

ISBN: 978-605-06717-5-9



**EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS)
ULUSLARARASI SANAL KONGRE 2020
OTURUM NOTLARI**

**TÜRK TORAKS DERNEĞİ
ERKEN KARIYER GÖREV GRUBU**

OCAK-2021

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS)
ULUSLARARASI SANAL KONGRE 2020
OTURUM NOTLARI

Editör: Öğr. Gör. Dr. Deniz KIZILIRMAK

Yardımcı Editör: Uzm. Biy. Halime YILDIRIM



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

ISBN: 978-605-06717-5-9

ÖNSÖZ

Değerli okurlarımız,

COVID-19 ile birlikte gelen yeni düzende, fiziksel olarak bir araya gelmek zorlaşsa da; sanal dünyada bir araya gelmenin, bilgi paylaşımında bulunmanın kolaylaştığını söyleyebiliriz. Bir yıl öncesinde; haftalarca önceden planlanan, mekân ve zaman üzerinde uzun uzun planlamalar yapılan kongreler, toplantılar ve sempozyumlar artık yalnızca bir internet linki üzerinden yürüyor. Pandemi süresince yoğun tempoda çalışan biz sağlık çalışanları için bu düzen büyük oranda kolaylık sağlasa da sosyal olarak eksik hissetmekten kendimizi alıkoyamadığımız zamanlar oluyor. Ancak durup düşünmeye, bunun için şikâyet etmeye bile vaktimizin olmadığı gerçeği önümüzde bir dağ gibi duruyor. Ekranlara sıkışıp kalan yüzlerimizi görmekte yetiniyoruz ve içinden geçtiğimiz bu zorlu zamana rağmen hala öğrenmeye, yardımlaşmaya, kendimizi geliştirmeye ihtiyaç duyuyoruz.

Avrupa Solunum Derneği (ERS), 2020 Eylül ayında, ilk sanal kongresini gerçekleştirdi. Dört günlük etkinlik boyunca, sanal platformda 33.000'den fazla katılımcı ağırlandı ve 450'den fazla bilimsel oturum sunuldu. Bu kongre, COVID-19 süreci nedeniyle aksayarak ilerleyen bilimsel etkileşimler için büyük bir fırsat sağladı. Düzenlendiği dönemde, farklı sebeplerden kongreye katılım sağlayamayan meslektaşlarımız oldu. Sonraki dönemde ise sağlık çalışanları olarak gerek iş ve eğitim hayatımızı gerek kişisel hayatımızı pençesine alan COVID-19 mücadelesi nedeniyle belki de düzenlenen bu kapsamlı kongre ile ilgili çoğumuz yeterli fayda sağlama olanağı bulamadık.

Biz de Türk Toraks Derneği Erken Kariyer Görev Grubu olarak kongrede yer alan panel, sempozyum ve oturumların büyük çoğunluğunu izledik. Hem kendimiz hem de zorlu bir dönemden geçen diğer tüm sağlık çalışanları için kongreden edindiğimiz tecrübelerin özetini çıkardık. Umarız, bu derleme, tüm sağlık çalışanlarına fayda sağlayacak bir kaynak görevi görür ve en çok ihtiyacımız olan “bir arada” olma hissini aşılır.

Bu zorlu süreçte, aileleri ile geçirecekleri zamandan fedakârlık ederek, özenle hazırladıkları özetlerle bu eserin ortaya çıkmasını sağlayan tüm yazarlara minnettarız. Eserin oluşturulması için fikir veren, destek sağlayan Erken Kariyer Görev Grubu başkanı Dr. Dilek KARADOĞAN ve Türk Toraks Derneği Merkez Yönetim Kurulu'na sonsuz teşekkür ederiz.

Uzm. Biy. Halime YILDIRIM

Dr. Deniz KIZILIRMAK

YAZARLAR

(Alfabetik sıraya göre sıralanmıştır)

Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK

Hüseyin ARIKAN

Özlem ATAÖĞLU

Özge AYDIN GÜÇLÜ

Selin ÇAKMAKCI

Nazlı ÇETİN

Tuba ÇİFTÇİ KÜSBECİ

Nagehan EMİRALİOĞLU

Ali FIRINCIOĞULLARI

Fatma Esra GÜNAYDIN

Canan GÜNDÜZ GÜRKAN

Dilek KARADOĞAN

Fatma Gülsüm KARAKAŞ

Selen KARAOĞLANOĞLU

Deniz KIZILIRMAK

Feride MARIM

Merve Sinem OĞUZ

Dilara ÖMER

Aslı ÖNCEL

Tuğba ÖNYILMAZ

Neslihan ÖZÇELİK

Ümran ÖZDEN SERTÇELİK

Demet POLAT YULUĞ

İrem ŞERİFOĞLU

Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU

Fatma TOKGÖZ AKYIL

Zehra Nur TÖREYİN

Halime YILDIRIM

Bilge YILMAZ KARA

İÇİNDEKİLER

6 EYLÜL PAZAR OTURUMLARI	1
Oturum Adı: COVID-19: Keynote: COVID-19 – recapitulation	2
Oturum Adı: COVID-19: Basic science	6
Oturum Adı: COVID-19: Epidemiology	13
Oturum Adı: COVID-19: Management prevention.....	17
Oturum Adı: COVID-19: Management.....	20
Oturum Adı: COVID-19: Impact in children and in adults with pre-morbid respiratory disease (acute and long-term)	29
Oturum Adı: COVID-19: Post-COVID.....	33
7 EYLÜL PAZARTESİ OTURUMLARI.....	37
Oturum Adı: State of Art Session- Paediatric respiratory diseases	39
Oturum Adı: Antibiotic resistance: the way forward	49
Oturum Adı: Which paediatric asthma guidelines are the most appropriate for children and adolescents?.....	55
Oturum Adı: Symposium: Lung cancer screening: are we back to the individualised decision-making process?.....	64
Oturum Adı: Severe thoracic sarcoidosis: where do we stand?	75
Oturum Adı: Keynote: updates in CF.....	79
Oturum Adı: Image-based guidelines and recommendations in respiratory diseases	89
Oturum Adı: Lung health and respiratory function at all ages	98
Oturum Adı: Keynote: European Reference Network for Rare Lung Disease (ERN-LUNG): Acting for Improved Cross Border Management of Rare Diseases	108
Oturum Adı: State of the art session: Sleep and breathing disorders From screening to optimal management.....	115
Oturum Adı: Will the pulmonologist still play a role in the management of screen-detected pulmonary nodules?.....	130
Oturum Adı: Innovations in airway innervation: treatments for chronic cough	134
Oturum Adı: Smoking, nicotine and COVID-19 myths and facts. What is the evidence?	138
Oturum Adı: Rheumatology: understanding connective tissue disease in patients with interstitial lung disease	142
Oturum Adı: Chronic respiratory diseases and their origins in early life: how physiology meets clinical medicine	147
Oturum Adı: Exercise and sleep: from impaired function to new therapeutic strategies..	156
Oturum Adı: Symposium: Rethinking asthma	163

8 EYLÜL SALI OTURUMLARI	169
Oturum Adı: Hot Topics: Exciting new developments in lung cancer screening, diagnostics and treatment	171
Oturum Adı: Part I: From Symptoms to Diagnosis in Primary Care	179
Oturum Adı: Cystic fibrosis: from cradle to old age	185
Oturum Adı: Tuberculosis: learning from the WHO global health emergencies.....	197
Oturum Adı: Primary care session: Part II: From symptoms to diagnosis in primary care.	200
Oturum adı: How much lung diseases is really caused by work, and how to assess the worker who wishes to continue working?	209
Oturum Adı: Lung Transplantation in the Era of New Drugs	215
Oturum Adı: Airway Diseases.....	221
Oturum Adı: Symposium: Fear and anxiety, psychological wellbeing and prevention of psychological distress in chronic lung diseases.....	226
Oturum Adı: Precision endotyping of asthma: time for action	231
Oturum Adı: Air Pollution and interstitial lung disease: a call to arms	236
Oturum Adı: Symposium: Don't blame your parents: causes of pulmonary hypertension in early life.....	242
Oturum Adı: The Ageing Lung epithelium: effects on repair and regeneration	250
Oturum Adı: Pulmonary vascular diseases.....	256
Oturum adı: Human ex vivo models of interstitial lung disease	261
9 EYLÜL ÇARŞAMBA OTURUMLARI.....	274
Oturum Adı: Thoracic Oncology.....	275
Oturum Adı: Whats new with ground-glass opacities?.....	289
Oturum adı: Interstitial lung disease patients in the intensive care unit.....	292
Oturum Adı: State of the art session: Interstitial lung diseases Interstitial lung diseases (ILD) and beyond.....	305
Oturum Adı: Symposium; Digital health: a brave new world?.....	319
Oturum Adı: State of the art session: Respiratory infections Big data in clinical practice	325
Oturum Adı: Hot Topics: Hot topics in intensive care: COVID-19: Lessons learned.....	339
Oturum Adı: Symposium: Improving the delivery of tobacco-use treatment Successful stories in European and non-European countries	346
Oturum Adı: Symposium: Community acquired pneumonia – new guidelines, major advances?.....	350
Oturum Adı: State of the art session: Respiratory critical care Diagnostic strategies in acute respiratory failure in the ICU.....	355
Oturum adı: Air pollution and COVID-19: what we know, what we need to know.....	362

Oturum Adı: The Future of Bronchiectasis Management	368
Oturum Adı: Symposium: Managing frailty in patients with acute or chronic lung disorders	376
Oturum Adı: Symposium: E-cigarette or Vaping, product use Associated Lung Injury (EVALI).....	384

6 EYLÜL PAZAR OTURUMLARI

<u>ÖZETLEYEN</u>	<u>KONU</u>	<u>OTURUM NO</u>
Halime YILDIRIM	COVID-19: Keynote: COVID-19–recapitulation	241
Halime YILDIRIM	COVID-19: Basic science	242
Selin ÇAKMAKCI	COVID-19: Epidemiology	243
Selin ÇAKMAKCI	COVID-19: Management prevention	244
Fatma TOKGÖZ AKYIL	COVID-19: Management	259
Deniz KIZILIRMAK	COVID-19: Impact in children and in adults with premorbid respiratory disease (acute and longterm)	260
Deniz KIZILIRMAK	COVID-19: Post-COVID	261

Oturum Adı: COVID-19: Keynote: COVID-19 – recapitulation

Oturum Numarası: 241

Özetleyen: Uzm. Biy. Halime YILDIRIM

Kurum: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

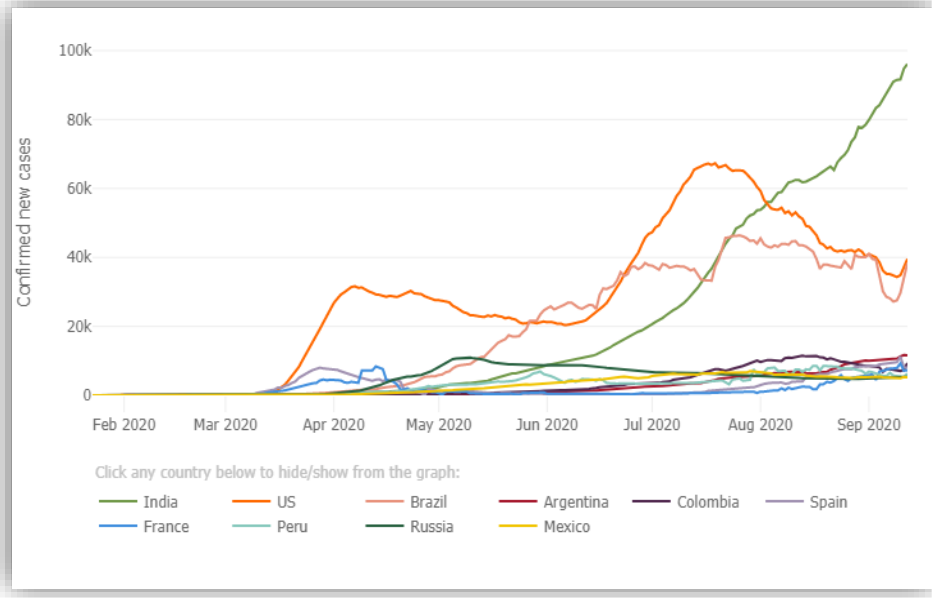
E-mail: hlmyildirim93@gmail.com

Özet:

