPF gibi pek çok hastalıkta çalışılmıştır. Ortamda YKL-40 salgılayan hücreler olması doku iltihabı ve remodellingi tetiklemektedir. Nitekim, yapılan çalışmalar göstermiştir ki sigara içmeyen ve KOAH'ı olmayan bireylerde YKL-40 ekspresyonu olmazken, KOAH'ı olmayan sigara içicilerin küçük hava yollarında YKL-40 ekspresyonu mevcuttur ve KOAH'ı olan sigara içicilerde düzeyi daha da artar.

Henüz belirsiz bir konu olması nedeni ile tedavisi konusunda yapabileceklerimiz de muallaktır. Günümüzde SFT'si normal ancak kronik solunumsal yakınmaları olan bireylerde yapılabilecek en iyi yaklaşım korumadır. Bu amaçla sigaranın bırakılması ya da diğer çevresel ve mesleki maruziyetleri azaltmaya yönelik girişimler etkili olabilir. C, D ve E vitamini takviyesinin akciğer fonksiyonları üzerine etkisi gösterilmiştir, henüz Erken KOAH'ta yapılmış bir çalışma olmasa da sağlıklı beslenmenin her yaşta akciğer fonksiyonlarına olumlu katkı yapacağı düşünülmektedir. Bugüne kadar Erken KOAH için yapılmış bir farmakolojik yaklaşım çalışması yoktur. Pulmoner rehabilitasyonun, sigara bırakma girişimleri ile birlikte, bu kişilerde FEV1 kaybını azaltacağına dair kısıtlı sayıda da olsa veri vardır.

Oturumun verdiği mesajlar:

- “Erken KOAH”, KOAH'ın erken evresi (hafif hastalık) ile karıştırılmamalıdır. KOAH'tan önceki aşama olarak düşünülmelidir (Pre-KOAH).
- Erken KOAH'ı tespit edebilmek önemlidir, çünkü buz dağının altındaki kısımdır.
- Erken KOAH için kesin tanı kriterleri yoktur. Ancak genç yaş ve GOLD sınıflamasına göre normal spirometri majör kriterler olarak düşünülmeli, diğer kriterlerin belirlenmesi için ileri çalışmalar yapılmalıdır.
- Akciğer koruyucu yaklaşımların intaruterin dönemden başlayarak, her yaşta ve her risk grubunda uygulanması, gelecekte bizleri bekleyen “Erken KOAH” yükünü hafifletecektir.

Tablo 1: Martinez'e göre Erken KOAH tanı kriterleri (Martinez et al.)

Majör	Yaş <50/yıl
	En az 10 p-y sigara öyküsü
Minör	FEV1/FVC>LLN
	Uyumlu BT anormallikleri
	Hızlı FEV1 kaybı (yılda >60 mL)

Tablo 2: Siafakas'a göre Erken KOAH tanı kriterleri ve konu hakkında önerileri

Kriterler	Öneriler
FEV1/FVC > 0.7 FEV1 > %80 Uyumlu solunum semptomlarının varlığı	GOLD-0 tekrar sınıflamaya alınmalıdır Erken KOAH "preklinik" aşamadır Bu dönemde biyomoleküler araştırma yapılmalıdır 18-20 yaş rutin spirometri yapılmalıdır

Kaynaklar:

1. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respir Crit Care Med 2018; 197: 1540–1551.
2. Agusti A, Faner R. How to Define Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(7):973.
3. Siafakas N, Bizymi N, Mathioudakis A, et al. EARLY versus MILD Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Respir Med 2018; 140: 127–131.
4. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:662–672.
5. Çolak Y, Shoaib Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Prevalence, Characteristics, And Prognosis Of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(6):671–680.



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 3 | 10.15 – 11.15

KOAH Çalışma Grubu

KOAH'da Erken Tanı (YUVARLAK MASA)

Oturum Başkanları: Mehmet Polatlı, Hanifi Yıldız

- Erken KOAH tanımı: GOLD 0 / 1, hızlı FEV1 kaybı
Elif Şen
- Erken KOAH tanısında yöntemler
Ayşe Baha
- Erken KOAH tedavi edilmeli mi?
Nurdan Köktürk

Oturum Adı: Gerçek Bir Salgın Mı? Salgın Analizi ile Yeni Coronavirus (COVID-19)

(PANEL)

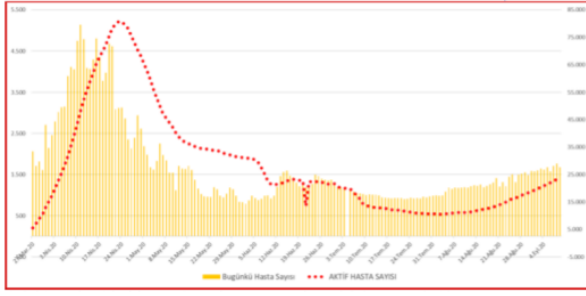
Özetleyen: Uz. Dr. Ümran ÖZDEN SERTÇELİK

Kurum: Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

E-mail: umranozdensertcelik@yahoo.com

Özet:

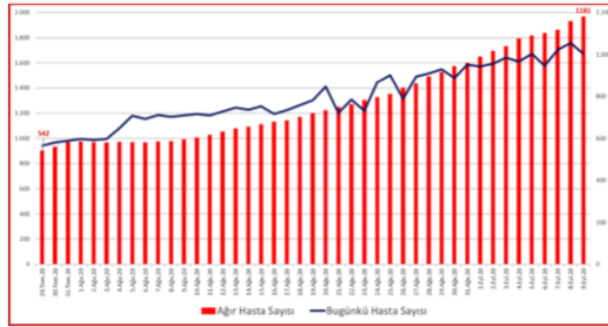
COVID-19 salgının başlangıcından itibaren şu zamana kadar 39 milyon kişi COVID-19 hastalığı tanısı almış olup 1 milyon hasta ise hayatını kaybetmiştir. Vaka sayıları açısından 1. sırada Amerika yer alırken Amerika'yı Güneydoğu Asya ve Avrupa kıtası takip etmektedir. Ölümmler Amerika kıtasında daha fazla olmakla birlikte Avrupa kıtasının 2.sırada yer aldığı görülmektedir. Avrupa'da yer alan ülkeler arasında Rusya ve İspanya'da vaka sayıları diğer ülkelere göre daha fazladır (1). Salgının başladığı Çin'de vaka sayıları kontrol altına alınmış olup ölümler ciddi oranda azalmıştır. Bunun nedenleri ise; 2003 yılındaki SARS salgınından dersler çıkarılması ve salgına karşı hazırlık yapılması, salgına dair bilgilerin devlet, bilim insanları ve halk ile paylaşılması, pandemi eylem planının hazırlanması, donanımlı laboratuvarların oluşturulmasıdır. Ülkemizde de bazı önlemlerin alınması ile salgının başlangıç dönemini iyi bir şekilde yönettiğimiz söylenebilir. Özellikle epidemik bölgelerden uçuşların kapatılması, hudut ve sahillerin kapatılması, okulların kapatılması, 65 yaş üstü ve 20 yaş altına sokağa çıkma yasağı getirilmesi, esnek çalışma ve evde kalma gibi önlemler salgını iyi yönetmemize katkı sağlamıştır. Sağlık bakanlığı kapsamında kurulan bilimsel danışma kurulu 24 Ocak 2020 itibari ile ilk COVID-19 rehberini yayınlamış ve eylem planı hazırlanmıştır. Ancak bütün önlemlere rağmen 11 Mart 2020 tarihinde ilk vaka saptanmıştır. Bu tarihten itibaren alınan önlemlere rağmen vaka sayılarında hızlı bir artış olmuştur. Bunun nedeni ise; başlangıçta sınırlı sayıda laboratuvarda rtPCR testinin yapılıyor olması, test sayımızın yeterli olmaması ve sadece 2.-3. basamak hastanelerde tanı ve tedavinin yapılıyor olması olarak düşünülebilir. Ayrıca sadece semptomu olan hastalara test yapılıyor olması, PCR negatif pnömonik infiltrasyonu olan hastaları saptayamamıza neden olmuştur. COVID-19 ilişkili ölümlerde ölüm sebebi olarak bildirimlerinde sıkıntılar olduğu ve geçmiş yıllara göre özellikle salgının yoğun olarak görüldüğü bölgelerde artık ölümlerin fazla olduğu saptanmıştır. Sağlık dışı diğer hizmetlerde ise il pandemi kurulları il bazında gereken önlemleri almakta zorluk yaşamış ve özgür iradeleri ile karar alma süreci işleyememiştir. Böylece salgın diğer Anadolu şehirlerinde de hızla artmıştır. Ayrıca iller arası giriş- çıkış yasaklarının kaldırılması, sosyal etkinlerin önlem alınmadan yapılması ile salgın tüm ülkeye yayılmış ve sağlık sistemi kilitlenme noktasına gelmiştir.



Şekil 1: Türkiye’de COVID-19 pandemisi sırasında günlük hasta ve aktif hasta sayıları



Şekil 2: Türkiye’de COVID-19 pandemisi sırasında günlük doğrulanmış yeni olgu ve ölüm



Şekil 3: COVID-19 pandemisi sırasında günlük hasta sayısı ve ağır hasta sayısı (2)

COVID-19 salgını tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bazı olumlu etkileri olmuş ve pandemi toplumda bazı fırsatların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bunlar;

- 1- Erişkin bağışıklaması: Erişkin bağışıklama oranları geçen yıllara göre artış gösterdi.
- 2- Riskli gruplar öğrenildi ve riskli grupların kimler olduğu araştırıldı.
- 3- Maske takmak: Her ne kadar maskeyi yanlış kullananlar olsa da maskenin önemi ve hangi maskelerin hangi durumlarda nasıl kullanılacağı anlatıldı.
- 4- El hijyeni: El hijyeninin önemi ve elin nasıl yıkanması gerektiği topluma çeşitli reklam ve medya kuruluşları aracılığı ile anlatılmaya çalışıldı. Özellikle sağlık çalışanlarında el yıkamanın arttığı görüldü.
- 5- Pandemi kavramı öğrenildi.
- 6- Elektronik ortamda toplantı yapabilmek, ders anlatabilmek veya dinlemek hatta kongrelerimizi bazı uygulamalar üzerinden yapabiliyor olmayı keşfettik.
- 7- Enfeksiyon hastalıkları bölümünün hangi grup hastalık ve hastalarla ilgilendiği, diğer bulaşıcı hastalıkların neler olduğu öğrenildi.
- 8- Diğer olası pandemi senaryoları ve yeni yaşam düzeni ile ilgili bilgiler edinildi.
- 9- Evde kalarak evde vakit geçirebilmeyi, yeni hobiler ve ailelerimizle daha kaliteli zaman geçirebilmeyi öğrendik.

COVID-19 salgını tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz insanlarını da hem fizyolojik hem de psikolojik olarak etkilemektedir. Böyle bir salgının 100 yılda bir görülmesi ve geleceğin öngörülememesi ve belirsizliğin olması bazı insanlarda panik duygusunun yoğun olarak hissetmesine ve kontrolü kaybetmesine neden olmuştur. Ayrıca ülkeleri yöneten siyasetçilerin kafa karıştırıcı söylemleri, bilimden uzak tutumları ve popülist yaklaşımlarıyla

topluma karşı olan sorumluluklarını yerine getirmemeleri nedeniyle salgını başarıyla yönetememelerine neden olmuştur. Ayrıca salgın nedeniyle bazı gruplar ve kişiler salgından sorumlu tutulmuş, bu gruplara karşı kötü davranışlar ötekileştirmeler, ırkçı tutumlar, damgalamalar ve etiketlemelerin daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum toplumda güvensizliğe ve korkuya neden olmuştur. Salgının özellikle kalabalık ve yoksulluğun daha fazla olduğu bölgelerde görülmesi toplumsal eşitsizliğin bir sonucudur. Salgının başladığı şehir olan Wuhan da Çin'in yüksek nüfuslu kentlerinden bir tanesi olup ticaret yollarının üzerinde bulunmakta ve nüfus giderek artmaktadır. Böylece yoksulluk artmakta ve sağlıkta eşitsizlik ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda insanlık daha fazla tüketim yapmakta ve doğayı tahrip etmekteyiz. Dolayısıyla salgını sadece ulus devlet sınırları içinde önlemler olarak çözülemeyeceği aşikardır. Sağlıkta ve toplumda eşitsizliğin devam etmesiyle salgınları sınırlamak ve yönetmek mümkün olmayacaktır. Sağlıklı bir şekilde yaşamak için sürdürülebilir yaşam ve sürdürülebilir gelecek inşaa etmemiz gerekmektedir.

Oturumun verdiği mesajlar:

- COVID-19 hastalarını belirlemek için özgül ve duyarlı bir teste ihtiyaç duyulmaktadır. Test sayıları arttırılmalı, toplumda herkes taranmalıdır.
- Antikor testleri ile toplumda COVID-19 yaygınlığı değerlendirilmeli, 1. Basamak sağlık merkezlerinin sağlık hizmetlerine aktif olarak katılımları sağlanmalıdır
- Tedavi etkinliği olmayan ilaçlar rejimden çıkarılmalı, hastalık sürecini daha iyi anlamak için komplikasyon ve re-enfeksiyon riski açısından COVID-19 geçiren hastalar yakın takip edilmeli ve değerlendirilmelidir.
- Bilim insanları COVID-19 ile ilişkili araştırmalar yapmak konusunda teşvik edilmelidir.
- Pandeminin topluma kazandırdığı en önemli fırsat erişkin bağışıklaması olmuştur.
- COVID-19 salgını yaşadığımız son salgın olmayacaktır. İnsanlığın ve ülkeleri yönetenlerin sürdürülebilir yaşam ve gelecek için uygun ortamları yaratması, toplumsal eşitsizliğin giderilmesi ve insan biliminin ön plana alınması ile salgınları yönetebilmemiz mümkün olacaktır.

Kaynaklar:

1. WHO COVID-19 dashboard, 17 Ekim 2020 Available from: URL: <https://covid19.who.int>
2. Pala K. Türkiye'de COVID-19 Pandemisi. TTB COVID-19 Pandemisi 6. Ay Değerlendirme Raporu. Türk Tabipleri Birliği; 2020. p.102-110.



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23. Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 1 | 11.30 – 12.30

Sağlık Politikaları Çalışma Grubu ve Solunum Sistemi Enfeksiyonları Çalışma Grubu

Gerçek Bir Salgın Mı? Salgın Analizi İle Yeni Coronavirüs (COVID-19) (PANEL)

Oturum Başkanları: Füsun Öner Eyüboğlu, Cenk Babayiğit

• Bu salgında neler oldu? Neler doğru neler yanlış ya da eksik yapıldı?

Füsun Öner Eyüboğlu

• Ne fırsatlar ortaya çıktı?

Hüsnü Pullukçu

• Tehditler: Bu son salgın değil

Osman Elbek



Oturum Adı: İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Tartışmalı Durumlar (KARŞIT GÖRÜŞ)

Özetleyen: Uz. Dr. Merve ERÇELİK

Kurum: Afyonkarahisar Dinar Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

E-mail: merveercelik8@gmail.com

Özet:

Olası UIP İPF'dir.

Flesichner ve ATS/ERS kılavuzunda olası UIP (usual interstitial pneumonia) konusunda küçük farklılıklar bulunmaktadır, Flesichner klavuzunda Olası UIP için biyopsi gerekli görülmez iken ATS/ERS kılavuzu biyopsi önermektedir. 315 hastayı kapsayan ARTEMIS çalışmasında UIP saptanan 111 hastanın biyopsisinin 108'inde idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) (%97,3) saptanırken; olası UIP paterni olan 84 hastanın 79'u (%94) İPF olarak saptanmıştır (1). 12 çalışmalı bir meta-analizde ise HRCT'de UIP paterni olan hastaların biyopsilerinde İPF oranı %99 iken, Olası UIP paterni olan hastaların %94'ünde İPF bulunmuştur (2). Sonuç olarak İPF tanısı için HRCT'de bal peteği görünümü şart değildir. Klinik olarak İPF tanısı olan hastalarda HRCT'de olası UIP paterni olması yeterlidir ve akciğer biyopsisine gerek yoktur. Klinik parametrelere bakıldığında; HRCT ve biyopsi sonuçları ile 2000 hastanın değerlendirildiği çalışmada 60 yaş üzerinde olmak ve akciğerlerin 1/3'ünden fazlasında retiküler dansite izlenen hastalarda İPF olasılığı %80'in üzerinde bulunmuştur (3). UIP skorlaması ile hasta değerlendirildiğinde hastanın HRCT'si olası UIP ve UIP skorlama puanı+ total traksiyon bronşiektazi skoru 10 üzerinde ise İPF olasılığı %97 olarak saptanmıştır. 1000 üzerinde hastada (%68 definite UIP+biyopsi, %32 olası UIP patoloji yok) Nintenaninib etkisine bakıldığında FVC kaybının ve antifibrotik yanıtın benzer olduğu gözlenmiştir (4). Sonuç olarak HRCT'de olası UIP paterni olan hastada İPF tanı olasılığını artıran parametreler; erkek cinsiyet, sigara içicisi olmak, ileri yaş, maruziyet öyküsü olmaması, klinik ve serolojik bağ doku hastalığı olmaması, HRCT'de artmış fibrozis skoru ve artmış traksiyon bronşiektazi skorudur. HRCT'de 'olası UIP' görünümü olan ve 'klinik olarak İPF kuşkusu' olan hasta İPF'dir. Biyopsi yapmaya gerek yoktur.

Olası UIP İPF değildir

Morell ve arkadaşlarının yaptığı 46 hastayı içeren çalışmada hastaların yarısına alternatif tanı konulmuştur (5). Nasıl bir hastalıktan bahsettiğimize bakarsak 2000 yılında ATS/ERS kılavuzu tanı için cerrahi biyopsiyi şart koşarken, 2011 yılında HRCT ile sınıflamalar oluşturuldu, 2018'de ise sınıflama geliştirilmiştir. Olası UIP'in İPF olduğuna dair Raghu ve arkadaşları tarafından yapılan Artemis çalışmasına ve Yagihashi tarafından yapılan Panther-İPF çalışmalarına bakıldığında her iki çalışmanın da daha önce bir komite tarafından İPF kabul edilerek kontrollü ilaç çalışmaları olduğuna dikkat edilmelidir. Burada 'selection bias' kaçınılmazdır, ilaç çalışmasından seçilmeleri bu çalışmaların gerçek yaşamı temsil etmeyeceğini göstermektedir. Bu yıl ERJ'de yayınlanan bir gerçek yaşam çalışmasına baktığımızda 242 olası hastanın 157'si İPF'ye ilerlerken 85 hastanın İPF'ye ilerlemediği saptanmıştır (6). Ayrıca bu 2 grubun yaşam sürelerinin birbirinden çok farklı (43,5 ay-72,1 ay) olduğu bulunmuştur. Randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut çalışmaların

ilaç çalışması olması, seçilmiş hastaları kapsamaması, gerçek yaşamı temsil etmeme sorunu, yan etkiler ve istatistiksel çalışmaların güvenilirliği konusunda soru işaretleri mevcuttur.

Tartışma:

1-Definite UIP de İPF midir? Değildir, diğer tanılar ekarte edildikten sonra ancak söylenebilir.

2-Cerrahi biyopsi bu yaş grubu için uygun mudur? Cerrahi biyopsi ile mortalite %15'leri bulmaktadır. Son kılavuzlar ile biyopsi oranı %30'lardan %5'lere düşmüştür.

3-Tedavi ne zaman başlanmalı? Eğer hastada İPF tanısı mevcutsa hastalık şiddetlenmeden tedavi edilmelidir. Eğer tanı kesin değil arada kalınmış ise hasta izlenebilir.

Bağ dokusu hastalıklarına bağlı UIP'de antifibrotik verilmelidir

Gerekçe 1; 2015 yılından itibaren antifibrotikleri İPF'de kullanıyoruz. INPULSIS 1 ve 2 çalışmalarında %32 hastanın gerçek İPF olmamasına rağmen ilaç etkinliğinin benzer olduğu görülmüştür (4). CAPACITY ve TOMORROW çalışmalarında da yıllık FVC düşüşünü azalttığı saptanmıştır. Sonuçta baktığımızda skleroderma dışı bağ dokusu hastalıklarında %30 oranında progresif fibrozis gelişebilmektedir.

Gerekçe 2; Fibrozis patogenezi benzerdir (7). Tetikleyici ve tetiklenen yer her ne olursa olsun benzer mediyatörler salgılandıktan sonra farklılıklar olsa da fibroblastlar etkilenerek benzer fibrozis gelişmektedir. Böylelikle en azından ortak kesişme noktalarında antifibrotik kombinasyonun yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Gerekçe 3; Prognoz (FVC'de azalma) ve klinik benzer ilerlemektedir. Burada sadece SENSIS çalışmasında farklılıklar izlenmekte, bu farklılık da sklerodermalı hastaları içermesinden kaynaklanmaktadır.

Gerekçe 4; Benzer genetik polimorfizmler bulunmaktadır.

Gerekçe 5; Farklı hastalık gruplarını kapsayan klinik etkinlik çalışmalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Nintenaninib ve Pirfenidonun yapılan çalışmalarında plaseboya göre etkinlik saptanmıştır (8).

Mayıs ayında Lancet'te yayınlanan INBUILD çalışmasında altta yatan neden ne olursa olsun progresif fibrozise ilerleyen akciğer hastalıklarında Nintenaninibin yıllık FVC düşüşünü azalttığı saptanmıştır. Bu endikasyonla Kanada ve Amerika'da onay alınmıştır. Antifibrotik etkilerinin yanı sıra mediatör salınımını engelleyerek anti-enflamatuvar yanıtlarının da olduğu savunulmaktadır. Haziran 2020'de yapılan randomize kontrollü olmayan gerçek yaşam çalışmasında; 1 aylık yüksek doz kortikosteroidlere rağmen iyileşmeyen sjögren, skleroderma ve miks konnektif bağ dokusu hastalığı olan 7 hastayı kapsayan gruba Pirfenidon ve Siklofosfomid verildiğinde fonksiyonel düzelme ve HRCT skorlarında azalma saptandı (9). Bu sonuç fibrozisi durdurmak dışında geriye dönüş olabileceği umudunu da doğurdu.

Bağ dokusu hastalıklarına bağlı UIP'de antifibrotik verilmemelidir

Fibrozis ortak yolak olabilir ancak astımda da tüberkülozda da fibrozis oluyor, bu hastalara da mı antifibrotik vermeliyiz?