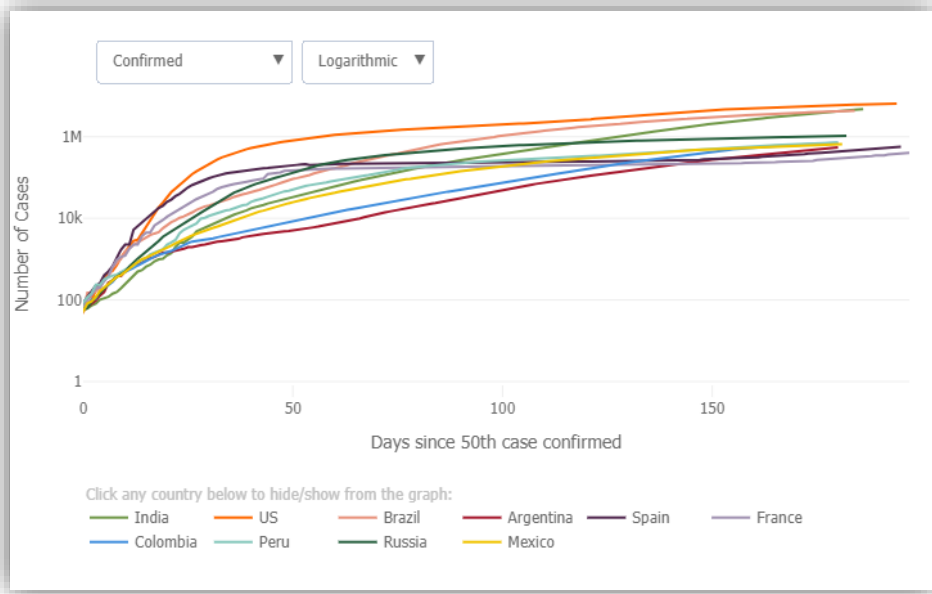
COVID-19 overview, timeline and key events

Tobias Welte'nin sunduğu açılış konuşmasında “önceki pandemiler, COVID-19 küresel pandemisi, önemli olaylar ve mevcut durum” konularına değinilmiştir. COVID-19'un insanlık tarihinde ilk büyük pandemi olmadığı belirtilerek veba, tüberküloz, kızamık, ispanyol gribi, HIV/AIDS ve Corona SARS2 pandemilerinin evölüsyon faktörü olarak önemli rolü olan büyük enfeksiyöz hastalıklar olduğundan bahsedilmiştir. Bunlardan veba, Yersinia Pestis bakterisinin sebep olduğu ve Alexandre Yersin tarafından keşfedilen bir hastalıktır. 14.yüzyılda Avrupa'da ortaya çıkarak nüfusun %30'unun ölümüne sebep olmuştur (1). Ardından ilk 1. Dünya savaşı sırasında Birleşmiş Milletler'de ortaya çıkan ve sonrasında tüm Avrupa'ya yayılan İspanyol gribinin çok önemli bir pandemi olduğu belirtilmiştir. İspanyol gribi 1. Dünya savaşı zamanlarında ortaya çıkmış, hastalıkla ilgili ilk bilgiler savaşa katılmayan İspanya gazeteleri tarafından bildirildiğinden bu adı almıştır (2).

COVID-19, Dünya çapında 28 milyonun üzerinde vakanın görüldüğü ve bunlardan 900 binin üzerinde bireyin ölümüne sebep olan bir pandemidir (3). Haberlerde hastalıkla ilgili birçok bilgi yayınlanmakla birlikte yalan haberlerin gerçeklerden daha fazla olduğu, bunun da insanların hareket ve kararlarını etkileyerek tartışmalara yol açtığı bildirilmiştir. SARS-CoV-2, daha önce karşılaştığımız virüslerle aynı şekilde çalışmayan yeni bir virüstdür. Tanı, tedavi ve önleyici tedbirler, yeni gelen bilimsel bilgilerle çok kısa bir zaman diliminde değişebilmektedir. Mevcut durumda SARS-CoV-2 ile enfekte olan hasta sayısı halen artmaktadır. Ancak Dünya'nın birçok yerinde enfeksiyon sayısı iki ay öncesine göre düşmekte veya stabil kalmaktadır (Şekil 1 ve 2) (4). Ölüm oranlarına bakıldığında ise tüm Dünya'da bir düşüş gözlenmektedir (3). SARS-CoV-2 virüsünün mutasyona uğradığı bilinmektedir. Buna karşın bu durumun patojenik açıdan bir tehdit oluşturup oluşturmadığı açık değildir.



Şekil 1. Günlük onaylanmış yeni vakalar (7 günlük ortalama). En çok etkilenen 10 ülke için salgın değişimi (13.09.2020) (4).



Şekil 2. 50. onaylanmış vakadan itibaren günlere göre kümülatif vakalar (13.09.2020) (4).

Virüs ilk defa Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan kentinde Aralık 2019'un başlarında görülmekle birlikte (5), Tobias'a göre hastalığın Ekim 2019 civarlarında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Salgının başlangıcında, şehirde sağlık sisteminin yetersiz olmasından dolayı ölüm hızının 10 kat arttığı bildirilmiştir. Çin'de, Avrupa'ya göre çok daha katı ve erken uygulanan karantina politikaları, enfeksiyon sayısını düşürmüş ve ülkede önleyici

tedbirler halen üst seviyededir (6). 2020 yılının başlarında virüsün Çin'den İtalya'ya sıçramasının en önemli sebepleri arasında moda endüstrisinin merkezi olması ve bu alanda birçok Çinli bireyin çalışması olarak gösterilirken, ülkede düzenlenen futbol maçları sırasında da hızla yayıldığı düşünülmektedir. Tobias bu hastalık için, soğuk ve nemli hava, sosyal mesafenin olmayışı, aerosol üretimi (ağlamak, bağırarak, şarkı söylemek) ve alkol alımını dört ölümcül risk faktörü olarak tanımlamıştır. İtalya, İspanya, Fransa ve Birleşmiş Krallık'ta sağlık sisteminin çöküşü ölüm oranlarının yükselmesine öncülük etmiş, bu ölümlerin sadece yarısı COVID-19 sebebiyle meydana gelirken geri kalan kısmı ise sağlık sistemi artık efektif olarak işlemediğinden miyokardiyal enfarktüs veya inme gibi olguların uygun şekilde tedavi edilememesinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bunların yanında Almanya'da bu tarz bir durum ortaya çıkmaması ve salgının diğer ülkelere göre daha iyi seyretmesinin sebebi, daha iyi sağlık olanaklarına sahip olmaları, salgına hazırlıklı olmaları ve karantinanın erken başlaması olarak nitelendirilmiştir (7).

Şu anki durumda, COVID-19 ile ilgili kararlarımızı derinleştirme ve stratejilerimizi belirleme açısından onaylanmış çok az veri bulunmakla birlikte, virulans ve immünitinin değiştiğine dair birkaç ipucu bulunmaktadır. Yine de hastalık hakkında günden güne yeni şeyler öğrenmekteyiz.

Çıkarımlar:

- COVID-19 hakkında birçok yanlış bilimsel bilgi bulunmaktadır. Bunun sebebinin birçok araştırma ile ilgili yayınların çok erken çıkması ve bu bilgilerin bilimsel alanda onaylanmamış olmasından kaynaklanabilmektedir. Bu sebeple araştırmacıların bu konuda daha dikkatli davranması gerekmektedir.
- Şu an enfeksiyona yakalanan hasta sayısı halen fazla olmakla birlikte mortalite tüm Dünya'da düşüşe geçmiştir. Bunun sebebi olarak yaz iklimine geçiş (soğuk ve nem faktörlerinin bulunmaması), virüsün virulansı (mutasyon) ve konak immünitisi (korona-spesifik T hücreleri) faktörler sayılabilir.
- Hastalıkla ilgili politik kararlar bilimsel tavsiyeye ihtiyaç duymaktadır. Hastalığın kontrol altına alınmasında sağlık politikaları ve önleyici tedbirler hayat kurtarıcıdır.
- ERS gibi derneklerin iyi bilimsel ve klinik araştırmaları doğrulaması ve bu bilimsel bilgileri aktarması önem arz etmektedir.

Referanslar

1. Dillard RL, Juergens AL. Plague. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 10, 2020.
2. Gavrilova NS, Gavrilov LA. Patterns of mortality during pandemic: An example of Spanish flu pandemic of 1918. *Popul Econ.* 2020;4(2):56-64. doi:10.3897/popecon.4.e53492.
3. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/cumulative-cases>
5. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
6. Wu Z, 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
7. Available from: https://www.rki.de/EN/Home/homepage_node.html

Oturum Adı: COVID-19: Basic science

Oturum Numarası: 242

Özetleyen: Uzm. Biy. Halime YILDIRIM

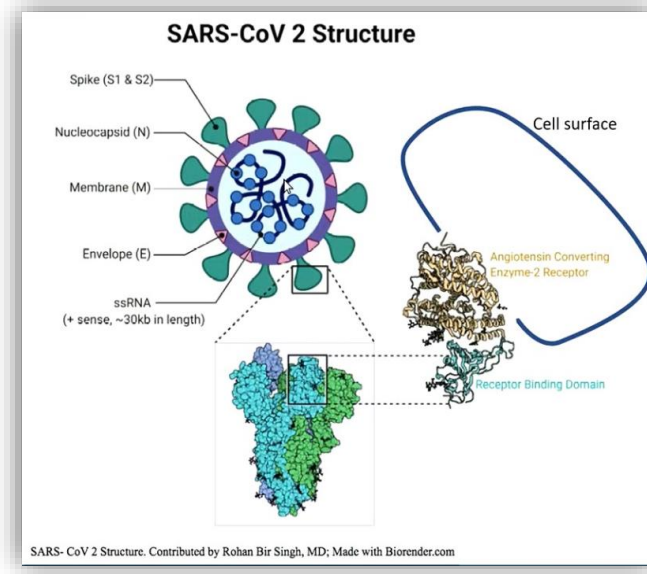
Kurum: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

E-mail: hlmyildirim93@gmail.com

Özet:

Virus biology (structure, viral entry and genomic epidemiology of virus)

Marion Koopmans'ın "Virüs biyolojisi (yapısı, viral giriş ve virüsün genomik epidemiyolojisi)" ile ilgili sunumunda SARS-CoV-2 virüsü hakkında bildiklerimiz ve genomik epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerini paylaşmıştır. 23 ocakta virüs genomuyla ilgili ilk yayın Zhou ve ark. Tarafından yayımlanmıştır. İzole edilen virüs elektron mikrosafı ile görüntülenmiştir (1). Bunun yanında akut fazdaki vakalarda virüs seviyesinin fazla olduğu bildirilmiştir. Hastalığın ilerlemesiyle yaklaşık 10 gün sonra immün yanıt (antikor yanıtı) gelişmiştir. Metagenomik analizin tüm virüs genomuna yapılmasının ardından bu virüsün koronavirüs olduğu tespit edilmiştir. Koronavirüs çok çeşitli bir virüs ailesidir. Bu aileden β -koronavirüsler zoonotik türleri içine almakla birlikte daha öncesinden de aşına olduğumuz insanları etkileyen SARS-CoV (lineage B), MERS-CoV (lineage C) ve şu an bulunan SARS-CoV-2 (lineage B) virüsleri β -koronavirüs cinsine ait alt virüs türlerindedir (Şekil 1) (2).



Şekil 2. SARS-CoV-2 virüsünün yapısı.

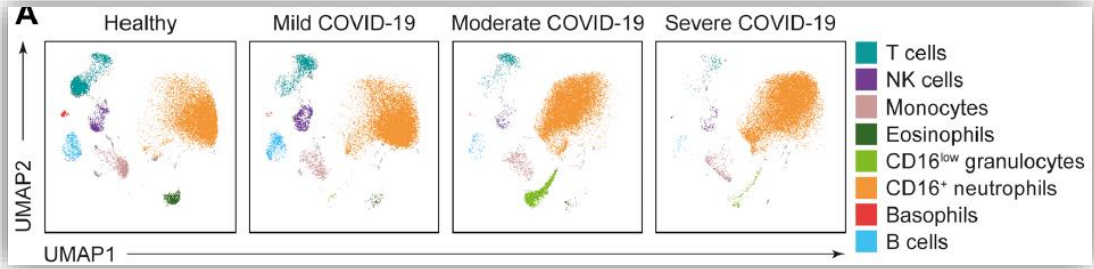
Başka bir çalışmada, farklı yaştaki birçok gönüllünün değişik doku türlerinden alınan örneklerle virüs enfeksiyonu patolojisi açısından bilgiler ortaya koymak amacıyla ACE2'nin nerelerde eksprese olduğu incelenmiştir (4). Hayvanlarla yapılan çalışmalardan birinde makak maymununda SARS-COV-2 enfeksiyonu ve pnömoni yaşlı maymunlarda incelenmiş, bu hayvanların akciğer dokusunda pnömoni ve lezyon gözlemlenmiştir (5). Yaban gelinciklerinde hastalığın geçişinin izlendiği başka bir çalışmada ise hastalığın aerojenik transmisyonu ortaya konmuştur (6). Virüs RNA'sı hastalara geçişinde sürekli replike olmakta ve bireyler arası geçiş sırasında mutasyona uğramakta, böylece başlangıçtaki genomdan biraz farklı bir genoma evrilmektedir. Bu olay global olarak gerçekleştiğinden devam eden virüs çeşitliliğini görmekteyiz.