Sonucu fibrozis olarak yorumlamamalı, İPF'de anormal iyileşme olurken bağ dokusu hastalıklarında anti-enflamatuar yanıtta anormallik olduğunu unutmamalıyız. SENSİS çalışmasına bakarsak hasta sayısının az olması nedeni ile 41 ml bir değerin yeterli olmadığına dikkat etmeliyiz (8). Bunun yanında 41 ml için mortalite de %13'lük bir artış olduğuna dikkat etmeliyiz ve hastaların yarısının da Mikofenolat kullandığını gözden kaçırmamalıyız. SENSİS'de Japonlar'ın Mikofenolatı %5 kullanırken diğer grupta kullanımın %50 olduğunu ve 1 yılsonunda Japonlar'da Ninteninib ile plasebo grubu arasında fark olmadığı gözlenmiştir.

Aynı zamanda sistemik sklerozu olan hastalarda Ninteninib kolunda ilaç yan etkisi olarak %76 diyare gözlenmiş sonuç olarak ortalama 3,22 kg (plasebo grubu 0,25 kg) kilo kaybı saptanmıştır. Zaten beslenme sorunları yaşayan bu grupta bu da göz ardı edilemeyecek bir yan etkidir (8).

Pirfenidon'a ait çalışma bulunmamaktadır.

Cerrahpaşa tarafından yapılan 102 Siklofosfomid kullanan skleroderma hastasını kapsayan çalışmada survinin 40 yıl olduğu, UIP gelişmesi sonrası hastaların %70'inin yaşamına devam ettiği saptanmıştır. İPF 'lere baktığımızda beklenen ortalama survi 2,5 yıldır.

Kullanabileceğimiz antiinflammatuar ilaç yok mu? Yapılan çalışmalarda sklerodermalı hastalarda Siklofosfomidin plaseboya kıyasla FVC ve çok sayıda değişken üzerine anlamlı olumlu yanıtları saptanmıştır, kesildikten sonra da etkisi 1 yıl devam etmektedir. Akciğer tutulumu olan 298 sklerodermalı hastanın incelendiği bir başka çalışmada hem Siklofosfomid hem de Rituximab ile solunum fonksiyonlarında kötüleşmenin önlendiği ve iyileşme sağladığı saptanmıştır (10).

Sklerodermalılarda otolog kök hücre nakli de son zamanlarda denenmektedir (11). Sonuç olarak sklerodermalılarda antifibrotik ilacın yan etkileri kabul edilemez.

Oturumun verdiği mesajlar:

- HRCT'de olası UIP paterni olan hastada İPF tanı olasılığını artıran parametreler; erkek cinsiyet, sigara içicisi olmak, ileri yaş, maruziyet öyküsü olmaması, klinik ve serolojik bağ doku hastalığı olmaması, HRCT'de artmış fibrozis skoru ve artmış traksiyon bronşiektazi skorudur. HRCT'de 'olası UIP' görünümü olan ve 'klinik olarak İPF kuşkusu' olan hasta İPF'dir. Biyopsi yapmaya gerek yoktur.
- Artemis çalışmasına ve Yagihashi tarafından yapılan Panther-İPF çalışmalarına bakıldığında her iki çalışmanın da daha önce bir komite tarafından İPF kabul edilerek kontrollü ilaç çalışmaları olduğuna dikkat edilmelidir. Burada 'selection bias' kaçınılmazdır, ilaç çalışmasından seçilmeleri bu çalışmaların gerçek yaşamı temsil etmeyeceğini göstermektedir.

- Altta yatan neden ne olursa olsun progresif fibroze ilerleyen akciğer hastalıklarında Nintedanibin yıllık FVC düşüşünü azalttığı saptanmıştır. Antifibrotik etkilerinin yanı sıra mediatör salınımını engelleyerek anti-inflamatuar yanıtlarının da olduğu savunulmaktadır.
- Bağ dokusu hastalığı olanlarda yapılan antifibrotik ilaç çalışmalarında hasta sayısı az ve solunumsal fonksiyonlarda düzelme yeterli değildir. Hastaların yarısı ise antifibrotik dışı ilaç kullanmaktadır.
- Yapılan çalışmalarda sklerodermalı hastalarda Siklofosfomidin plaseboya kıyasla FVC ve çok sayıda değişken üzerine anlamlı olumlu yanıtları saptanmıştır, kesildikten sonra da etkisi 1 yıl devam etmektedir.

Kaynaklar:

1. Raghu G, Lynch D, Godwin J D, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. The Lancet, 2014.
2. Heekyung K, Soon Ho Y, Hyunsook H, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Possible Usual Interstitial Pneumonia Pattern: a meta-analysis. Scientific Reports, 2018; Cilt 8.
3. Salisbury M, Xia M, Murray S, et al. Predictors of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Absence of Radiologic Honeycombing: A Cross Sectional Analysis in ILD Patients Undergoing Lung Tissue Sampling. Respir Med, 2016; Cilt 118, s. 88-95.
4. Raghu G, Wells A, Nicholson A, et al. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. Am J Respir Crit Care Med, 2017 Jan; 195 s. 78-85.
5. Morell F, et al. Chronic HP in patients diagnosed with İPF: a retrospective case-cohort study. Lancet Respir Med, 2013; Cilt 1, s. 685-694.
6. Fukihara J, Kondoh Y, Brown K, et al. Probable UIP pattern on chest CT: Is it sufficient for a diagnosis of İPF? Eur Respir J, 2020;55.
7. Wodlin L, Distler JWH, Redente EF, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J, 2019.
8. Oliver Distler, Kristin B. Highland, Martina Gahlemann, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. NEJM, 2019;381 Cilt 18, s. 1718-1727.
9. Shen L, Yan Q, Chen X. Efficacy of Combination Therapy With Pirfenidone and Low-Dose Cyclophosphamide for Refractory Interstitial Lung Disease Associated

With Connective Tissue Disease: A Case-Series of Seven Patients. Rheumatology,2020;35 Cilt 2, s. 180-188.

10. Rui Tang, Jangfan Yu, Yaqian Shi, et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. International Immunopharmacology, 2010;83.
11. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Kayes-Elstein L, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. NEJM, 2018.



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 2 | 11.30 – 12.30

Klinik Sorunlar Çalışma Grubu

İnterstiyel Akciğer Hastalıklarında Tartışmalı Durumlar (KARŞIT GÖRÜŞ)

Oturum Başkanları: Gül Öngen, Oya Kayacan

- Olası UIP İPF'dir
Haluk Türkteş
- Olası UIP İPF değildir
Oğuz Uzun
- Bağ dokusu hastalıklarına bağlı UIP'de antifibrotik verilmeli
Levent Tabak
- Bağ dokusu hastalıklarına bağlı UIP'de antifibrotik verilmemeli
Benan Müsellim

Oturum Adı: Tüberküloz Koruyucu Tedavisinde İzoniazid mi, Rifampisin mi? (KARŞIT GÖRÜŞ)

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Feride Marım

Kurum: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: feridemarim@hotmail.com

Özet:

Tüberküloz (TB) kontrolünde temaslı taraması ve koruyucu tedavi önemli iki basamağı oluşturmaktadır. Koruyucu tedavide kullanılacak ilacın etkin, güvenilir ve ucuz olması yanında; tüberküloz basillerinde direnç oluşturmaması ve ilacı kullananlarda tedavi uyumunun iyi olması beklenmektedir.

İsoniazid (H), TB kontrolünde ilk çalışılan ilaçtır ve kullanımı 1950’li yıllara dayanmaktadır. O yıllarda United States Public Health Service (USPHS) tarafından birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en önemlisi TB’nin epidemik olduğu Alaska yerlilerinde plasebo kontrollü yapılan çift kör randomize çalışmadır. Bu çalışmada erişkinlerde 300 mg, çocuklarda 5 mg/kg dozda H’in %60 koruyuculuk sağladığı ve koruyuculuk düzeyinde 6 ay kullanım ile 20 ay kullanım arasında fark olmadığı saptanmıştır (1). Çalışmanın 20 yıllık uzun dönem sonuçlarında ise Alaska’da TB insidansının giderek düştüğü, TB nedeni hastane yatışlarının ve ölümlerin de azaldığı görülmüştür. Uzun dönemde bile etkin tedavi alanlarda almayanlara göre koruyuculuğun 3.1 kat (% 68) olduğu bildirilmiştir (2). H hepatit (% 1,3) ve periferik nöropati yapabilmektedir ve tedaviye B6 vitamini eklenmesi önerilir. Hepatit riski yaşla birlikte artar (3). Bir meta-analiz çalışmasında bağışıklığı baskılanmış latent TB hastalarında H’in koruyucu tedavide etkin olduğu, özellikle anti-retroviral tedavi alan HIV hastalarında güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (4). Rifampisinin (R) ise anti-retroviral ilaçlarla etkileşime girdiği ve bazı immünsüpresan ilaçların metabolizmasını hızlandırdığı bilinmektedir. H, bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha güvenle kullanılabilir. Ayrıca R tedavisi H’e göre 8 kat daha pahalıdır. Ayrıca 9 ay H tedavisi, TB’den koruyarak olası tedavi masraflarını engellemektedir ve bu açısından da maliyet-etkindir. 9 ülkede paralel yapılan bir çalışmada 4 aylık R (%78,8) tedavisinin 9 aylık H (%63,2) tedavisine göre hastalarca tamamlanma oranı daha yüksektir ve H ile daha fazla hepatotoksite görülmüştür. R rejimi H rejimine etkinlik olarak üstün değildir; ancak tedaviye uyum H’e göre daha iyidir (5). Buna karşın Kanada’da yapılan bir retrospektif gerçek yaşam çalışmasında ise 6 ve 9 aylık H ve 4 aylık H rejimleri arasında tedaviye en iyi uyumun 6 aylık H rejiminde olduğu görülmüştür (6). Tawain’da yapılan bir çalışmada doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ile 9 aylık H rejimine uyumun %91,5 olduğu bulunmuştur (7). Kullanım sonrası ilaç direnci geliştiğini gösteren veri de yoktur. H ‘ın ön planda süre ve hepatotoksite dezavantajı ön plana çıkmaktadır. Tablo 1’de de görüldüğü gibi farklı rehberlerin önerdiği tedavi rejimleri arasında süre bakımından en uygulanabilir görünen, 12 hafta süreyle haftada bir doz İzonyazid-Rifapentin (H-RPT) kombinasyon tedavisidir (8).

Prof. Dr. Şeref Özkara TB koruyucu tedavi protokolleri belirlenirken, insidanstaki değişkenlik nedeniyle ülkelerin kendi özelinde tercihler yapılmasının önemli olduğunu

vurgulamıştır. Hastalık gelişim sürecinde farklı basamaklarda TB'den koyucu tedavi uygulanabilmektedir (Şekil 1). 2016 verilerine göre Türkiye'de tedaviye uyum oranı %61,6'dır. Ülkemizde koruyucu tedavi verilme oranları giderek yükselmiştir, ancak bunların çoğunluğu bağışıklığı baskılanmış hastalardır (9). R ile yapılmış en eski çalışma 1992'de yaşlı Çinli silikozis hastalarında olup, koruyuculuğu %63 bulunmuştur ve H rejimlerine göre daha etkin olduğu görülmüştür (10). Aspler ve ark. 4 ay R ve 9 ay H ile yaptıkları çalışmada R grubunda tedavi uyumunun daha yüksek, hepatotoksitenin daha düşük ve toplam maliyetin daha ucuz olduğunu bulmuşlardır (11). Menzies ve ark.'nın çalışmaları da göstermiştir ki tedaviye uyum R grubunda daha fazladır ve R, en az H kadar koruyucu tedavide etkindir (5). Yapılan çalışmalar 12 hafta, haftalık H-RPT tedavisine uyumun 9 ay H'den daha yüksek olduğunu ve daha az hepatotoksite geliştiğini göstermektedir. RPT, 2 yaş altı çocuklarda ve gebelerde kullanılamamaktadır. Hatta HIV'li hastalarda 1 ay boyunca günlük H-RPT tedavisinin günlük H kadar etkin olduğu, hematolojik yan etkilerin fazla, hepatotoksitenin ise daha az olduğu gösterilmiştir (12). Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çok ilaca dirençli TB temaslılarında H kullanımının hastalık gelişimini azalttığı görülmüştür, bu da koruyucu tedavinin önemini ortaya koymaktadır (13). 63 çalışmanın incelendiği bir sistemik derleme çalışması göstermiştir ki, 3 ay, haftalık H-RPT tedavisi ve 4 ay R tedavisi, 6 aylık H rejimine göre koruyucu tedavide daha etkilidir (14). Genel olarak bakıldığında R ve H benzer etkinliktedir ve maliyetleri arasında önemli bir fark yoktur. R'in yan etkisi az, hepatotoksite riski az ve tedavi tamamlama oranı daha yüksektir. İlaç etkileşimi yapıyor olması ve tedavi yarım bırakıldığında direnç gelişme olasılığı da R için önemli dezavantajlardır. R direnci riskli olup, TB'nin çok yoğun görüldüğü ülkelerde koruyucu tedavide ilk tercih olmamalıdır; ancak Türkiye'de ilk tercihte R tercih edilmesinde sakınca yoktur.

Her iki konuşmacı hocamızın ortak noktada buluştuğu fikir ise 3 aylık, haftada bir H-RPT rejiminin koruyucu tedavide özellikle tedaviye uyumun da iyi olabileceği için daha etkin olabileceğidir. Ülkemize bu tedavinin rejiminin gelmesi sağlanabilirse koruyucu tedaviyi tamamlama oranlarımızda artış ve hastalık gelişiminde belirgin düşüş sağlanabilecektir.

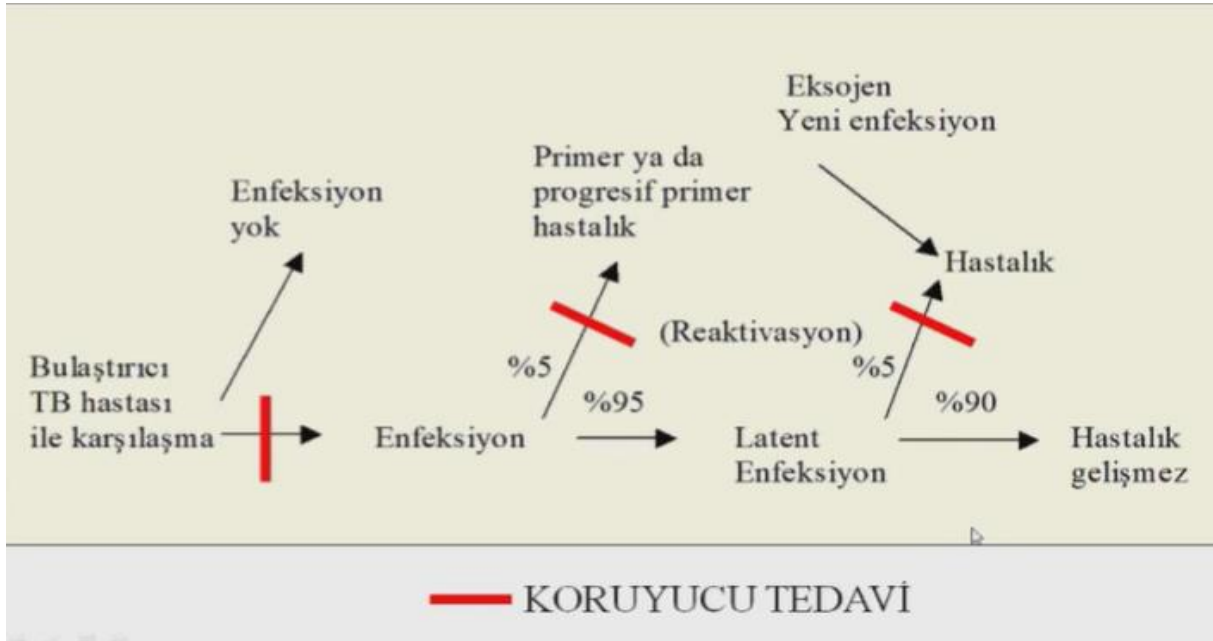
Oturumun verdiği mesajlar:

- 6 ya da 9 aylık H tedavisi, TB koruyucu tedavide en eski ve en maliyet etkin tedavidir. Yan etkisinin ve hepatotoksite riskinin R'den fazla olması ise en önemli dezavantajlarıdır.
- 4 aylık R tedavisinin, süre avantajı nedeniyle H'e göre tamamlanma oranları yüksektir ve H rejimlerinden daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. İlaç etkileşimi olması nedeniyle özellikle anti-retroviral tedavi alanlarda ise ilk tercihte kullanılmamalıdır.
- Tüm ilaç rejimlerinin DGT ile verilmesi tedaviye uyumda başarıyı belirgin olarak arttırmaktadır.
- Koruyucu tedaviye uyumda en önemli sorun süre olup, 3 aylık, haftada bir H-RPT tedavisi diğer rejimlerden daha etkin olabilecektir ve ülkemize en kısa sürede getirilmesi konusunda çalışmalara hızla devam edilmelidir.

Tablo 1: Rehberlerde koruyucu tüberküloz tedavisinde önerilen ilaçlar ve tedavi süreleri

NICE	WHO	CDC
6H Preferred: when interactions with rifamycins are a concern	6H	6H
		6H Twice weekly with DOT
	9H Preferred: pregnant women; persons living with HIV; children aged 2–11 yr	9H 9H Twice weekly with DOT Preferred: pregnant women
	3–4R*	4R
3HR Preferred: people younger than 35 yr if hepatotoxicity is a concern	3–4HR*	-
	3HP with DOT*	3HP with DOT Preferred: persons 12 years or older Not recommended: younger than 2 years old; living with HIV/AIDS taking antiretroviral treatment; presumed infected with INH or RIF-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; women who are pregnant or expect to become pregnant within the 12-week regimen

Should be prescribed with caution to people with HIV who are on antiretroviral treatment.
 TBİ: latent tuberculosis infection; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; WHO: World Health Organization; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; 6H: 6 months of isoniazid; DOT: directly observed treatment; 9H: 9 months of isoniazid; HIV: human immunodeficiency; 3–4R: 3–4 months of rifampin; 3HR: 3 months of isoniazid plus rifampin; 3HP: isoniazid plus rifapentine once-weekly regimen for 3 months; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; INH: isoniazid; RIF: rifampin.



Şekil 1: Tüberküloz hastalık gelişiminde koruyucu tedavi uygulanabilecek basamaklar

Kaynaklar:

1. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis*. 1967 Jun;95(6):935-43. doi: 10.1164/arrd.1967.95.6.935. PMID: 6026165.
2. M. Walter Johnson. "Results of 20 Years of Tuberculosis Control in Alaska." *Health Services Reports*, vol. 88, no. 3, 1973, pp. 247–254. JSTOR, www.jstor.org/stable/4594777. Accessed 28 Dec. 2020.
3. Pease C, Amaratunga KR, Alvarez GG. A shorter treatment regimen for latent tuberculosis infection holds promise for at-risk Canadians. *Can Commun Dis Rep*. 2017;43(3):67-71.
4. Hasan T, Au E, Chen S, et al. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022445. Published 2018 Sep 12. doi:10.1136/bmjopen-2018-022445
5. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018; 379:440-453 DOI: 10.1056/NEJMoa1714283
6. Plourde PJ, Basham CA, Derksen S. et al. Latent tuberculosis treatment completion rates from prescription drug administrative data. *Can J Public Health* 110, 705–713 (2019). <https://doi.org/10.17269/s41997-019-00240-1>.
7. Chen SH, Wang I, Hsu HL, et al. Advantage in privacy protection by using synchronous video observed treatment enhances treatment adherence among patients with latent tuberculosis infection. *J Infect Public Health*. 2020 Sep;13(9):1354-1359. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.013. Epub 2020 May 4. PMID: 32376234.
8. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365:2155-2166 DOI: 10.1056/NEJMoa1104875.
9. TC. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye’de Verem Savaşı 2015 Raporu, Sağlık Bakanlığı, Ankara: 2016.
10. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jan;145(1):36-41. doi: 10.1164/ajrccm/145.1.36. PMID: 1731596.
11. Aspler A, Long R, Trajman A, et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax*. 2010 Jul;65(7):582-7. doi: 10.1136/thx.2009.125054. PMID: 20627913.
12. Swindells S, Ramchandani R., Gupta, A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380(11), 1001-1011.

13. Huang CC, Becerra MC, Calderon R, et al. Isoniazid Preventive Therapy in Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Oct 15;202(8):1159-1168. doi: 10.1164/rccm.201908-1576OC.
14. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-1):1–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>.

TÜRK TORAKS DERNEĞİ15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre

23. Yıllık Kongresi

18 Ekim 2020, Pazar | SALON 3 | 11.30 – 12.30

Tüberküloz Çalışma Grubu

Tüberküloz Koruyucu Tedavisinde İsoniazid mi, Rifampisin mi? (KARŞIT GÖRÜŞ)

Oturum Başkanları: Derya Öztomurcuk, Aylin Babalık

- Tüberküloz koruyucu tedavisinde izoniazid
Uğur Özçelik
- Tüberküloz koruyucu tedavisinde rifampisin
Şeref Özkara

Oturum Adı: COVID-19: Hangi tedavi ne kadar etkili?