Çıkarımlar:

- COVID-19 patofizyolojisinin araştırılmasında hücre kültürü serisi modeli, organoid modeller, hayvan hastalık modelleri ve transmisyon modelleri gibi in vitro ve hayvan modelleri kullanılmıştır.
- Virüs ile ilgili varyantlar gözlemlenmeye devam edilmelidir.
- Virüsü izlemek ve mutasyonları tanımlamak virüsün özellikleri veya konağa bağlanması veya konak yanıtı ile ilişkili olabilmektedir.
- SARS-CoV-2 virüsünün transmisyonu, immünojenitesi, tanı ve terapötik yaklaşımlar da incelenmelidir.

Host Response (Immune Response)

Tracy Hussell'in sunumunda hastalığın seyrine karşı innat ve immün sistemdeki alterasyonlar vurgulanmış, bunun yanında koronavirüsün klinik akıbeti hakkındaki incelemelerini de paylaşmıştır. Real-time immünolojik analiz için tam kan örnekleri alınıp serum ayırımı yapılmakta, tüm immün hücreler ve mediatörlerin fenotiplemesi için hemen analiz edilmektedir. Analiz için örnekler serum veya RNA şeklinde saklanabilmektedir. Ardından hastalık retrospektif olarak hafif, orta ve ağır olarak oksijen ve CPAP gerekliliğine göre kategorize edilmiştir. Hussell ve arkadaşları, COVID-19 hastalarında immün profillemeye için CIRCO (Coronavirus Immune Response and Clinical Outcomes) çalışması neticesinde hem çok genç hem de çok yaşlı hastaların bu virüse karşı yatkınlığı olduğunu belirtmiştir (7). Yaşlı hastaların demografik verileri incelendiğinde, komorbidite olarak diyabet, kalp hastalıkları ve hipertansiyonun daha çok görüldüğü tespit edilmiştir. İmmün hücrelerin tam kandan flow sitometri incelenmesi neticesinde hafif şiddetteki hastaların immün hücre dağılımları sağlıklı bireylerinkine daha yakın bulunurken, orta ve ağır şiddetteki hastaların ise immün hücre popülasyonu değişmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Flow sitometri panelinin UMAP plot ile tam kandan beyaz kan hücreleri analizi (7).

Hussell, ayrıca hastaların monosit Ki-67+ miktarın kanda artmakta olduğu ve Ki-67 seviyesinin yoğun bakım hastalarıyla güçlü bir kolerasyona sahip olduğunu da bildirmiştir. Ki-67 seviyesi hastalık ilerledikçe düşmekte, bu da onu prognoz için iyi bir prediktör yapmaktadır. Bunun yanında monositlerin immün sistemde birçok rolü bulunan (inflamasyonu başlatma gibi) COX2 eksikliğinin immüniteyi geciktirebileceği ve iyileşme ile birlikte ekspresyon seviyesinin yükseldiği de bildirilmiştir. Son olarak terapötik hedefler olarak komplement anafiolotoksin C5a veya IL-8(CXCL8) (immün hücrelerin alımı), CXCR2 (kemik iliği salınımı), nötrofil elastaz inhibitörleri veya G-CSF, IL-23 (nötrofil sağ

kalımını durdurma) ve toksik ürünleri hedefleme (nötrofil etkisini azaltma) gibi moleküller önerilmektedir.

Çıkarımlar:

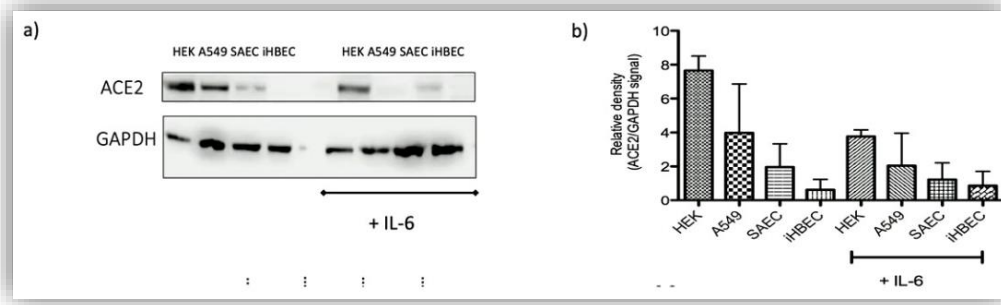
- Hastalığın karakteristiği için PBMC (Peripheral blood mononuclear cell) analizi önemlidir.
- COVID-19, popülasyonda yaşlı hastalarda daha etkindir.
- Nötrofil:T hücre oranı, Nötrofil:Lenfosit oranından daha iyi bir prediktördür.
- Şiddetli COVID-19 geçiren hastalarda Ki-67 ve nötrofil seviyesi artarken, COX2 ve T hücreleri ise düşüştür.

Host Response (Airway/Lung Effects)

Gisli Jenkins, sunumunda SARS-CoV-2 alveolar epiteliyal hücre girişinde ko-reseptörlerin rolü ve COVID-19'un pulmoner fibrosizin arttırıp arttırmadığını tartışmıştır. COVID-19, tüm Dünya'da >25 milyon vaka tespit edilirken, hastalıktan ölenlerin sayısı ise 0.85 milyonun üzerindedir. Yaş, cinsiyet (erkeklerde daha sık görülmekte), ko-morbidite (hipertansiyon, tip 2 diyabet, iskemik kalp hastalığı, BMI yüksekliği) gibi büyük risk faktörleri IPF risk faktörlerinin COVID-19 ile aynı olduğu belirtilmiştir. COVID-9 hastalığındaki olaylar incelendiğinde;

- SARS-CoV-2 ACE2 reseptörüne bağlanır
- 0-7 günde öksürük, ateş, hipoksi (risk grubunda) ortaya çıkar
- 7-10 günde hastalık ilerledikçe hastaların %20'sinde (yüksek riskli gruptakilerin) ARDS gelişir.

ACE2 gen ekspresyonunun akciğer epiteliyal hücrelerde Western Blot analiziyle incelenmesi sonucu ekspresyon seviyesinin bu hücrelerde az olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında IL-6'nın hastalığın şiddetli seyrinde ACE2'yi indükleyebileceği düşünülerek hem protein hem de mRNA seviyesinde analiz akciğer epiteliyal hücrelerde yapılmış, ancak IL-6'nın ACE2 seviyesini arttırmadığı görülmüştür (Şekil 4).



Şekil 4. IL-6'nin ACE2 ekspresyonu üzerine etkisinin incelenmesi. a ve b, ACE2 protein ve ekspresyon seviyelerini göstermektedir.

SARS-CoV-2 spike proteininin insan bronko-epitelial hücrelerin yüzeyine bağlandığı ve internalize olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar da ACE2 reseptörü olmadan virüsün hücreye entegre olabildiğini bildirmektedir. Normal akciğer dokusunda ACE2 ve integrin seviyelerine bakıldığında ise ACE2 ile ilgili anlamlı bir artış bulunmazken integrin ekspresyon seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür. Virüsle enfekte akciğer dokusunda ACE2 ekspresyonu incelendiğinde ise, ACE2 seviyesinin çok az olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte COVID-19 akciğerlerinde, $\alpha\beta3$ ve $\alpha\beta6$ ekspresyon seviyesinin enfekte akciğer dokusunda artmış olduğu fark edilmiş, ACE2 ekspresyonunun da böbrekte artış gösterirken akciğerde artmadığı belirtilmiştir. Ayrıca epitelial yaralanmanın $\alpha\beta6$ integrin seviyesini artırarak TGF- $\beta1$ aktivasyonunu sağladığı, bunun da profibrotik sonuçlara yol açtığı bilinmektedir. Yüksek miktarda $\alpha\beta6$ 'nın da İPF'de kötü prognozla ilişkili olduğu önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (8). Böylece virüsün integrine bağlanmasının ne tür bir etki oluşturabileceği hakkında önceki çalışmalar yardımcı olmaktadır.

COVID-19 ile alveolar hasar oluşumu ARDS'yi indüklemekte, çok fazla hasar oluşumuyla birlikte fibrozis artmaktadır. Post COVID-19 radyolojisi incelemelerinde ise 6. Haftanın sonunda inflamasyon fibrotik görünümle sonuçlanmıştır. COVID-19 sonrası akciğer fonksiyonlarında, şiddetli pnömoni bulunması durumunda, gaz transferinde büyük azalma ve yaygın fizyolojik anormallikler olmaktadır. Sonuç olarak COVID-19'un progresif pulmoner fibrozis'e öncülük etmektedir. SARS-CoV-2, spike proteinindeki RGD bağlanma domaini aracılığıyla $\alpha\beta3$ ve $\alpha\beta6$ integrinlerine bağlanabilmektedir.

Çıkarımlar:

- Semptomların ilerlemesiyle risk grubunda ölüm tehlikesi artmaktadır. Eğer 21. günden sonra sağ kalım oluyorsa bu hastalarda İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (ILD) riski gelişmektedir.
- Spike protein bronko-epitelial hücrelere ACE2 reseptörü olmadan girebilmektedir.
- RGD domaini, SARS-CoV-2 bağlanma domaininde bulunurken önceki SARS-CoV virüsünde bulunmamaktadır.
- SARS-CoV-2 virüsü, ARDS'ye sebebiyet vermek için muhtemelen bir ko-reseptöre ihtiyaç duymaktadır. Bu reseptörün de bir integrin olabileceği düşünülmektedir.
- COVID-19'u takiben akciğer endotel ve epitelinde $\alpha\beta3$ ve $\alpha\beta6$ integrinleri up-regüledir.

Referanslar

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.
2. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol*. 2017 Jan;25(1):35-48. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.001. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27743750; PMCID: PMC7111218.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
4. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Waghay A, Heimberg G, Sikkema L, et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *BioRxiv*, 2020.
5. Rockx B, Kuiken T, Herfst S, Bestebroer T, Lamers MM, Oude Munnink BB, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020 May 29;368(6494):1012-1015. doi: 10.1126/science.abb7314.
6. Richard M, Kok A, de Meulder D, Bestebroer TM, Lamers MM, Okba NMA, et al. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat Commun*. 2020 Jul 8;11(1):3496. doi: 10.1038/s41467-020-17367-2.
7. Mann ER, Menon M, Knight SB, Konkel JE, Jagger C, Shaw TN. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. *Sci Immunol*. 2020 Sep 17;5(51):eabd6197. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6197. PMID: 32943497.
8. Saini G, Porte J, Weinreb PH, et al. $\alpha\beta6$ integrin may be a potential prognostic biomarker in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2015 Aug;46(2):486-94. doi: 10.1183/09031936.00210414. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25745053.

Oturum Adı: COVID-19: Epidemiology

Oturum Numarası: 243

Özetleyen: Dr. Selin ÇAKMAKCI

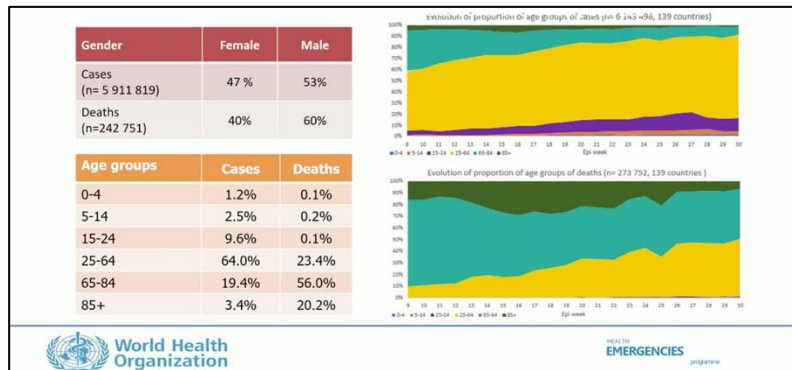
Kurum: İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: selin.cakmakci@deu.edu.tr

Özet:

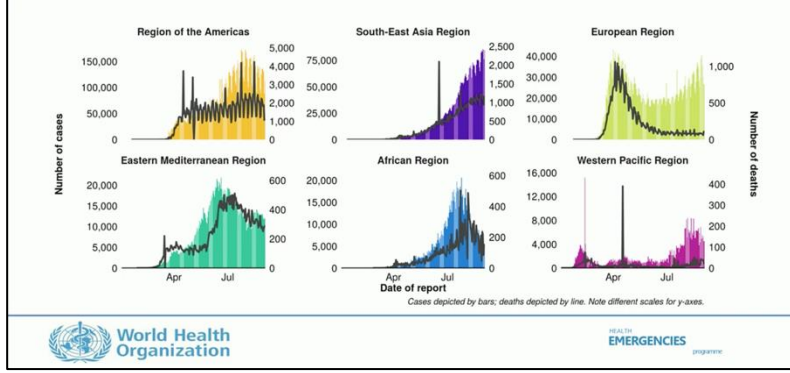
Nahoko Shindo:

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) COVID-19 güncel verilerine göre 2 Eylül 2020 tarihinde; dünya çapında laboratuvar verilerine göre 23.602.665 doğrulanmış vaka, 852.758 ölüm bulunmaktadır. Vakaların görülme sıklığında sırasıyla Amerika, Güney Asya, Avrupa başı çekmektedir. Vakaların %53'ü erkek iken ölümlerde bu oran %60'a çıkmaktadır. Vakaların kümeleştiği yaş grubu %64 ile 25-64 yaş arası olmakla birlikte; ölümlerin %56'sının 65-84 y arasında görüldüğü bilinmektedir. 24 yaş altında mortalite %0,1-0,2 olarak saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Vaka ve Ölümlerde Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

COVID-19 pandemisi diyagramlarında kıtalar arasında dikkat çeken ayrıntılar; Amerika kıtasından hala aktif vakalar yoğun bir şekilde bildirilmekte, Güney Asya bölgesinde ise yüksek oranda transmisyon devam etmekte, Avrupa'da ise ikinci bir dalga görülmesine rağmen ölüm sayısı az seyretmektedir (Şekil 2). Bu vaka artışının sebebi test yapılma sayısının artması ve ölüm sayısının bu değerlere göre düşük olmasının sebebi ise savunmasız kesimin iyi korunması olarak görülmektedir. Artık ölümler tüm dünyada sorun teşkil etmekte ve ülke resmi verileri sıkıntılı görünmektedir.