Özetleyen: Uz. Dr. Tuğba ÖNYILMAZ

Kurum: Özel Konak Hastanesi

E-mail: asli_tugba@hotmail.com

Özet:

Ülkemizde kullanılan ilaçlardan, Hidroksiklorokin'in (HCQ) COVID-19'da etkinliğine ilişkin 12 klinik çalışma taranmıştır. 8 çalışmada etkili olmadığı, 2 çalışmada belirsiz sonuç izlenmiş, 2 çalışmada etkili olduğu bulunmuş. Fransa'da yapılan çalışmada 80 hastanın 78'inde iyileşme olduğu, 7. günde viral yükte %83 negatifleşme izlenmiş. Ancak bu çalışmada muhtemel hafif hastaların alındığı belirtildi (1). Japonya'da mortalite için risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada, HCQ verilen hastalarda mortalitenin daha düşük olduğu belirtildi ancak bu çalışmada HCQ verilen hastaların daha hafif hastalar olabileceği o yüzden bu çalışmaya göre net bir sonuca varmanın mümkün olmadığı belirtildi (2). Oksijen gerektiren ama yoğun bakım gerektirmeyen, ağır COVID-19 hastalarında HCQ etkinliğini araştırmaya yönelik Fransa'da 4 merkezli yapılan çalışmada ; bu hastaların hastaneye başvurusunun ilk 48 saatinde randomizasyon yapılıyor ve HCQ alan ve destek bakım alan hastalar karşılaştırılmış, yoğun bakım gerektirmeden sağkalım oranları ve genel sağkalım oranları aynı oranda izlenmiş. Tedavi grubundaki hastaların %9.5'unda tedavi kesilmesini gerektiren boyutta EKG değişiklikleri izlendiği belirtildi (3). Çin'de yapılan; hafif-orta ağırlıklı COVID hastalarının yarısına destek tedavi verilmiş, yarısına destek tedavi+ HCQ verilmiş. PCR + hastaların negatifleşmesinde fark olmadığı izlenmiş. Semptomlarda düzelme oranında fark izlenmemiş. HCQ kullanan grupta advers olayın daha çok görüldüğü izlenmiş (4). Recovery çalışmasına göre 1542 hasta HCQ almış, 3132 hasta standart bakım almış. Mortalite, hastanede kalış süresi ve diğer klinik sonuçlarda da fark olmadığı görülmüş (5). Brezilya'da yapılan hafif-orta COVID'li hastaların 1/3'üne standart bakım, 1/3'üne standart bakım+HCQ , 1/3'üne standart bakım+HCQ+Azitromisin verilmiş. Semptomların iyileşme süresinde fark olmadığı izlenmiş. Advers olaylarda HCQ içeren tedavi gruplarında daha çok görülmüş (6). HCQ+ Azitromisin ve Destek tedavisi alan COVID-19'lu hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, HCQ+Azitromisin kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak %27 oranında mortalitenin daha yüksek olduğu izlenmiş (7). Abdullah Sayner hocamızın yürüttüğü henüz yayınlanmamış çalışmada ; Ege Üniversitesi-Dokuz Eylül Üniversitesi verilerine bakıldığında, HCQ ile iyileşen hasta oranı %71.2 izlenmiş. HCQ ile HCQ+Azitromisin kullanımının etkinliği karşılaştırıldığında, hastanın ağırlığını yansıtan ve mortalitenin belirleyici olduğu bilinen CALL skoru ve GRAM skorunun, tek başına HCQ alan hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiş. HCQ grubu ilk başta daha ağır hastalara verilmişken sonuçlara bakıldığında kombinasyon grubunda (HCQ+ Azitromisin) hastanede kalış süresi, daha yüksek oranda oksijen ve noninvasif mekanik ventilasyon ihtiyacı izlenmiş . Ayrıca başka bir çalışmada HCQ 'nin temas sonrası profilaktik olarak kullanımının etkisiz olduğu belirtildi. Örnek olarak da; çift kör randomize kontrollü çalışmada; son 4 gün içinde kapalı ortamda SARS-COV-2 enfeksiyonu tanısı konan bir hastayla en az 10dk süreyle 1.5 metreden daha yakın mesafede, korunmasız olarak teması olan hastalara plasebo ya da HCQ

verilmiş. Her 2 grupta da enfeksiyon gelişme riski açısından fark izlenmemiş (8). HCQ temas öncesi kullanımı ile ilgili yayınlanan çalışmada ; 20 saat/ haftada çalışan 132 hekim ve hemşire (acil servis ya da COVID servisinde çalışanlar) çalışmaya alınmış. HCQ 600mg/gün ya da plasebo (1x3 tb) 8 hafta verilmiş. Her 2 grupta da enfeksiyon gelişme oranı %6 izlenmiş. HCQ kullananlarda daha fazla diare izlenmiş (9). Favipiravir kullanan hastalarda kontrol grubuna göre klinik iyileşmenin daha çok olduğu görülmüş. Oksijen ve NIMV desteği, advers olaylarda ve viral yük azalmasında fark olmadığı görülmüş (10). Abdullah Sayiner hocamızın yürüttüğü henüz yayınlanmamış çalışmada 15 Mart-31 Mayıs tarihleri arasında EÜTF’de izlenen 601 hastada, ağır pnömonisi olan ya da HCQ tedavisine rağmen progresif pnömonisi olan 81 hastaya favipiravir verilmiş. Bunlardan 25 hastaya ek tedaviler verildiği için dışlanmış. Monoterapi alan 56 hasta retrospektif olarak izlenmiş. Baştan ağır pnömoni ile gelen hastalarda etkinliğinin daha az olduğu görülmüş. Ateş yanıtına bakıldığında %79’unda ikinci günde, %91’inde dördüncü günde ateşin düştüğü görülmüş.

Remdesivir, bir nükleotid analogu olup viral RNA polimerazı inhibe ederek etkili oluyor. 200mg/ gün yükleme dozunun ardından 5 günlük 100mg/ gün şeklinde iv olarak devam edilir. Gerekirse 10 güne kadar tedavi süresi uzatılabilir. En sık GIS yan etkileri ve KCFT yüksekliği görülüyor. İçindeki cyclodextrin maddesi nedeniyle böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılması gerekmektedir. Sitokrom p450 metabolizasyonu üzerinden etkili olduğu için Rifampisinle etkileşime girmektedir. Ayrıca Hidroksiklorokinle birlikte kullanılmamalıdır.

Remdesivirle yapılan bir çalışmada; klinik iyileşmeye ve viral yüke etkisi olmadığı belirtildi. Özellikle semptomların başlamasından itibaren ilk 10 gün içinde başlanırsa daha hızlı klinik iyileşme olduğu gösterilmiş (11) . Remdesivirin tedavi süresine etki etmesini değerlendiren bir çalışmada; hastaneye yatan pnömonisi olan, başlangıçta Mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan hastalar alınmış. 14. Günde klinik iyileşmeye bakıldığında 5 gün remdesivir tedavi alan ile 10 gün remdesivir tedavisi alanlarda fark olmadığı izlendi. Mekanik ventilasyona giden hastalarda 10 gün remdesivir tedavisi alanların daha iyi olduğu gözlemlendi. Bu çalışmaya göre ağır hastalarda 10 günlük remdesivir tedavisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (12). Çiftkör, randomize, plasebo kontrollü 1062 hastanın olduğu çalışmada 10 gün remdesivir alan ve plasebo alan grup karşılaştırıldığında ortalama iyileşme zamanı ve mortalite oranı daha düşük izlendi (13). Amerikan Enfeksiyon Derneğinin; hastaneye yatan pnömonili hastalara, Remdesivir tedavisinin 5 gün verilebileceği eğer mekanik ventilasyon ihtiyacı olursa 10 güne tamamlanabileceğini belirtti. Dünya Sağlık Örgütü’nün SOLIDARITY adlı çalışmasında 11330 hasta incelenmiş. Remdesivir (2759), HQ (954), Lopinavir-Ritonavir (1411), Interferon (2063), standart bakım (4088) karşılaştırıldı. Remdesivirin; mortalite, mekanik ventilasyona gidişi ve hastanede yatış süresini etkilemediği belirtildi (14).

Lopinavir-Ritonavir ; HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. GIS yan etkileri vardır. Düşük plasental geçişli olduğu için teratojenik etkisi yoktur. COVID-19 tedavisine yönelik etkinliğini gösteren çalışmanın olmadığı belirtildi (14,15).

Oturumun verdiği mesajlar:

- Hidroksiklorokin profilaktik ya da terapötik olarak etkili olmadığı belirtildi.
- Favipiravirin ilk 4 gün içinde başlanınca etkili olduğu belirtildi.
- Remdesivir için sonuçların çelişkili olduğu, ideal ilaç olmadığı belirtildi. Oksijen desteği alan ancak Mekanik ventilatör gerekmeyen olgularda daha başarılı ve de semptomlarının başlangıcından itibaren 10 gün içinde verilmesi gerektiği belirtildi.
- COVID-19'a özgü spesifik, etkin bir antiviral tedavinin olmadığı belirtildi.

Kaynaklar:

1. Gautret P. et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Med. Infect Dis. Mar-Apr 2020;34:101663
2. Mikami T et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. J Gen Intern Med 2020. Jun 30;1-10.
3. Mahevas M et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ 2020;369:m1844
4. Tang W et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020: 369.
5. Torjesen I. et al. Covid-19: Hydroxychloroquine does not benefit hospitalised patients, UK trial finds. BMJ 2020: 369.
6. Alexandre B et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. NEJM 2020: N Engl J Med 2020; 383:2041-2052
7. Fiolet T et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: authors' response Clin Microbial Infect 2020.
8. Boulware DR et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med 2020; 383:517-525.
9. Abella B et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers. JAMA Intern Med. Published online September 30, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6319.
10. Shrestha DB et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. Virology Journal 17, Article number: 141 (2020).
11. Yemin Weng et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled , multicentre trial. Lancet 2020.
12. Jason D. Goldman et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in patients with severe Covid-19: The New England Journal of Medicine, 2020.
13. J.H. Beigel. Remdesivir for the Treatment of Covid-19- Preliminary Report. The New England Journal of Medicine, 2020.
14. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv (October 15) version.

15. B. Cao et al. A Trial of Lopinavir- Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. The New England Journal of Medicine, 2020.

TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15 -18 Ekim 2020
Sanal Kongre



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 1 | 13.30 – 14.30

Solumun Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu

COVID-19: Hangi tedavi ne kadar etkili?

Oturum Başkanları: Füsun Öner Eyüboğlu, Metin Özkan

- Ülkemizde kullanılan ilaçlar (Klorokin ve türevleri, Favipiravir, Azitromisin)
Abdullah Sayiner
- Ülkemizde bulunmayan/kullanılmayan ilaçlar (Remdesivir vb.)
Ayşın Şakar Coşkun



Oturum Adı: Kadın ve Kanseri (PANEL)

Özetleyen: Uz. Dr. Neslihan KÖSE

Kurum: Bilecik Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

E-mail: neslihankose.nks@gmail.com

Özet:

Kadınlarda akciğer kanseri: dünya çapında artıyor mu?

ABD’de AC kanser insidans oranları erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark giderek azalmaktadır. Kadınlarda daha çok adeno Ca, daha az skuamöz hücreli Ca görülmekteyken, KHAK her iki cinste benzer oranda izlenmektedir. Kadın ve erkeklerde AC kanserindeki farklılık nedenleri ise;

- Tütün karsinojenlerine duyarlılık (1,2)
- Hormonal etkiler (Östrojen reseptörleri, Progesteron)
- Moleküler değişiklikler (DNA adduktları, Genetik mutasyonlar, DNA tamir kapasitesi, Büyüme faktörleri)
- Ek risk faktörleri (Genetik faktörler, Enfeksiyonlar, Radyoterapi)

Östrojen reseptörleri DNA adduktlarının oluşumu ile direkt karsinogenezi (ER alfa kötü prognoz, ER beta iyi prognoz), tümör hücrelerindeki gen ekspresyonunun modülasyonunda ve anjiyogenezisi stimüle eden büyüme faktörü gen aktivasyonunda rol oynar; progesteron ise KHAK’de apoptozisi indükler, hücre proliferasyonunu inhibe eder. KHAK’li kadınlarda EGFR ve K-Ras mutasyonları daha sık saptanır. Kadınlarda DNA tamir kapasitesi daha düşüktür. Sigara içen kadınlarda CYP1A1 gen ekspresyonu artmış, p53 tümör supresör genindeki tütünle ilişkili mutasyonlar daha yaygındır. Sigara içmeyen kadınlarda AC Ca riski, sigara içmeyen erkeklere göre daha yüksektir. İleri evre KHAK’li hastaları içeren bir metaanalizde, kadınların KT cevabı, erkeklere göre daha iyi, sağkalımları daha uzun izlenmiştir (3). 23 çalışmayı içeren metaanalizde ise immunoterapi etkinliğinde cinsiyetler arası farklılık saptanmamıştır (4). AC Ca’lı hiç sigara içmeyen kadınlarda sağkalım, sigara içen ya da ex-smokerlara göre daha uzundur.