Şekil 2. Kıtalaraya göre Pandemi Diyagramları

Mortalite ile ilgili doğru verilere ulaşabilmek için gerçek vaka sayısının bilinmesi gerekmektedir; ileride bu konunun aydınlatılması amaçlanmaktadır. Reinfeksiyon ile ilgili iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Malcolm Semple: <https://isaric.tghn.org/>

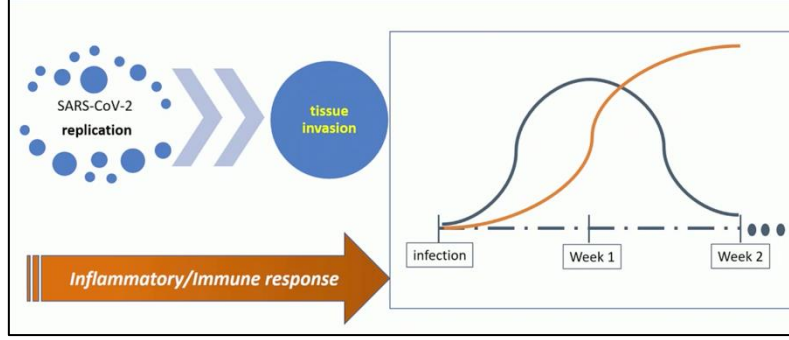
Birleşik Krallık’da ISARIC tarafından tutulan kayıt sistemi ışığında; kadın olmak koruyucu iken; ileri yaş, kronik kalp/akciğer/böbrek hastalığı, diyabet, obezite, kronik nörolojik bozukluk, demans, malignite, orta-ciddi karaciğer hastalığı COVID-19 ilişkili mortalitede risk faktörü olarak saptanmıştır. Güney Asyalılar başta olmak üzere Siyahiler’in de daha çok yoğun bakım ünitesine yatmakta olduğu dikkat çekmektedir. Güney Asyalılar’da bu riskin önemli bir bölümünde diyabetin sorumlu olduğu görülmüştür (1,2,3,4).

19 yaş altı başvuru %1 saptanmıştır. Çocuklarda ise erken doğum, kardiyak sorunlar ve obezite yoğun bakım yatışı ile ilişkili durmakta, yoğun bakım yatış oranı %18 saptanmakla birlikte ciddi COVID-19 çocuklarda çok nadir görülmektedir. Aynı çalışmada çocuklardaki ölüm oranı %0.01’in altında saptanmıştır; hepsinde tanı öncesi eşlik eden hastalık olduğu bilinmektedir (3).

Yetişkinlerdeki mortalite tahmini amaçlı geliştirilen modalite; The ISARIC 4C Mortalite Skoru 1-Yaş 2-Cinsiyet 3-Komorbidite sayısı 4-Solunum sayısı 5-ŞpO₂ 6-Bilinç bozukluğu düzeyi 7-Üre 8-CRP alt parametrelerinde oluşmakta ve değer yükseldikçe mortalite ihtimali artmaktadır. 4C Skoru, A-DRP ve CURB-65 ile karşılaştırıldığı vakit spesifitesi daha yüksek bulunmuştur. Bu modaliteye <https://isaric4c.net/risk> adresinden ulaşılabilir. Astım tanısı ağır COVID enfeksiyonu geçirmek için bir risk faktörü olarak görülmemektedir. ACE inhibitörlerinin kullanımı koruyucu değildir.

Eva Polverino:

Bağıışıklık yanıtı COVID-19 viral replikasyonu başlangıcından yaklaşık bir hafta sonra ivme kazanmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Hastalığın iki fazı

Lenfopeni; sadece SARS-CoV-2'de değil diğer Corona virüs ilişkili hastalıklarda da kötü prognoz işareti olduğu gibi aynı zamanda lökopeni ve trombositopeni de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. SARS-CoV-2'de ağır kliniği olan olgularda, orta kliniği olan olgulara göre ilk haftada CD8+ T hücrelerinde belirgin düşüş görülmektedir. İnflamatuvar yanıtta ağırlık şiddeti açısından nötrofil/lenfosit oranı 0.93 (EAA), nötrofil/CD8+ T hücre oranı 0.94 (EAA) kullanılabilir. Lenfopeni derinliği, hastalığın ağırlığı ile koreledir. IL-6 ve D-dimer hastaneye yatış ve hastane dışı mortaliteyi öngörmeye kullanılan iki biyobelirteç olarak öne çıkmakla birlikte, beraber kullanımında spesifite yüksek bulunmuştur (%96,4) (5).

Mortalite ile ilişkilendirilmiş laboratuvar değerleri; D-dimer >2 mg/L, PLT <100.000/mm³, protrombin zamanı >16 sn, hiperferritinemi olarak saptanmıştır (6). Biyobelirteçler, sadece ilk tanıda değil, izlemde de önemlidir. Sitokin fırtınası; vücudun dengesinin proinflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-1, TNF- α , IFN) yönüne kayması ve antiinflamatuvar sitokinlerden (IL-10) uzaklaşması ile ortaya çıkmaktadır; bu gibi durumlarda rekombinant insan IL-6 reseptör antagonisti 'Tocilizumab' ve IL-1 reseptör antagonisti 'Anakinra' kullanarak bu durumun önüne geçilmesi mümkün olabilmektedir. Lenfosit $\leq 0.64 \times 10^9/L$, LDH > 481 U/L, Prokalsitonin >0.20 mcg/L, CRP >77 mg/L olması, satürasyonun <%89 olması kötü prognoz olarak değerlendirilmektedir. Oksijenasyonda bozulma ve radyolojik progresyon olursa steroid başlanması önerilmektedir. Nörolojik semptomlar vakaların yaklaşık 3'ünde birinde görülmektedir. Akciğer fibrozisi gelişme riski 21. günden sonra artmakta ve akciğer bulguları olmayanlarda da gelişebiliyor. Nötrofil inhibisyonu olayı azaltabilir. Steroidler faydalı

olabilir. Hafif olgularda ağırlaşma oranı %20 olmakla birlikte bu açıdan özellikle İlk 1 hafta riskli bulunmuştur.

Çıkarımlar:

- Gerçek vaka sayıları her ülke için hala problem olmaya devam etmektedir.
- Komorbiditelerin dışında, biyobelirteç takibi ile hastalık ağırlığı değerlendirmesi yapılması gerekmektedir.
- Steroid ağırlaşan hastalarda faydalıdır.

Referanslar

1. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369.
2. Harrison EM, Docherty AB, Barr B, Buchan L, Carson G, Drake TM et al. Ethnicity and Outcomes from COVID-19: The ISARIC CCP-UK Prospective Observational Cohort Study of Hospitalised Patients. January 2020 SSRN Electronic Journal.
3. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020; 370.
4. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020; 370.
5. Jing Liua , Sumeng Lia , Jia Liua , Boyun Liang, Xiaobei Wang , Hua Wang , Wei Li, Qiaoxia Tong. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 55 (2020) 102763.
6. Feng Pan, Lian Yang, Yuncheng Li, Bo Liang, Lin Li, Tianhe Ye, Lingli Li, Dehan Liu, Shan Gui Yu Hu, Chuansheng Zheng. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci* 2020; 17(9):1281-1292.

Oturum Adı: COVID-19: Management prevention

Oturum Numarası: 244

Özetleyen: Dr. Selin ÇAKMAKCI

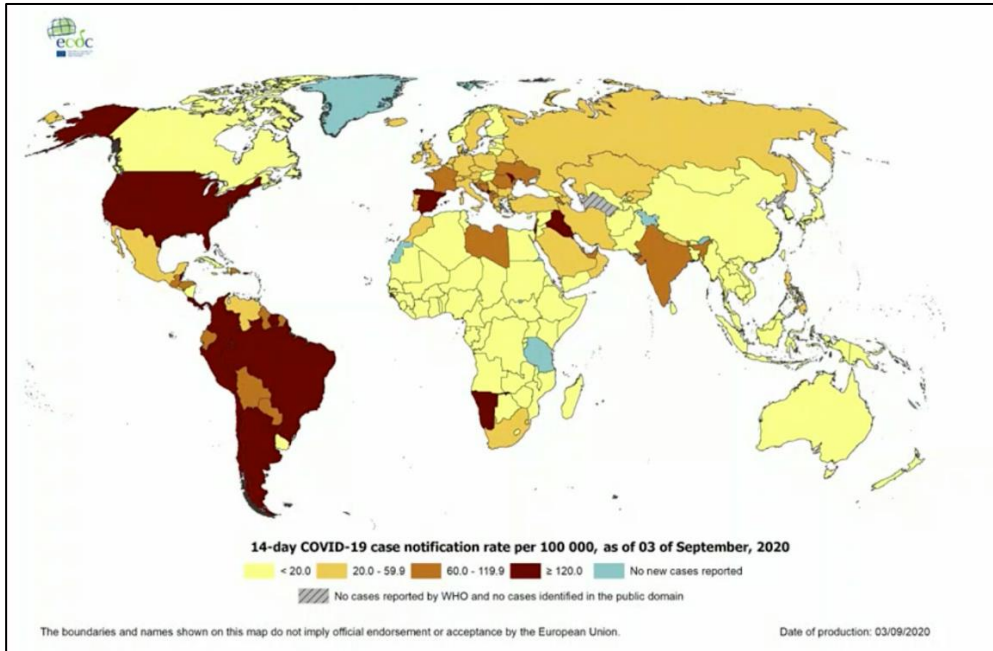
Kurum: İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: selin.cakmakci@deu.edu.tr

Özet:

Pasi Penttinen:

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) güncel verilerine göre; dünya çapında laboratuvar verileri ile doğrulanmış 26.059.065 vaka ve 863.535 ölüm bildirilmiştir. ECDC güncel verilerine göre; son 14 gündeki kümülatif vakalarda Amerika, Güney Avrupa'dan bazı ülkeler, Güney Afrika'dan bazı ülkeler başı çekmektedir. Afrika'daki sarı renkli görülen diğer ülkelerde ise verilerin toplanması ve işlenmesi ile ilgili yetersizlik mevcuttur ve bu durum aynı şekilde Avrupa'nın bazı bölgelerinde de geçerlidir (Şekil 1).

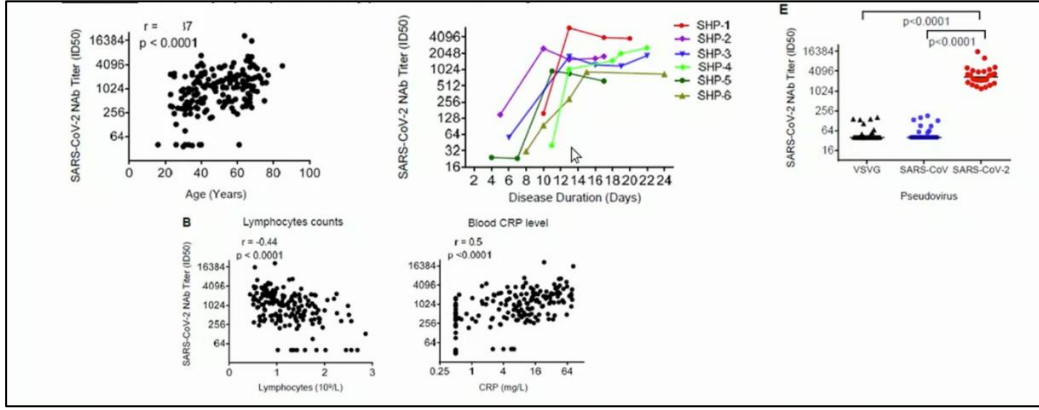


Şekil 1. 4 Eylül 2020 İtibari ile Dünya Çapında Bildirilmiş COVID-19 Vakası/100.00 Son 14 Günlük Coğrafi Dağılımı

Temaslı izlemi ve bunun için iyi bir iletişim ağı, toplumsal sağlığı korumada bel kemiği niteliği taşımaktadır.