Kadınlarda metastatik akciğer kanserlerine bakış

Kadınlarda akciğer metastazı yapan primer kanserler; meme, kolorektal, genitoüriner sistem (Endometrium, Over, Fallop tüp ve Serviks kanseri, Koryokarsinom, Benign metastaz yapan Leyomiyom) maligniteleridir. Akciğer metastazı meme kanserli hastalarda kemik metastazından sonra 2. sırada, kolorektal kanserlerde ise karaciğer metastazlarından sonra 2. sırada yer alır. Over kanserinde en yaygın AC tutulumu plevral efüzyondur, anormal akciğer grafisi ve CA-125 seviyeleri yükselen hastalarda toraks BT düşünülmelidir. Metastatik serviks kanserinin en yaygın görüntüleme bulgusu ise multipl pulmoner nodüllerdir. Koryokarsinom metastazında nodül etrafındaki hemoraji, halo şeklinde bir buzlu cam görünümü ile karakterizedir.

Benign metastaz yapan Leyomiyom, histerektomiden 10-15 yıl sonra gelişir ve genellikle asemptomatiktir, mümkün olduğunda cerrahi metastatik rezeksiyon yapılır. Hormonal terapi, rezeke edilemeyenlerde kullanılır. Primer tümörün histolojisi ne olursa olsun izole akciğer metastazlarının komplet rezeksiyonu hastalığın sağkalımını arttıracaktır. Akciğer metastazlarında rezeksiyon kriterleri; Primer tümörün kontrol altına alınmalı, pulmoner nodüllerin metastazla uyumlu olması, planlanan cerrahi ile tüm nodüller

çıkartılabilir olmalı, operasyon sonrası beklenen akciğer rezervi yeterli olmalı, akciğer dışında metastaz olmamalıdır.

Oturumun verdiği mesajlar:

- 40 yaş öncesinde sigaranın bırakılması mortaliteyi % 90, 30 yaş öncesinde bırakılması ise % 97 oranında azaltır. Bu yüzden kadınlarda akciğer kanserinin en önemli nedeni sigaradır. Fakat sigara içmeyen kadınlarda da sigara içmeyen erkeklerle kıyaslandığında AC Ca riski de daha yüksektir.
- Akciğere metastaz yapan tümörlerde belirli aralıklarla akciğer grafisi çekilmelidir, erken tanı cerrahi rezeksiyon şansını arttıracak ve daha uzun yaşam süresi sağlayacaktır.

Tablo 1: Cinsiyete göre histolojik tip dağılımı

	Büyük h. (%)	KHAK (%)	Skumöz h. (%)	Adeno Ca. (%)
Erkek	2.2	24.6	49.3	23.9
Kadın	2.1	23.2	18.8	55.9

Tablo 2: Genital sistem tümörleri

Feature	Endometrial Cancer	Epithelial Ovarian Cancer	Fallopian Tube Cancer	Uterine Cervical Cancer	Chorio- carcinoma	BML
Biomarkers	CA-125	CA-125 HE4 CEA CA 19-9	CA-125 HE4 CEA CA 19-9	SCC CYFRA 21-1 CA-125	β-hCG	...
Spread pattern	Locoregional Lymphatic Hematoge- nous	Peritoneal Lymphatic Hematogenous	Peritoneal Lymphatic Hematogenous	Locoregional Lymphatic Hematoge- nous	Myometrial Hematogenous Vaginal	Hematoge- nous
Thoracic spread pattern	Lung metas- tasis Lymphade- nopathy Pleural dis- ease	Pleural metas- tasis Lymphade- no-pathy Lung metas- tasis	Pleural metas- tasis Lymphadeno-pa- thy Lung metas- tasis	Lung metas- tasis Lymphade- nopathy Pleural disease	Lung metastasis	Lung metas- tasis
Thoracic imaging clues	Indolent metastasis	Calcification with metas- tasis (lung and pleural) Lymphade- no-pathy with or without calcification	Pleural metasta- ses mimic in- trapulmonary lymph nodes	Cavitary metastasis	Lung metasta- sis with CT “halo” sign	Late lung metastasis (10–15 y after hyster- ectomy)

Kaynaklar:

1. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ 1992; 120: 45-173
2. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. Clin Cancer Res 2009; 15: 5626-45
3. Wheatley-Price P, Yang B, Patsios D, et al. Soluble mesothelin-related peptide and osteopontin as markers of response in malignant mesothelioma. Ann Oncol 2010; 21: 2023-8
4. Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, et al. Association of patient sex with efficacy of immune checkpoint inhibitors and overall survival in advanced cancers: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2019;5(4):529-36



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 2 | 13.30 – 14.30

Kadın ve Akciğer Sağlığı Görev Grubu

Kadın ve Kanser (PANEL)

Oturum Başkanları: Serir Özkan, Neslihan Köse

- Kadınlarda akciğer kanseri: Dünya çapında artıyor mu?
Pınar Çelik
- Kadınlarda metastatik akciğer kanserlerine bakış
Gülru Polat

Oturum Adı: İPF’de Tedavi Bileşenleri (KARŞIT GÖRÜŞ)

Özetleyen: Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyıl

Kurum: Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: fatmatokgoz86@gmail.com

Özet:

Bu oturumda idyopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalığında farmakolojik tedavinin yeterli olup olmadığı Prof. Dr. Özlem Özdemir Kumbasar ve Prof. Dr. Pınar Ergün tarafından tartışılmıştır.

İPF’de farmakolojik tedavi yeterlidir

İPF ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır ve seyri değişkenlik gösterir. Tanıdan sonra median sağ kalım 4 yıldır (1). İPF tedavisinde kullanılan farmakolojik tedaviler küratif olmayıp hastalığın seyrini yavaşlatan ilaçlar ve semptomatik tedavilerdir. Medikal tedavi dışında hasta eğitimi, aşılama, oksijen desteği, palyatif bakım, ko-morbiditelerin tedavisi ve akciğer nakli seçenekleri mevcuttur. Tedaviden beklenti; semptomları azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek, yaşam süresini uzatmaktır.

İPF’de pirfenidon ve nintedanib, FVC kaybını azaltan, mortaliteyi azaltan antifibrotik tedavi seçenekleridir. Bu ilaçların ileri İPF hastalarında ve uzun süreli kullanımda da etkin olduğu gösterilmiş, gerçek yaşam verileri bu sonuçları desteklemiştir. Pirfenidon ve nintedanib kullananlarda, kullanmayanlara göre FVC ve DLCO kaybı azalmaktadır (2). Antifibrotik tedavi kullanan ve kullanmayan olguların eşleştirildiği bir çalışmada, tedavi kullananlarda daha az hastane yatışı ve daha uzun sağ kalım raporlanmıştır. İki ilaç benzer etkinlikte saptanmıştır (3). Pirfenidonun yaşam süresini 2,4-3 yıl arasında uzattığı (4,5), fonksiyonel bozulmayı yavaşlattığı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (6). Güncel bir çalışmada tüm nedeni hastane yatışları, yaşam süresi, alevlenme sayıları, alevlenmelerdeki sağ kalım oranları tedavi alan hastaların lehine raporlanmıştır. Antifibrotik kullanan ve kullanmayanlarda sağ kalım sırasıyla median 52 ve 36 aydır ($p<0,01$) (7). Pirfenidonun öksürüğü azalttığına dair gözlemsel bir çalışma bulunmaktadır (8). Günümüzde İPF’li olgularda semptomlar üzerine olan çalışmalar devam etmektedir. Antifibrotik ilaçların yan etkileri farklılık gösterebilir ve ilaç seçiminde göz önünde bulundurulmalı, hastalar detaylı olarak bilgilendirilmelidir.

Pulmoner rehabilitasyonun (PR) İPF hastalarında egzersiz kapasitesi üzerine olumlu etkileri olduğu ancak sağ kalım üzerinde etki sağlayıp sağlamadığının ise net olarak bilinmediği belirtilmiştir (9). Eforla desatüre olan hastalarda taşınabilir oksijenin; egzersize bağlı hipoksemi, 6-dakika yürüme testi (6-DYT) ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri saptanmıştır (10). Hastalığı geri çevirebilecek tek tedavi akciğer naklidir ancak nakil hastalarında en kötü prognoz da İPF hastalarınındır (5 yıllık sağ kalım %25-30). Ek olarak hastaların çoğunun ileri yaşta olması ve ko-morbid hastalıklar nakil için dezavantajdır.

İPF’de farmakolojik tedavi yeterli değildir

İPF hastalarında multidisipliner yaklaşım ile değerlendirme şarttır. Güncel NİCE rehberinde İPF hasta yönetiminde ilk aşamada tüm hastaların PR programları açısından değerlendirilmesi önerilir (11).

İPF hastalarında 6-DYT ile ölçülen egzersiz kapasitesi, mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir (12). Günde 6.000’den fazla adım atanlarda sağ kalımın daha uzun olduğu saptanmıştır (13). Kuadriseps kas güçsüzlüğü İPF’de egzersiz kapasitesi ile ilişkili bulunmuştur (14). Bu sonuçlar, egzersiz kapasitesini iyileştiren, kas güçsüzlüğünü azaltan ve nutrisyonel değerlendirmeyi de içeren PR’nin önemini ortaya koyar. Anksiyetenin egzersiz kapasitesini de etkileyebildiği raporlanmıştır. İPF’de optimum PR içeriği, sıklığı, programı süresi net olarak bilinmemektedir. PR; aerobik, güçlendirme, germe ve gevşeme egzersizleri, solunum egzersizleri ve nefes darlığıyla baş edebilme yöntemlerini içermelidir. Mümkünse direk gözetimli, en az 8 hafta uygulanmalıdır. Çok sayıda çalışmada İPF’de plasebo ve antifibrotik tedavi ile karşılaştırıldığında; PR’nin 6-DYT ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Güncel bir meta-analizde PR’nin 6-DYT mesafesini 48 m artırdığı saptanmıştır (15). Farklı egzersiz programları da eklendiğinde daha iyi sonuçlar elde edildiği, 6 aylık sağ kalımın arttığı, hastaların dispne algısının azaldığı gösterilmiştir (16). PR programlarından; FVC değeri daha yüksek, egzersiz desaturasyonu az ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş İPF hastaları daha çok fayda görmektedir. Buna rağmen daha ileri evre olgularda da etkin sonuçlar elde edilebilir (17). Bilateral akciğer transplantasyonu uygulanan 89 İPF hastasında preoperatif PR’nin; sağ kalım avantajı sağladığı, postoperatif invaziv mekanik ventilasyon gereksinimini azalttığı, yoğun bakım ve hastane yatış süresini kısalttığı bildirilmiştir (18). Program sonrası takipleri araştıran bir meta-analizde egzersiz kapasitesi ile ilgili kazanımların 6-11 aylık takiplerde azaldığı, yaşam kalitesindeki iyileşmenin devam ettiği raporlanmıştır (19). Ancak bu meta-analiz daha detaylı incelendiğinde yalnız egzersiz eğitimini içeren PR çalışmalarını içerdiği, evde direk gözetim olmadan uygulanan bir çalışmanın da analiz edildiği göz önünde bulundurulmalıdır (19). Başka bir çalışmada 6 ay haftada 3 gün uygulanan, multidisipliner PR ile; hastaların yaşam kalitesi, kuadriseps kas gücü, ve 6-DYT mesafesinin artan oranlarda iyileştiği gösterilmiştir (20).