Peter Openshaw:

Çin’de yapılan bir kohort çalışmasında (1), iyileşen 175 COVID-19 hastasında SARS-CoV-2’ye karşı nötralizan antikorların ilk haftada oluşmaya başladığı ve 2. Haftada plato çizdiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada titrelerin yaş ve CRP seviyesi ile korele; başvuruındaki lenfosit sayısı ile negatif yönde korele olduğu görülmüştür (Şekil 2).



Şekil 2. Çin’de yapılan çalışmada iyileşen 175 COVID-19 hastasının SARS-CoV-2’ye karşı nötralizan antikorlarının titreleri ve yaş/CRP/lenfosit sayısı ile ilişkisi

Yapılan başka bir çalışmada ise virüse özgü IgG, akut fazda düşük ($p=0,005$) bulunmuş, iyileşme fazında semptomatik vakaların %62,2'sine kıyasla asemptomatik vakaların %81,1'inde azalan nötralizan antikor seviyeleri gösterilmiştir. Asemptomatik bireylerin %40'ı seronegatif hale gelirken, semptomatik bireylerde bu oran %12,9 saptanmıştır (2).

Boston merkezli bir çalışmada ise; reseptör bağlama alanına yönelik olan antikor, önceki/yeni enfeksiyonun göstergesi olarak saptanmış ve IgG seviyesi nötralize edici antikorlarla korele bulunmuştur (3). Nötralizan antikor varlığı, koruyuculuk ile ilişkilendirilmiştir ($p=0,002$) (4). Doğal enfeksiyon, B ve T hücre bağışıklığını başlatır; fakat bağışıklık korumasının dayanıklılığı belirsizdir. Aşılar muhtemelen doğal enfeksiyondan daha iyi bağışıklık sağlayabilir.

George Karakiulakis:

Aşı ile ilgili en önemli konular en az %50 popülasyonda ve uzun süreli immünite sağlaması durumunda immünite sağlayacağı ifade edilmektedir. Nötralizan antikor düzeyleri düşük olan kişilerin enfekte olmaları durumunda hastalığı daha ağır geçirme riski olabilmektedir. Aşının FDA tarafından onaylanması için >%50 etkili olması, 3000 kişide de güvenilir olduğunun kanıtlanması gerekmektedir. Güncel verilere göre toplam faz 3 aşamasında 8 klinik

çalışma yürümektedir. Bunlardan en şeffaf yürüyeni Astra-Zeneca firmasına ait olmakla beraber sonuçların olumlu olması durumunda en erken Mayıs 2020 tarihinde 30 milyon doz üretilmesi planlanmaktadır. Rusya ve Çin aşısı ile ilgili verileri açıklamamaktadır. Rusya’da üretilen aşısı ise Faz ½ aşamasında, aşısı yapılan 76 kişinin yarısında çok şiddetli ateş vb. reaksiyon olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle şüphe ile yaklaşılmaktadır. Rusya’nın aşısı çalışmasında antikor yanıtı alınmış olduğu ifade edilmekte ve Ekim 2020’de aşılınmaya başlanacağı tahin edilmektedir. ABD’de ise eğer çalışmalar başarılı olursa en erken 18 ay sonra geniş kitlelere aşılama yapılabileceği açıklanmıştır.

Çıkarımlar:

- Aşısı çalışmalarında sonuçlar yavaş yavaş elde edilmektedir.
- Belirgin bir aşısı yanıtı oluşmaz ise; her yıl planlanan aşısı programına alınması gerekebilir.

Referanslar

1. Fan Wu, Aojie Wang, Mei Liu, Qimin Wang, Jun Chen, Shuai Xia, Yun Ling, Yuling Zhang, Jingna Xun, Lu Lu, Shibo Jiang, Hongzhou Lu, Yumei Wen, Jinghe Huang. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. MedRxiv preprint.
2. Quan-Xin Long, Xiao-Jun Tang, Qiu-Lin Shi, Qin Li, Hai-Jun Deng, Jun Yuan, Jie-Li Hu, Wei Xu, Yong Zhang, Fa-Jin Lv, Kun Su, Fan Zhang, Jiang Gong, Bo Wu, Xia-Mao Liu, Jin-Jing Li, Jing-Fu Qiu, Juan Chen, Ai-Long Huang. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nature Medicine volume 26, 1200–1204(2020)
3. Iyer AS, Jones FK, Nodoushania A, Kelly M, Becker M, Slater D et al. Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. Preprint from MedRxiv, 20 Jul 2020.
4. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Meei-Li Huang, Jerome KR, Bloom JD, Greninger AL. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with high attack rate. J Clin Microbiol. MedRxiv Preprint. 2020 Aug 14.

Oturum Adı: COVID-19: Management

Oturum Numarası: 259

Özetleyen: Uzm. Dr. Fatma Tokgöz AKYIL

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

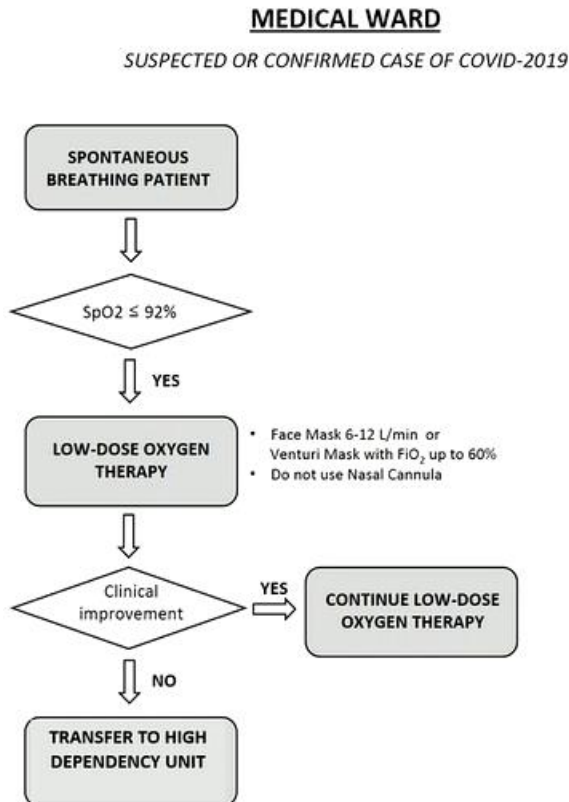
E-mail: fatmatokgoz86@gmail.com

Özet:

Oturum başkanları Leo Heunks ve Anito Simonds olup COVID-19 hasta yönetimi 4 sunumda ele alınmıştır:

- 1) Solunum desteği (İtalya, Navalesi P), 2) Antiviral ilaçlar (Beigel J, ABD), 3) Anti-inflamatuvar ilaçlar (Haynes R, İngiltere), 4) Diğer ilaçlar ve konvalesan plazma (Patout M, Fransa)

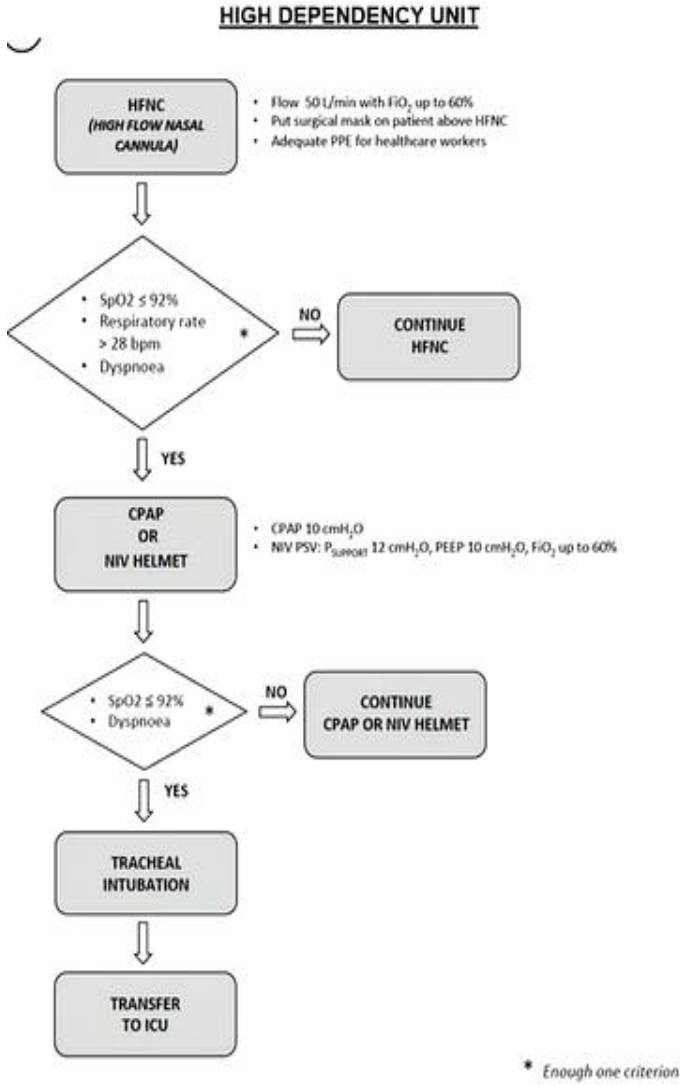
COVID-19'da solunum desteği



Servislerde Hasta Takibi

Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 vakalarında, oksijen saturasyonu >%92 ise spontan solunumda; ≤%92 ise yüz maskesi ile 6-12 l/dk. akım hızı ile veya %60'a kadar FiO₂'ye kadar Venturi maskesi ile 'düşük doz oksijen tedavisi' önerilir. Nazal kanül önerilmez. Bu destekle klinik düzelme olursa desteğin devamı, klinik düzelme olmazsa ara yoğun bakım ünitesine (YBÜ) transfer önerilir (Şekil 1).

Şekil 1. Serviste takip edilen COVID-19 hastasında solunum desteği



Şekil 2. Ara YBÜ’de hasta takibi

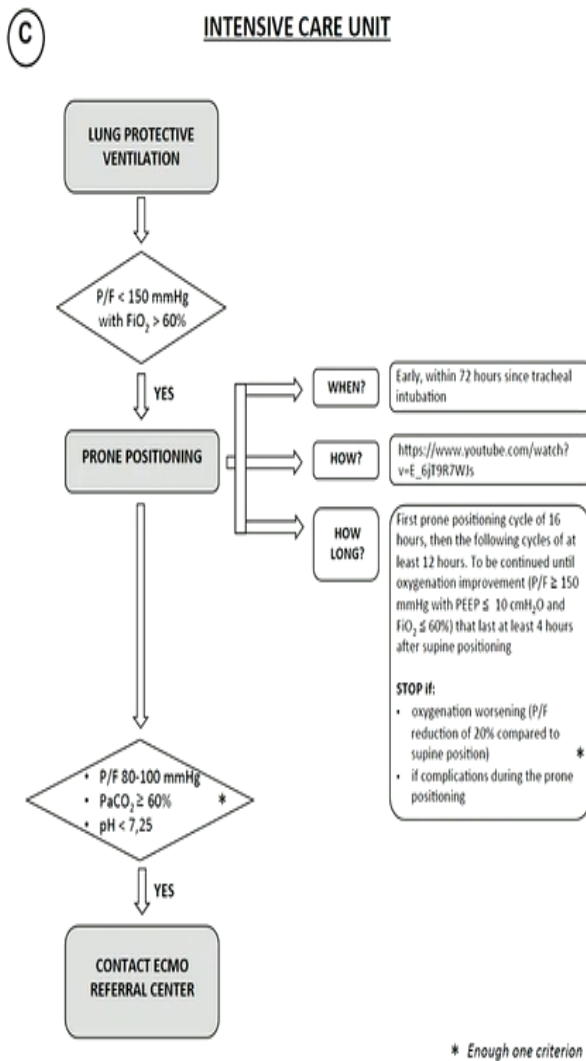
Ara YBÜ’de solunum desteği

Ara YBÜ’de %60’a kadar FiO₂ desteğine kadar yüksek akım nazal oksijen tedavisi başlanması, hastaya cerrahi maske takılması ve sağlık çalışanlarının yeterli kişisel koruma ekipmanı (KKE) desteği ile hizmet vermesi önerilir. Bu tedaviye rağmen 1) SpO₂ ≤%92 2) solunum sayısı >28/dakika 3) dispne şartlarından en az biri mevcut ise helmet maske ile 10 cmH₂O ile CPAP veya 12 cmH₂O basınç desteğiyle NIV tedavisi (FiO₂ %60’a kadar) başlanmalıdır. Dispne ve oksijenizasyonda düzelme izlenirse tedaviye devam edilir (Şekil 2).

Bu protokole göre yüksek akım oksijen tedavisi (HFNC) uygulanan 28 hastanın 19’unda (%68) tedavi başarılı sonuçlanmıştır (1).