Oturumun verdiği mesajlar:

- İPF’de hem tanı hem tedavi sürecinde multidisipliner yönetim gereklidir.
- Antifibrotik tedaviler; hastaların solunum fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlatan, yaşam süresini uzattığı kanıtlanan, günümüzdeki en etkin tedavi yaklaşımıdır.
- Antifibrotik ilaç seçiminde ilaçların yan etkileri, hastaların ek hastalıkları göz önüne alınarak seçim yapılmalı, hastalar detaylı bilgilendirilmelidir.
- Pulmoner rehabilitasyon, tüm İPF hastalarının yönetiminde yer almalı, hastalar erken dönemde yönlendirilmeli, PR programları kapsamlı ve kişiye özel olmalıdır.

Kaynaklar:

1. Khor et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without antifibrotic therapy: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020;29:190158.
2. Cerri S, et al. Real-life comparison of pirfenidone and nintedanib in patients with İPF: a 24-month assessment *Respir Med* 2019;159:105803.
3. Dempsey TM, et al. Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:168-174.
4. Fisher M, et al. Predicting life expectancy for Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(3-b Suppl):S17-24.
5. Margaritopoulos GA, et al. Pirfenidone improves survival in İPF: results from a real-life study. *BMC Pulmonary Medicine* 2018;18:177.
6. Vietri L, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real life experience in the referral centre of Siena. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1-8.
7. Kang J, et al. Antifibrotic treatment improves clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a propensity score matching analysis. *Sci Rep* 2020;10:15620.
8. Van Manen Mig *Eur Respir J*
9. Gümes-Neto M, et al. Impact of pulmonary rehabilitation on exercise tolerance and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. A systematic review and meta-analysis. *J Cardiopulm Rehab Prev* 2018;38:273-78.
10. Visca D, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease: a prospective, open label, mixed method, cross over randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:759-70.
11. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/idiopathic-pulmonary-fibrosis>.
12. Posenon I, Gao J, Kalafatis D, et al. Six-minute walking test outweighs other predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. A real-life study from the Swedish İPF registry. *Respiratory Med* 2020;2:100017.
13. Bahmer T, Kirsten AM, Waschki B, et al. Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):104.
14. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;127(6):2028-33.
15. Yu X, Li X, Wang L, et al. Pulmonary Rehabilitation for Exercise Tolerance and Quality of Life in İPF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2019;8498603.
16. Accessed from:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006322.pub3/information>
17. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42(2):444-53.
18. Florian J, Watte G, Teixeira PJZ, et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci Rep* 2019;9:9347.

19. Chen L, Tan B, Yin Y, et al. Short- and long-term effects of pulmonary rehabilitation for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil 2018;32(10):1299-1307.
20. Perez-Bogerd S, Wuyts W, Barbier V, et al. Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a randomised controlled trial. Respir Res. 2018;19(1):182.

TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 3 | 13.30 – 14.30

Pulmoner Rehabilitasyon ve Kronik Bakım Çalışma Grubu ve
Klinik Sorunlar Çalışma Grubu

İPF'de Tedavi Bileşenleri (KARŞIT GÖRÜŞ)

Oturum Başkanları: Haluk Türkteş, Özlem Özdemir Kumbasar

- İPF'de farmakolojik tedavi yeterlidir
Özlem Özdemir Kumbasar
- İPF'de farmakolojik tedavi yeterli değildir
Pınar Ergün

Oturum Adı: COVID-19:Yoğun Bakımda Tedavi

Özetleyen: Arş. Gör. Dr. Abdurrahman KOTAN

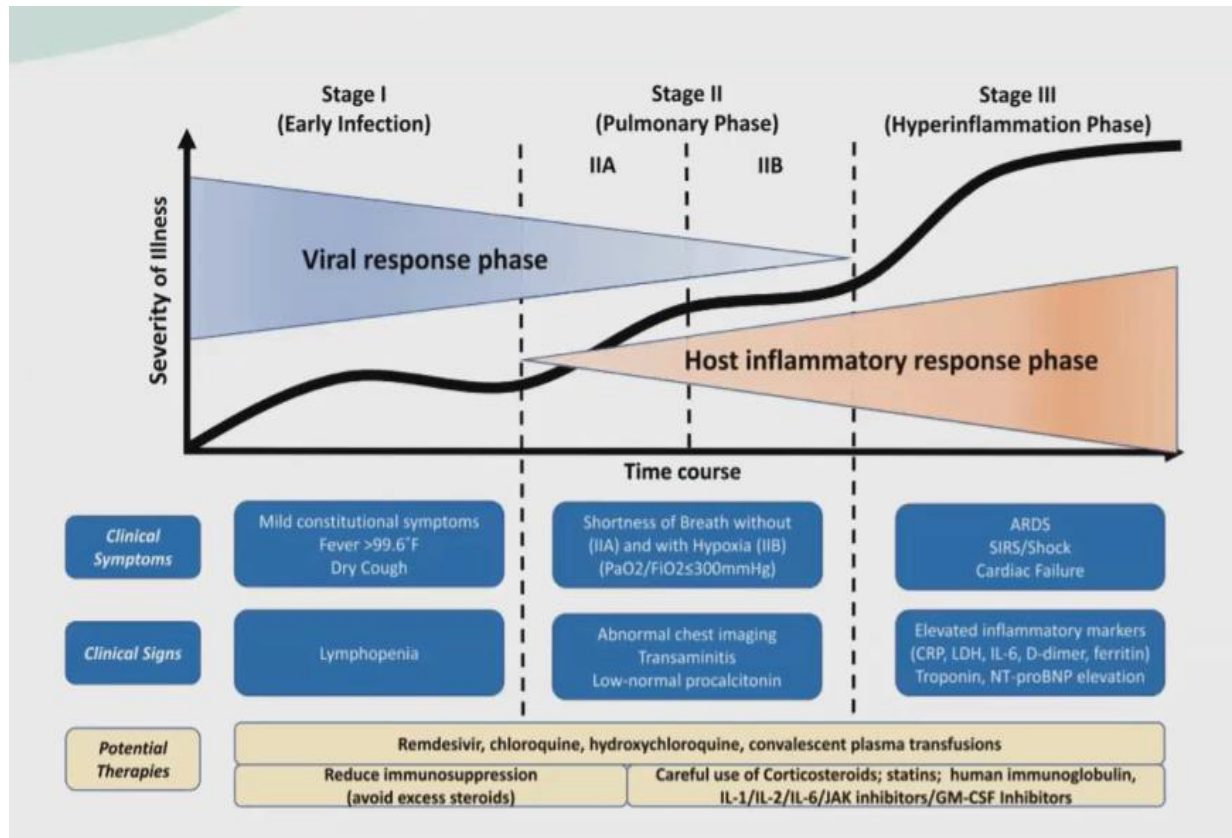
Kurum: Recep Tayyip Erdoğan Üniversite Hastanesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: kotanmd128@gmail.com

Özet:

Farmakolojik tedavi

COVID-19'u klinik olarak birbirini takip ederek oluşan iki ayrı fazda incelemek mümkündür. Viral yanıt fazı ve inflamasyon fazı. COVID-19 kaynaklı endotelial hücre hasarı sonucu stokinler oluşmaktadır. İnflamasyon fazında sitokinlerin hastalarda multiorgan yetmezliğine (MODS) sebep olduğu tespit edilmiştir. Hangi hastalarda stokinlerin MODS'a sebep olacağı epidemiyolojik (yaş-sigara-cinsiyet) ve genetik faktörlere bağlı değişmekle birlikte, net bir veri mevcut değildir.



Şekil 1: COVID-19 hastalık durumlarının sınıflandırılması ve potansiyel terapötik hedefler (2)

Kortikosteroidlerin RECOVER çalışmasında oksijen desteğine ihtiyaç duyanlarda mortalite ve morbidite üzerine etkili olduğu, oksijen desteği almayanlarda mortalityi hafif artırdığı tespit edilmiştir; ancak çalışmanın kısıtlılıkları mevcuttur (1). Yakın zamanda yayınlanan ATS/ERS rehberinde özellikle mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda steroid

desteği öneri şeklinde yer almaktadır. Deksametazon 6 mg veya eşdeğerleri(Metilprednisolon 32 mg, Prednison 40 mg) önerilmektedir.

IL-6 inhibisyonu (Tosilizumab - Siltuximab)

Tosilizumab'ın Siltuximab'a göre mortalite-morbidite üzerine olumlu olduğunu gösteren çalışma sayısı daha fazladır. Sağlık Bakanlığı dirençli ateş olan, labaratuvar değerlerinde (CRP/Ferritin/D-dimer/LDH) artış görülen, hipoksemisi derinleşen hastalarda önermektedir. Gebelik, aktif tüberküloz, hepatit durumlarında kontrendikedir. Karaciğer enzimleri ve platelet değerleri yakından izlenmelidir.

Siltuximab küçük bir çalışmada etkili bulunmuştur.

IL-1 antagonistleri (Anakinra)

IL-1 antagonisti Anakinra, 52 hasta içeren çalışmada survey üzerine olumlu bulunmuştur. Sağlık Bakanlığı temin edilebildiğinde kullanılabileceğini belirtmektedir.

Rehberlerde yeterli veri olmayan İnterferon-β-1a, Bruton's tirozin kinaz inhibitörleri, Janus kinaz inhibitörleri gibi antiinflamatuvar ajanların rutin kullanımı önerilmemektedir.

İmmün (Konvelasan) plazma

Pasif bağışıklık transferi olarak bilinir. Bağışıı olabilmenin özel şartları bakanlık rehberinde belirlenmiştir. İlk 14 günde verilmelidir. IgA eksikliği olanlara verilmemelidir. ABO uyumu aranır. Rh uyumu aranmaz. Cochrane meta-analizi etkisi çok belirsiz bulunmuştur (3).

Non-spesifik intravenöz immunglobulin (IVIG) ve mezenkimal kök hücre transferi veri yetersizliği nedeniyle rutin önerilmemektedir.

Antitrombotik tedavi

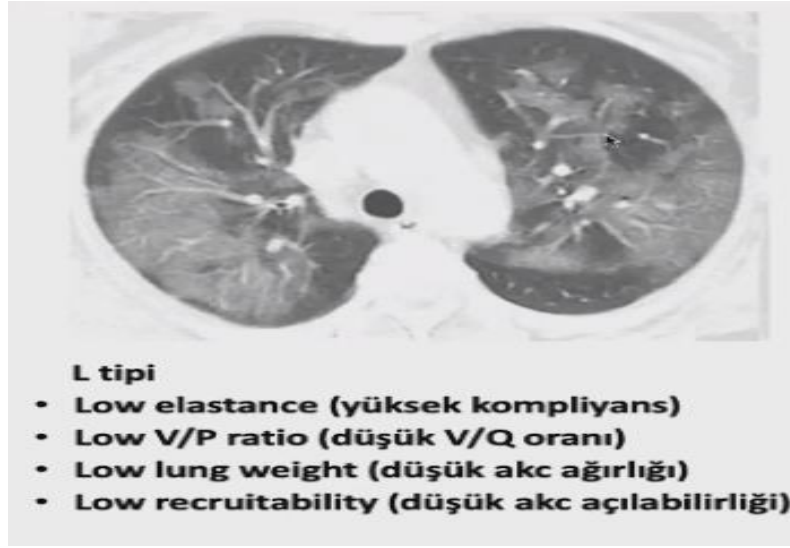
Venöz tromboemboli profilaksisi açısından diğer hastalar gibi taburculukta rutin öneri yoktur. Yüksek riskli hastalarda tedavi dozunda önerilmektedir.

Destek tedaviler(Vitamin C-D, inko) profilaktik önerilmemektedir. Tedavide kullanım için veriler yetersizdir.

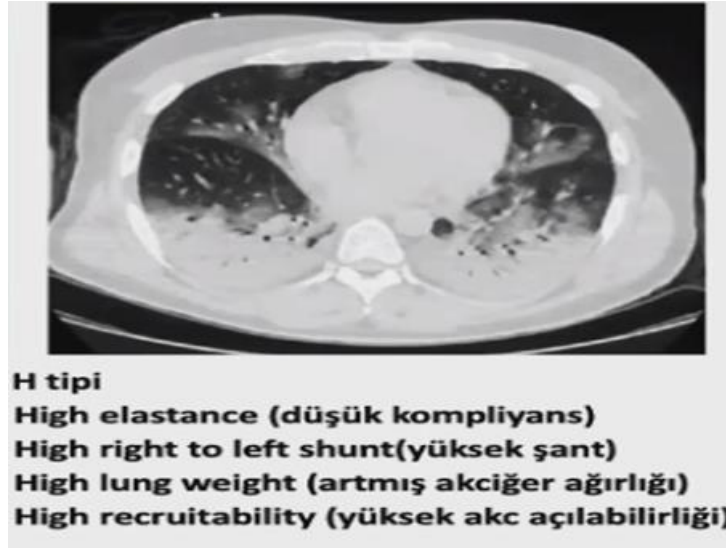
Destek tedavi

Yoğun bakım nitesinde (YB) daha çok hiperinflamasyon fazında hastalar mevcuttur. Akciğer tutulumu viremik fazın sonu olduğu için bulaş riski azalmaktadır.

COVID 19 iki tip akciğer tutulumu yapmaktadır (Şekil 2-3).



Şekil 2: COVID-19 L tipi akciğer tutulumu



Şekil 3: COVID-19 H tipi akciğer tutulumu

YBÜ hastalarında transpulmoner basıncı en az düzeyde tutacak ventilasyon amaçlanmaktadır. Artmış solunum çabası transpulmoner basıncı artıran en önemli etkidir. Yüksek akımlı nazal oksijen (HFNC) yüksek oksijen ihtiyacı nedeniyle verilmez, HFNC ısıtır nemlendirir ve karbondioksit birikimine engel olduğu için verilir. HFNC ile destek sağlananlarda morbidite düşük izlenmiştir. Mümkün olan bütün hastalara HFNC ile oksijen desteği sağlanmalıdır.

HFNC yetmediği durumlarda noninvaziv mekanik ventilasyon(NIMV) denenmelidir. NIMV’de Helmet tipi maske ile başarı yüksek bulunmuştur.

Uyanık prone pozisyon önerilmektedir. HFNC, yüz maskesi ile oksijen desteği alanlarda sürekli pozisyon değiştirilmesi önerilmektedir.

PaO₂/FiO₂<200 olan hastalar içinde;

- Sol kalp yetersizliği,
- KOAH,
- Post-op solunum yetmezliği

olanlarda pozitif basınçlı ventilasyon kanıt 1A düzeyinde önerilmektedir.

Düşük akımlı oksijen desteğinden invaziv mekanik ventilatöre (IMV) kadar bütün uygulamalarda esas amaç hastanın solunum çabasının en aza indirilmesidir. Yeterli oksijenizasyon sağlanırken prone pozisyonun sağlanmasıdır.

Entübasyon ve mekanik ventilasyon

- Hızlı progresyon(bir kaç saat içinde kötüleşme)
- HFNC > 50 lt/dk ve FiO₂ > 0.6 olmasına rağmen kötüleşme
- Akut hipoksemik solunum yetmezliği hastasında hiperkapni gelişmesi
- Hemodinamik instabilite ya da çoklu organ yetmezliği

durumlarında entübasyon düşünülmelidir. IMV'de akciğer koruyucu ventilasyon önerilmektedir.

- 5-7 ml/kg tidal volüm
- PEEP (yeterince)
- Pplato < 30 cm H₂O

Sağ ventrikül dilatasyonu olan hastalarda, durumu kötüleşenlerde trombolitik düşünülmelidir.

ECMO endikasyonu olanlarda uzun dönem survey yüksek bulunmuştur, bu hastalara olanak sağlanmalıdır.

Oturumun verdiği mesajlar:

- COVID-19 için halen spesifik bir antiviral tedavi yoktur.
- Klinik olarak Evre 2a ve 3 'te hiperinflamasyonu baskılayacak tedaviler doğru zamanda, doğru yerde, yeteri kadar uygulandığında faydalı olabilir.
- FiO₂>%60 olan hastalarda uyanık prone pozisyon düşünülmelidir.
- Transpulmoner basıncı en az düzeyde tutacak optimal mekanik ventilasyon ayarı yapılmalıdır.

- COVID ARDS’de COVID dışı ARDS’ye göre kompliyans daha yüksek, havalanmış akciğer bölgeleri daha fazladır.
- YBÜ gereksinimi olan hastalarda pratik olarak viremi fazı sonlanmış, hiperinflatuar faza girilmiştir.
- HFNC, mümkünse oksijen ihtiyacı olan bütün hastalara sağlanmalıdır.
- NIMV Helmet tipi maske ile daha başarılıdır.

Kaynaklar:

1. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 - Preliminary Report. The RECOVERY Collaborative Group The affiliations of the members of the writing committee are listed in the Appendix. Address reprint requests to Drs. Horby and Landray at RECOVERY Central Coordinating Office, Richard Doll Bldg., Old Road Campus, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, United Kingdom, or at recoverytrial@ndph.ox.ac.uk. (PMID:32678530 PMCID:pmc7383595)
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal The Journal of Heart and Lung Transplantation Volume 39 Issue 5 Pages 405-407 (May 2020) DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
3. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 12;10:CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub3. PMID: 33044747.

 TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 1 | 14.45 – 15.30

Solunum Sistemi Enfeksiyonları Çalışma Grubu

COVID-19: Yoğun Bakımda Tedavi

Oturum Başkanları: Ebru Çakır Edis, Nalan Adıgüzel

• Farmakolojik ajanlar ne kadar etkili? (Steroidler, sitokin antagonistler vb?)
Ebru Çakır Edis

• Destek tedavi yöntemleri ne kadar etkili? (Yüksek akım oksijen, Non-invazif ventilasyon vb)
Sait Karakurt



Oturum Adı: Akılcı İlaç Oturumu

Özetleyen: Arş. Gör. Dr. Maide Gözde İNAM

Kurum: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

E-mail: mgozdebagci@hotmail.com

Özet:

Tüm dünyada yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanmak hastalık ve ölüm oranlarında artış, yan etkilerin artması, kaynakların yanlış tüketilmesiyle temel ilaçlara ulaşılabilirliğin azalması, ilaçlara karşı direnç gelişmesi, ekonomik ve sosyal maliyetinin artması gibi çeşitli sorunlara yol açmaktadır. Akılcı ilaç kullanımı ilk defa 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından ‘kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı uygun süre ve dozda en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri’ olarak tanımlanmıştır (1) .

Akılcı ilaç kullanımının sorumluluk sahibi tarafları ilacı yazan doktor, satan eczacı, uygulayan hemşire, yardımcı sağlık personeli, hasta, hasta yakınları, üretici firma olarak sayılabilir. Uygun olmayan ilaç kullanım şekilleri: Çoklu ilaç kullanımı, ilaçların gereksiz ve aşırı kullanımı, klinik rehberlere uyumsuz tedavi, piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz tercihi, ilaç kullanımında özensiz davranılması, uygunsuz kişisel tedaviler, gereksiz yere antibiyotik tüketimi ve enjeksiyon önerilmesi, bilinçsiz gıda takviyesi vitamin ve bitkisel ürün kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimi , besin-ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesidir.

Tanı ve tedavi sürecinde çoklu ilaç kullanımlarında etkileşimlerin öngörülmesi, uygun dozun ve uygulama süresinin belirlenmesi ve uygun reçetenin yazılması gereklidir. Bu aşamada güncel tanı ve tedavi kılavuzları esas alınmalıdır. Hasta ve hasta yakınları tedavi hakkında bilgilendirilmelidir. Tedavi seçeneklerini etkileyen faktörler: Ekonomik etmenler, ilaç endüstrisinin etkileri, alışkanlıklar, yasal etmenler, yetersiz ve eksik bilgi, sosyo-kültürel etmenlerdir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından akılcı ilaç kullanımının teşvik edilmesi için önerilenler: İlaç kullanım politikalarını koordine edecek kurumun olması, klinik tanı ve tedavi rehberlerinden yararlanma, ilk seçenek tedavileri esas alan temel ilaçlar listesi oluşturma, bölgelerde ve hastanelerde ilaç ve tedavi kurulları kurma, mezuniyet öncesi müfredat programında probleme dayalı farmakoterapi eğitimi vermeyi sağlama, hizmet içi sürekli tıp eğitimleri düzenlenmesi, kurumsal çerçevede izleme denetim ve geri bildirim sistemlerinin geliştirilmesi, ilaçlar konusunda bağımsız bilgi kaynaklarını kullanma, kamuoyunun ilaçlar hakkında eğitilmesi, etik olmayan mali girişimlerden sakınılması, uygun ve zorunlu düzenlemeleri hayata geçirme, ilaçların ve personellerin mevcudiyetini güvence altına almaya yönelik yeterli devlet harcamalarının sağlanmasıdır.

Ülkemizde 12 Ekim 2010 tarihinde Akılcı İlaç Kullanımı Birimi ve 19 Mart 2012 tarihinde Akılcı İlaç Kullanımı İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi kurulmuştur. İl Sağlık Müdürlüklerinde Akılcı İlaç Kullanımı İl Temsilcisi bulunmaktadır. Hastanelerde

planlama yapmak ve faaliyetlerde bulunmak amacıyla Akılcı İlaç Kullanımı Ekipleri oluşturulmuştur.

Oturumun verdiği mesajlar:

- İlaçların yanlış ,gereksiz ve uygunsuz kullanımı hastalıkların tekrarlamasına, hastalık döneminin uzamasına ve ölüm oranlarının artmasına neden olur.
- Akılcı olmayan ilaç kullanımı ilaçlara karşı direnç gelişmesine neden olarak ekonomik ve sosyal maliyetleri arttırmaktadır.
- Her ilaç değil, doğru ilaç; çok ilaç değil, dozunda ilaç kullanılmalıdır.



Şekil 1: Tedavi şeklini etkileyen faktörler

Kaynaklar:

1. Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, (25-29.12.1985).

 TÜRK TORAKS DERNEĞİ

23.Yıllık Kongresi

15-18 Ekim 2020
Sanal Kongre



18 Ekim 2020, Pazar | SALON 3 | 14.45 – 15.30

Akılcı İlaç Oturumu

Oturum Başkanları: Füsun Yıldız, Ethem Yıldız

Konuşmacı: Lütfiye Kılıç



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

OCAK-2021