SpO₂ ≤%92 ve/veya dispne devam ediyorsa entübasyon ve YBÜ transferi uygun kabul edilir. İtalya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada, YBÜ dışında NIV uygulanan 679 COVID-19 hastasının sonuçları sunulmuştur. Bazal PaO₂/FiO₂ 152±79 ve %49’una CPAP uygulanmıştır. HFNC, CPAP ve NIV uygulanan hastalarda entübasyon oranları sırasıyla %29, %25 ve %28 iken; mortalite oranları sırasıyla %16, %30, %30’dur. Endotrakeal entübasyon %27 oranında uygulanmış, 30 günlük mortalite %27 olarak kaydedilmiştir. Toplam mortalite, hastane yatış süresi ve entübasyon oranları için gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Ancak sağlık çalışanlarının kontaminasyon riskinin (%11) yüksek olduğu bildirilmiştir (2).

Gattinoni ve ark.'nın farklı fenotiplerde farklı tedavi modalitelerini tartıştığı makaleden bahsedilmiştir. Bu makalede L (low) tipi: düşük elastans, düşük V_A/Q oranı, düşük akciğer ağırlığı ve düşük rekrütabiliteyi tanımlarken; H (high) tipi: yüksek elastans, yüksek sağdan-sola şant, yüksek akciğer ağırlığı, yüksek rekrütabiliteyi tanımlar (3). Ancak teoriden pratiğe dönüldüğünde birçok hastada bu iki fenotipin örtüştüğü, ek komorbiditeler bulunduğu, tek şemanın hastalara uymayacağı, en doğru ventilasyon kararının hasta bazlı verilebileceği belirtilmiştir. Ventilatör desteğinin akciğeri iyileştirmediği, ventilatörün asıl görevinin akciğerin kendi biyolojik mekanizmaları onarımına devam ederken hastayı hayatta tutmak olduğu ve komplikasyonlardan kaçınmak gerektiği vurgulanmıştır.



YBÜ'de solunum desteği

Ventilasyonda $FiO_2 > \%60$ ile P/F oranı < 150 ise prone pozisyon denenmelidir. Prone pozisyon entbasyonunun ilk 72 saatinde erken başlanmalıdır. İlk denemede 16 saat, sonrakilerde en az 12 saat uygulanmalıdır. Prone pozisyon; supin pozisyonda en az 4 saat süreyle PEEP ≤ 10 cmH₂O ve $FiO_2 \leq \%60$ sağlanana kadar devam edilmelidir. Prone pozisyon, supin pozisyona göre oksijenizasyon $\%20$ 'den fazla düşüyorsa veya komplikasyon gözleniyorsa durdurulmalıdır.

Hastada bu tedavilerle 1) P/F 80-100 arasında olması, 2) $PaCO_2 \geq \%60$ olması, 3) pH $< 7,25$ olması şartlarından herhangi biri mevcutsa ECMO açısından değerlendirilmelidir (Şekil 3).

Şekil 3. YBÜ'de hasta takibi

Antiviral Tedaviler

SARS-CoV-2 tedavisinde potansiyel antiviral olarak kabul edilen 38 ilaç bulunmaktadır. Bunların yanında ABD’de klinik çalışması devam eden ASC09, azvudine, CYNK-001, DAS181 (Fludase), EIDD-2801, galidesivir, GS-5734/remdesivir, relacatib, Sab-301 ilaçları ve 11 pre-klinik antiviral aday çalışmaları devam etmektedir.

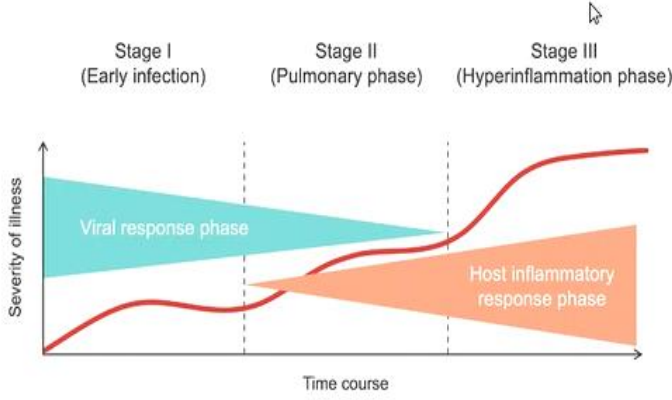
Çalışmalarda remdesivirin etkili olduğu kanıtlandığı; hidrosiklorokin (HQ) ve lopinavir/ritonavirin etkin olmadığı gösterilmiştir. Çalışmayı sunan Beigel J, ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada remdesivirin, plaseboya göre, hastanede yatan COVID-19 hastalarında iyileşme süresini kısalttığı, 14 günlük mortalite oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir (%7,1 vs. %11,9) (4). Bir başka çalışmada, mekanik ventilasyon desteği gerekmeyen ancak oksijen desteği ihtiyacı olan ağır COVID-19 hastalarında remdesivirin 5 ve 10 günlük tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki hasta grubunda 14 gün sonunda tedavi sonuçlarının benzer olduğu raporlanmıştır. En sık yan etkiler bulantı (%9), solunum yetmezliğinde progresyon (%8), alanin aminotransferaz düzeyinde yükselme (%7) ve konstipasyondur (5).

Hidrosiklorokin (HQ) için RECOVERY çalışmasının ön sonuçlarının bildirildiği yayın referans gösterilmiştir. Bu çalışmada HQ kullanılan 1561 hasta ile standart tedavi alan 3155 hastanın karşılaştırılmıştır. Her ki grupta 28-günlük mortalitenin etkilenmediği, hastane yatış süresinin uzadığı, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi veya ölümle sonuçlanma riskinin HQ kullanılanlarda daha yüksek olduğu raporlanmıştır. HQ ile ilişkili kardiyak aritmilerde artış saptanmamıştır (6). Lopinavir-ritonavir tedavisinin de standart tedaviye üstünlüğü gösterilmemiştir (7). Bu sonuçlardan sonra dünya sağlık örgütü (DSÖ) HQ ve lopinavir-ritonavir tedavi kollarını kaldırmıştır.

Sonuç olarak remdesivirin hastanede yatan COVID-19 hastalarında fayda sağladığı, 5 günlük tedavinin sıklıkla yeterli olduğu, 10 günlük tedavinin MV’deki hastalarda düşünülebileceği belirtilmiştir. Bunun yanında mortaliteyi azalttığına dair yeterli kanıt yoktur. HQ ve lopinavir/ritonavirin klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Önümüzdeki aylarda yeni antiviral tedaviler hakkında etkinlik verisi beklenmektedir. Antiviral tedavilerin tek başına yeterli olmadığı raporlanmıştır.

Monoklonal ve poliklonal antikorların, interferon tedavisinin ve favipiravir gibi antivirallerin yeri ile ilgili yeni yayınların beklendiği belirtilmiştir.

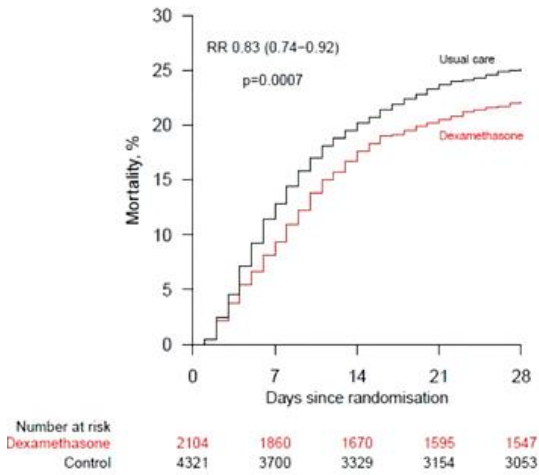
Anti-inflamatuvar tedaviler



COVID-19 ile ilişkili inflamasyonun seyri şekilde gibidir. Hastaların büyük kısmında inflamasyon 'Erken enfeksiyon' evresinde sınırlandırılırken, bazı hastalarda aşırı inflamasyon ile pnömoni progre olur (Şekil 4).

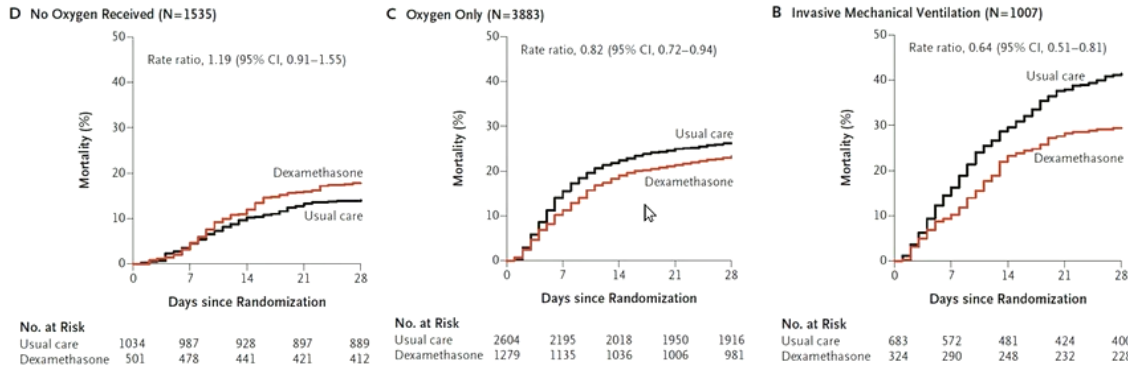
Şekil 4. COVID-19 ile ilişkili inflamasyonun seyri

RECOVERY çalışmasında her yaşta kanıtlanmış veya şüpheli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalar dahil edilmiştir (8). Beş grupta uygulanan randomize tedavi rejimleri: 1) ek tedavi almayan, 2) lopinavir-ritonavir (400/100 mg 2*1, 10 gün), deksametazon (6 mg 1*1 PO/IV, 10 gün), HQ, azitromisin (500 mg 1*1, 10 gün) olarak belirlenmiştir. Tüm nedenli ölümler primer sonlanım noktası, hastane yatış süresi, invaziv ventilatör ihtiyacı veya ölüm sekonder sonlanım noktasıdır. Çalışmanın deksametazon ve destek tedavi uygulanan kolları karşılaştırıldığında; demografik özellikler, semptom süresi, solunum desteği ihtiyacı oranları (oksijen, ventilasyon/ECMO) ve ek hastalıklar benzer oranlardadır.



Deksametazon kolunda mortalite daha düşük olup solunum desteği ihtiyacı oranları deksametazon ve tedavisiz gruplarda sırasıyla IMV için: %29,3 vs. %41,4, yalnız oksijen tedavisi %23,3 vs. %26,2, herhangi bir destek ihtiyacı %22,9 vs. %25,7 olarak kaydedilmiştir. Oksijen desteği almayanlarda ise oranlar sırasıyla %17,8 vs. %14 olmuştur (Şekil 5). Alt analizlerde, oksijen desteği almayan grupta deksametazon tedavisi ile mortalite daha yüksek seyretmiştir (Şekil 6).

Şekil 5. RECOVERY çalışması tüm hastalarında deksametazon ve kontrol grubun mortalitesi

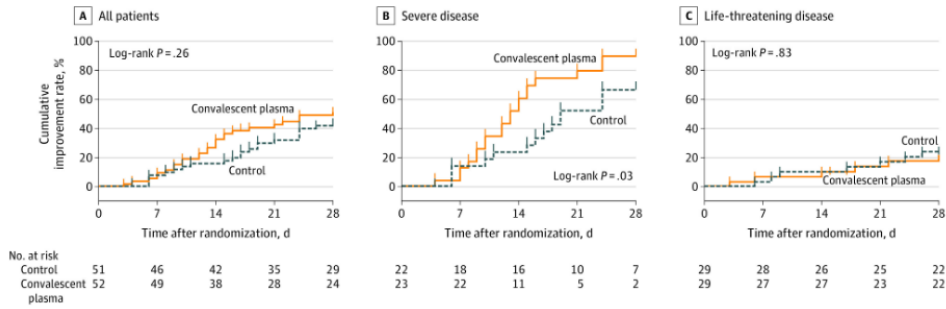


Şekil 6. RECOVERY çalışması deksametazon ve kontrol grubunun solunum desteği ihtiyacına göre alt analizleri

Interlökin-6 (IL-6)'nın inflamasyonda santral rol oynadığı gösterilmiştir ve anti-IL-6 tedavisi kritik hastalarda kullanılmıştır. COVACTA çalışması CRP yüksek olan yatan hastalarda tocilizumab ve plasebo tedavisinin sonuçlarını karşılaştırmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan 4. haftadaki mortalitede fark görülmezken YBÜ ve hastane yatış süresi daha kısa saptanmıştır (9). RECOVERY çalışmasına deksametazon alanlarda tocilizumab alan ve almayan olmak üzere iki alt kol eklenmiştir (SaO₂<%92 ve CRP ≥75 olanlarda eklenmiştir). Sonuç olarak sistemik KS'ler mortaliteyi azalttığı kanıtlanan ilk tedavi seçeneğidir. Çok sayıda devam eden yeni çalışmalarda diğer anti-inflamatuvar tedavilerin ve ek olarak antiviral tedavilerin sonuçları beklenmelidir.

Diğer tedaviler (Konvalesan tedavi, antikoagulan tedavi, antibiyotik tedavi)

Ling ve ark.'nın çalışmasında konvalesan plazmanın 28 günlük klinik düzelme üzerine etkinliği araştırmıştır. Bu çalışmada konvalesan plazma tedavisinin 28 günde düzelme süresini ve hastane yatış süresini etkilemediği ortaya konmuştur (Şekil 7) (10). Konuşmacı diğer çalışma sonuçlarını da kısaca değinerek ATS'nin 28 Ağustos'ta konvalesan plazma tedavisinin yararına ilişkin kanıt olmadığını raporladığını belirtmiştir (11).



Şekil 7. RECOVERY çalışması dexametazon ve kontrol grubunun solunum desteği ihtiyacına göre alt analizleri

COVID-19 enfeksiyonunda tromboza yatkınlık olduğu otopsi çalışmalarıyla da desteklenerek gösterilmiştir. Bompard ve ark.'nın COVID-19 hastalarında pulmoner emboli saptanan hastaların, pulmoner emboli saptanmayan hastalara göre D-dimer düzeyinin daha yüksek, YBÜ ve MV ihtiyaçlarının daha sık olduğunu belirtmiştir (12).

Hastanede yatan hastalarda antikoagülasyon kullanımının entübasyon gereksinimi ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Tedavi dozunda kullanılan antikoagulan tedavinin, profilaktik doza göre daha düşük mortalite sağladığı görülse de istatistiksel fark saptanmamıştır.

Trombozun sık rastlanan bir problem olmasına rağmen, antikoagülasyon gereksinimi ve türü konusunda yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle hastalarda emboli/trombus olasılığı, inflamasyon ve antikoagülasyon ve kullanılan antikoagulan tedavinin etkinliği açısından yakın takip önerilir.

Önleyici tedavi için öneriler şu şekildedir: Orta ağırlıkta COVID-19 enfeksiyonunda fibrinojen, d-dimer yüksekliği veya DVT semptomları izlenmiyorsa ve VKİ <30/m² değil ise

proflaktik dozda antikoagölasyon önerilir. Aynı hastada VKİ >30/m² ise proflaktik dozun 2*1 verilmesi önerilmiştir. Orta ağırlıkta ve fibrinojen/d-dimer yüksekliği, DVT semptomları olan hastalarda ve YBÜ’de yatan hastalarda tedavi dozunda antikoagölün tedavi önerilmiştir. Antibiyotik tedavi için bakteriyel enfeksiyon varlığının gösterilmesi gerekmektedir. Laboratuvar ve mikrobiyolojik tetkiklerde bakteriyel enfeksiyon kanıtı olmasa da tüm dünyada klinisyenlerin sistemik antibiyotik kullandığı belirtilmiştir. Ancak antibiyotik tedavinin yanıtına dair hiç kanıt bulunmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak konvalesan plazma ancak kritik hastalarda belki düşünülebilir, antikoagölasyon tüm yatan hastalarda en az proflaktik dozda verilmelidir ve YBÜ’de yatan hastalarda tedavi dozunda verilmelidir. Sistemik antibiyotik yararına dair bir kanıt yoktur.

Referanslar

1. Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. Thorax Ahead of print. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214993.
2. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. Eur Respir J 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.02130-2020>).
3. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med . 2020 Jun;46(6):1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report.
5. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. New Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.
6. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. medRxiv 2020.07.15.20151852; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>.
7. Cao B, Wen WD, Wang J, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020;382:1787-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
8. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
9. Rosas IO, Brau N, Wters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. medRxiv 2020.08.27.20183442; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>.
10. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(5):460–470. doi:10.1001/jama.2020.10044.

11. <https://www.thoracic.org/about/newsroom/press-releases/journal/2020/ats-statement-on-latest-covid-19-policy-actions.php>. Accessed at: 09.10.2020.
12. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. Eur Respir J 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>).

Oturum Adı: COVID-19: Impact in children and in adults with premorbid respiratory disease (acute and longterm)

Oturum Numarası: 260

Özetleyen: Dr. Deniz KIZILIRMAK

Kurum: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: dr_dkizilirmak@yahoo.com

Özet:

Fabio Midulla ve Katerina Antoniou'nun oturum başkanları olduğu oturumda, öncesinde solunum yolu hastalığı olan çocuklara ve erişkinlere Covid-19'un etkileri konuşulmuştur.

Children

Alexander Moeller çocuklar üzerindeki etkilerine kısaca değinmiştir. Kronik solunum yolu hastalığı olan çocuklarda COVID-19 açısından endişe artmakta ve bu çocukların daha yüksek risk altında olabileceği düşünülmektedir. Bu düşüncenin kaynağı, komorbiditesi olan erişkin hastalarda riskin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Literatürde kronik solunum yolu patolojisi olan çocuklarda COVID-19 indeksiyonu ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Tüm Avrupa'da 582 olgunun dahil edildiği çalışmada, 26 olgu kronik solunum yolu patolojisine (12 astım, 6 bronkopulmoner displazi) sahipti (1). İnternet üzerinden yapılan bir anket çalışmasında, COVID-19 geçiren ve kronik solunum yolu patolojisine sahip olan 945 çocuğun 49'unda astım, 13'ünde Kistik Fibrozis ve 9'unda bronkopulmoner displazi mevcuttu. Astımlı hastaların yaklaşık %28'inde üst solunum yolu enfeksiyonu, %16'sında pnömoni mevcuttu. Hastaların yarısından fazlası hastaneye yatırılarak tedavi edilmişti. %9'unda yoğun bakım ünitesi gereksinimi olmasına rağmen hiçbir hastada mortalite gelişmemiştir. Kistik fibrozis olgularının %38'i, bronkopulmoner displazi olgularının ise %43'ü yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş ancak hiçbir hastada mortalite gelişmemiştir (2). Avrupa Kistik Fibrozis Topluluğu'nun verilerine göre ise 145 hastanın %5,5'inde yoğun bakım gereksinimi olmuş ve %2,1'i mortal seyretmiştir (3). Büyük sayıda bir hasta sayısına sahip olunmasına rağmen çalışma dizaynı nedeniyle ayrıntılı veriler mevcut değildir. Hastaneye yatan az sayıda çocuk hastada ağır enfeksiyon için risk saptanmamıştır. Küçük bir hasta grubunu oluşturan astım dışı kronik solunum yolu hastalığına sahip çocuklar daha yüksek riske sahiptirler ve izolasyondan fayda görebilirler.

ILD

Sergio Harari interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda COVID-19 etkilerinden bahsetti. Klinik karakteristik olarak COVID-19 pnömonisi ve romatolojik hastalık alevlenmeleri birbirlerine çok benzemektedirler. Dünya Skleroderma Vakfı, sklerodermalı hastaların hem akciğer tutulumu hem de immünsüpresif tedaviler nedeniyle COVID-19 açısından riskli olabileceklerini ancak kar-zarar dengesi açısından değerlendirildiklerinde tedavilerini kesmemeleri gerektiğini belirtmiştir. Sarkoidoz hastaları, hastalığın %90 oranında akciğerleri tutması ve immünolojik disregülasyon nedenleriyle artmış riske sahiptirler. Sarkoidoz tedavisinde kullanılan glukokortikoidlere bağlı komplikasyonlar da (diyabet, hipertansiyon, obezite) COVID-19 için risk faktörüdürler (4). Hastaların %47'sinde taburculukta DLCO ve TLC kapasiteleri düşmekte (5), %39'unda radyolojik olarak pulmoner fibrozis gelişmektedir (6). Ancak uzun dönem etkiler ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. COVID-19'lu hastaların yaklaşık %40'ında ARDS gelişmektedir. ARDS'nin uzun dönem etkileri ile ilgili ise uygun prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (7). İdiyopatik Pulmoner Fibrozis'li hastalarda COVID-19 sıklığı ve mortalitesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu hastalarda uygun tedaviler, psikolojik destek ve pulmoner rehabilitasyon programlarının kesilmemesi gerekmektedir (8).

Lung Cancer

Joanna Chorostowska-Wynimko pandemi döneminde kanser tedavilerinden bahsetti. Kanser hastaları, COVID-19 için çok daha savunmasızdırlar. Pandemi ile birlikte tüm kanserlere bağlı mortalitede artış saptanmıştır. Özellikle akciğer kanseri hastalarında ve akciğere metastaz yapmış olan diğer organ kanserlerinde hastalık daha ağır seyretmektedir (9). Hastane yatışı, yoğun bakım gereksinimi ve mortalite belirgin olarak artmıştır. TERAVOLT çalışmasına göre; kanser hastalarının 65 yaşından büyük olmaları, ek komorbiditeye sahip olmaları, performans durumlarının kötü olması, sistemik steroid ve oral antikoagülan kullanımı riski artırmaktadır. Cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, hastalık evresi ve hastalık tipi ise mortalite ile ilişkisiz saptanmıştır (10). Kanser hastalarında en çok görülen semptomlar; sırasıyla ateş, öksürük ve dispnedir. En sık gözlenen komplikasyon ise pnömonidir. Kanser hastalarında bölgesel ve hasta ilişkili faktörler birlikte değerlendirilmelidir. Toplumda ve hastanede COVID-19 bulaşma riski, hızlı tanı testi uygulayabilme, kaynaklara ulaşabilme ve komorbid durumlarla ilgili tedbirlere öncelik verilmelidir.

Pandemi sürecinde akciğer nodüllerinin taraması gecikebilmektedir. Nodüllerin hem ilk tesbitinde hem de yıllık takiplerde gecikme yaşanabilmektedir. 8 mm'den küçük nodül, Lung-RADS kategori 3, buzlu cam nodülü, 6-8 mm arasında sub-solid nodül ve 8mm ve üzerinde olan ancak pCA<10 olan nodül gibi düşük riskli nodüllerde ve orta riskli nodüllerde 3-6 aylık gecikme kabul edilebilir olarak değerlendirilmiştir. Yüksek riskli nodüllerde ise ileri tanısal tetkikler yapılmaksızın ampirik tedavi önerilmektedir. Evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, pandemi süresince kar-zarar ilişkisi gözetilerek tedavinin ertelenebileceği bildirilmiştir (11).

Akciğer kanseri hastalarında standart tedavilere genel olarak devam edilmesi ve ertelenmemesi önerilmektedir. Evre 3 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi tedavisi ve ECOG performans durumu 2 olan yaşlı hastalarda intravenöz yerine oral kemoterapi verilmesi hekimin tercihine bırakılmıştır. Hastalarda COVID-19 enfeksiyonu saptanması, tedavinin kesilmesi için mutlak endikasyon olarak kabul edilmemektedir.

Airway Disease

Guy Bruselle'nin konuşması hava yolu hastalıkları ve COVID-19 ilişkisi üzerineydi. Astım ve inhale kortikosteroid tedavisi hem virüsün hastaya bulaştığı dönemde hem semptomların başladığı dönemde hem de pnömonik infiltrasyonların olduğu dönemde hastayı etkileyebilmektedir. Astımlı olgularda inhale kortikosteroid kullanımı, balgamda ACE-2 ekspresyonunu belirgin olarak azaltmaktadır (12). Sistemik steroid kullanmayan astımlı hastalarda COVID-19 ilişkili ölüm oranı sağlıklı popülasyonla benzerdir. Kontrolsüz veya ağır astımlı olgularda sistemik steroid kullanımı hipertansiyon, obezite, diyabet, OSAS gibi komorbiditeleri artırmakta COVID-19 açısından riski artırmaktadır. Astım fenotipinden bağımsız olarak kontrol altında ve normal solunum fonksiyonlarına sahip astımlı hastalarda risk artmamıştır.

Sigara içen kişilerin ve KOAH hastalarının alveol dokusunda ACE-2 ekspresyonu belirgin olarak artmış saptanmıştır. COVID-19 geçiren KOAH hastalarında, sağlıklı popülasyona göre belirgin olarak septik şok, ARDS ve bakteriyel ko-enfeksiyon riski artmıştır (13).

Çıkarımlar:

- Astım dışındaki çocukluk çağı kronik solunum yolu hastalıkları COVID-19 açısından risklidirler.
- İnterstisyel akciğer hastalıkları; hem akciğer hasarı ve solunum fonksiyon kaybı hem immünsüpresif tedaviler hem de eşlik eden komorbiditeler nedeniyle riski artırmaktadırlar.
- Covid-19, kanser hastalarının takiplerinde gecikmelere yol açmakta ve kanser tedavileri için risk oluşturmaktadır.
- Astımlı hastalarda inhale kortikosteroidler, balgamda ACE-2 ekspresyonunu azaltmaktadır ve pandemi süresince kullanılmaya devam edilmelidir.

Referanslar

1. Götzinger F. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*; 4:9 653-661 (2020)
2. Moeller A. COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres. *ERJ open research*; 6:00409 (2020)
3. Jung A. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry
4. Sweiss NJ et al. When the Game Changes: Guidance to Adjust Sarcoidosis Management During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Chest*; 158(3): 892–895 (2020)
5. Mo X et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*; 55:2001217 (2020)
6. Wei J et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Clinical Imaging*; 214:5 (2020)
7. Wu C et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*; 180(7):934-943 (2020)
8. Bajwah S et al. Managing the supportive care needs of those affected by COVID-19. *Eur Respir J*; 56:6 (2020)
9. Dai M et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*; 10:783-91 (2020)
10. Horn L et al. Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): Impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival. *J Clin Onc*; 38:18 (2020)
11. Mazzone P et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic
12. CHEST Expert Panel Report. *J Am Coll Radiol*; 17: 845-854 (2020)
13. Peters M et al. COVID-19–related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *AJRCCM*; 202:1 (2020)
14. Fan Wu et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thoracic Disease*; 12:5 (2020)

Oturum Adı: COVID-19: Post-COVID

Oturum Numarası: 261

Özetleyen: Dr. Deniz KIZILIRMAK

Kurum: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: dr_dkizilirmak@yahoo.com

Özet:

Thierry Troosters ve Anita Simonds'un oturum başkanları olduğu oturumda COVID-19 enfeksiyonu sonrası etkiler ve yaklaşımlar konuşulmuştur.

Care pathways and virtual consultations

Ioannis Vogiatzis, COVID-19 enfeksiyonu sonrası tedavi yolları ve sanal değerlendirmelerden bahsetti. COVID-19 nedeniyle hastane yatışları sonrasında hastaların sadece %6,85'inde eşlik eden komorbidite bulunmamaktadır ve hastaların %89,10'u 60 yaşının üzerindedir. En sık gözlenen komorbiditeler %49,22 ile kardiyak nedenlidir. Bu hastalarda tedavi sonrasında fiziksel fonksiyonlar ve günlük yaşam aktiviteleri belirgin olarak bozulmuş saptanmıştır. Bunun yanı sıra depresyon ve anksiyete çok sık görülmektedir (sırasıyla %29,2, %20,8) (1).

ERS ve ATS COVID-19 sonrası bakım için görüş raporu yayınlamıştır (2). Hastanede yatış süresince yatak başı egzersiz ve oksijen tedavisi önerilmektedir. Taburculuk sonrası ise 6-8 haftalık takip ve tedavi süresi belirlenmiştir. Bu süreçte öncelikle düzenli fiziksel aktivite ve düşük-orta ev içi egzersiz; ardından medikal değerlendirme önerilmektedir. Medikal değerlendirme ile fiziksel ve duygusal fonksiyonlar, hasta merkezli çıktılar, solunum fonksiyonları, egzersiz kapasiteleri ve rehabilitasyon ihtiyacı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sonucuna göre gerektiği takdirde hastaya özgü rehabilitasyon programı belirlenmelidir. Hasta merkezli çıktı değerlendirmesinde yaşam kalitesi anketleri, mental sağlık skalaları ve hastane anksiyete ve depresyon skalaları kullanılabilir.

BTS tarafından yayınlanan rehberde COVID-19 Rehabilitasyon Takımı oluşturulması ve yakın dönemde telefon ile evde değerlendirme ön plana alınmıştır (3). Hastalar uygun oldukları takdirde evde veya hastanede rehabilitasyon programına alınabileceklerdir. Hasta merkezli çıktı değerlendirmesinde ERS önerilerine ek olarak hastaların ayrıca yorgunluk

skalaları ile değerlendirilmeleri ve işe dönüş öncesi çalışma durumu açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir (www.improvelto.com).

COVID-19 sonrası uzaktan hasta kontrolü ve sanal hasta değerlendirmelerinin önemi artmıştır. Bu süreçte uzaktan; aktivite düzeni, günlük fiziksel aktivite, semptomlar, beslenme düzeni, iştah durumu ve fonksiyonel kapasite uzaktan takip edilebilmektedir. Bu şekilde hastaların takibi yapılabilmekte ve gerektiğinde uzaktan veya yüz yüze müdahalede bulunulabilmektedir. Ayrıca; hastalık etkilerinin azaltılması için uzaktan eğitim, psikolojik destekli beslenme desteği, sosyal entegrasyon, fiziksel aktivite planlaması, dispne ve yorgunluk ile baş etme stratejileri gibi tedavi modaliteleri sanal değerlendirmeler ile verilebilmektedir.

Rehabilitation recovery

Sally J. Singh'in konuşmasında COVID-19'un tedavi dönemi sonrası etkileri ve rehabilitasyon yöntemlerinden bahsedildi. COVID-19'a bağlı semptomların tamamı enfeksiyon sonrası dönemde 60 güne kadar devam edebilmektedir ancak etkileri belirgin değişiklik göstermektedir. Enfeksiyon dönemindeki en sık semptomlar olan yorgunluk, öksürük ve nefes darlığı olarak saptanmıştır. Öksürük, enfeksiyon sonrası dönemde belirgin olarak kaybolmakla birlikte yorgunluk ve nefes darlığı semptomları uzun süre devam etmektedir. Tat ve koku bozukluğu, baş ağrısı, iştahsızlık ve kas ağrısı diğer sık semptomlar da enfeksiyon sonrası dönemde belirgin olarak gerilemektedir.

Kronik solunum bozukluğu gelişen hastalara disiplinler arası değerlendirme ile pulmoner rehabilitasyon planlanması önerilmektedir. Geçmiş SARS ve MERS tecrübeleri ile birlikte rehabilitasyon, hastaların fiziksel ve sosyal performansına ve kişisel özelliklerine göre planlanmalıdır. Kişisel eğitimler ve egzersiz programları da içermelidir (4). BTS tarafından hastalarla taburculuk sonrası 6-8 hafta boyunca haftada 2-3 kez telefonla aranarak görüşülmesi önerilmektedir. Bu süre boyunca öneri ve bilgilendirmeler ile hastalar desteklenmeli ve süreç bitiminde ise kapsamlı değerlendirme yapılmalıdır. Pulmoner rehabilitasyona ihtiyaç duyan hastalar, bu süre sonunda 6-8 haftalık rehabilitasyon programına dahil edilmelidirler.

COVID-19 sonrası iyileşme ve rehabilitasyon programlarına acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır. Tedavi ve bakım yöntemleri için ortak görüşe ihtiyaç bulunmaktadır. Bu

süreçler ile birlikte pulmoner rehabilitasyon servisleri için önemli tedavi fırsatları ve tecrübelerinin oluşması beklenmektedir.

Long-term impact the lung and beyond

Francesco Blasi'nin konuşması COVID-19'un uzun dönem etkileri üzerineydi. COVID-19 sonrası semptomlar uzun süre devam etmektedir. Hastaların üçte birinden fazlasında fibrotik lezyonlarla iyileşmektedir. Fibrozis zaman içerisinde belirginleşmektedir. Tedavi sonrası takip edilen hastalarda tedaviden 3-4 hafta kadar sonra bile yeni lezyonlar gelişebilmektedir. Hastaların %47'sinde difüzyon bozukluğu ve %25'inde total akciğer kapasitesinde azalma izlenmektedir (5). Bu durum ağır hastalık geçiren kişilerde daha belirgin seyretmektedir.

COVID-19 pnömonisi ile takip edilen hastalarda, hastalığın birinci haftasında HRCT'de irregüler lineer opasiteler yaygın olarak izlenmektedir. İkinci sıklıkta retiküler pattern ve daha az olarak buzlu cam opasiteleri görülmektedir. Üçüncü haftada ise lineer opasiteler yerini büyük oranda retiküler patterne bırakmakta; dördüncü haftada ise hastaların yarısından azında tam iyileşme saptanmaktadır. Bu durumu akut inflamasyonu takiben gelişen alveoler epitel hasarının proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu tetiklemesi ve bunun sonucunda fibroblast aktivasyonu ve kollojen depositionsu açıklamaktadır (6). COVID-19 akciğer epitel hücrelerinde transkripsiyonel işaretleri tetiklemekte ve fibrozise yol açmaktadır. Fibrozis gelişimini engellemek için çeşitli çalışmalar devam etmektedir. Antiviral ajanlar, İPF tedavisinde kullanılan pifenedone, nintedanib gibi antifibrotik ajanlar, mineralokortikoid reseptör antagonistleri, plazminojen aktivatörleri gibi ilaçlarla ilgili çalışmalar mevcuttur.

COVID-19'un akciğer dokusu üzerindeki etkileri bilinmekte olup bununla ilgili çalışmalar sürmektedir. Ancak hastalığa bağlı psikiyatrik, nörolojik etkiler, koagülasyon bozuklukları ve renal hasarlar da görülebilmektedir. Bunlar ve hastalığın henüz bilmediğimiz başka etkileri açısından da dikkatli olunmalıdır.

Palliative care

Daisy J.A. Janssen, palyatif bakım ile ilgili konuştu. COVID-19 hastaları hızlı şekilde kötüleşebilmektedir. Pandemi nedeniyle sağlık sunucuları ciddi yük altındadır. Bu hastalarda palyatif bakım ile ilgili rehber kısıtlılığı olması, hastaların izolasyon gerektirmesi, aile ziyaretlerinin sınırlı olması, aile üyeleri ile uzaktan iletişim sağlanması ve kişisel koruyucu ekipmanlarla iletişim sağlanması nedenleriyle palyatif bakım güçleşmektedir. Hastanede yatarak takip edilen hastalarda en sık nefes darlığı, ajitasyon, uyku hali, delirium ve ağrı

nedenleriyle palyatif bakım gerekmektedir. ERS görev grubu tarafından palyatif bakım ile ilgili konsensus oluşturmak için dünya genelinde 68 uzman ile görüşülmüş ve bazı öneriler açıklanmıştır (7). Buna göre hastanede yatan COVID-19 hastaları rutin olarak kapsamlı palyatif bakım açısından değerlendirilmelidirler. Hastane yatışı sonrası taburculuk planlanan hastalar, taburculuk öncesinde yeniden değerlendirilmelidirler. Ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve optimal tedaviye rağmen solunum zorluğu çeken hastalara düşük doz opioid verilmelidir. Bu hastalarda palyatif bakım sırasında oksijen saturasyonu %90'ın altına indiği takdirde oksijen tedavisi başlanmalıdır. Optimal tedavilere rağmen persistan semptomları ve endişeleri olan tüm hastalara palyatif bakım verilmelidir.

Çıkarımlar:

- COVID-19 enfeksiyonu sonrası disiplinler arası değerlendirmeler ile hastalar post-enfeksiyöz komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidirler.
- Hastanede yatarak tedavi edilen hastalar taburculuk sonrasında pulmoner rehabilitasyon ihtiyacı açısından izlenmeli; 6-8 hafta sonra kapsamlı olarak değerlendirilmelidirler.
- COVID-19 enfeksiyonu sonrasında pulmoner fibrozis gelişimi, tedavi sonrası dönemde de gelişebilmekte, tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.
- Semptomları devam eden tüm hastalar palyatif bakım için adaydırlar.

Referanslar

1. Zhang J et al. The differential psychological distress of population affected by the Covid-19 pandemic. *Brain, Behavior and Immunity*; 87:49-50 (2020)
2. Spruit MA et al. Covid 19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J.* in press (2020)
3. Singh SJ et al. The British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the Post Covid-19 population (2020)
4. Bolton C et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*; 68 Suppl 2:ii1-30 (2013)
5. Mo X et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*; 55:2001217 (2020)
6. Lechowicz K et al. Covid-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med* (2020)
7. Janssen D et al. COVID-19: guidance on palliative care from a European Respiratory Society international task force. *Eur Resp J*; 56: 2002583 (2020)

7 EYLÜL PAZARTESİ OTURUMLARI

<u>ÖZETLEYEN</u>	<u>KONU</u>	<u>OTURUM NO</u>
Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU, Nagehan EMİRALİOĞLU	State of the art session: Paediatric respiratory diseases	272
Fatma Gülsüm KARAKAŞ	Symposium: Antibiotic resistance: the way forward A joint ERS/ESCMID symposium	282
Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU, Nagehan EMİRALİOĞLU	Symposium: Which paediatric asthma guidelines are the most appropriate for children and adolescents?	288
Özge AYDIN GÜÇLÜ	Symposium: Lung cancer screening: are we back to the individualised decision-making process? Ground glass opacities, subsolid and part-solid nodules: have we returned to individualised decisions about and management of pulmonary nodules?	289
Selen KARAOĞLANOĞLU	Symposium: Severe thoracic sarcoidosis : where do we stand ?	301
Dilara ÖMER	Joint session: Updates in cystic fibrosis A joint ERS/ECFS symposium	302
Neslihan ÖZÇELİK	Symposium: Image-based guidelines and recommendations in respiratory diseases	308
Neslihan ÖZÇELİK	Symposium: Lung health and respiratory function at all ages	309
Dilara ÖMER	Symposium: European Reference Network for rare lung diseases (ERN-LUNG): acting for improved cross-border management of rare diseases	311
Özge AYDIN GÜÇLÜ	State of the art session: Sleep and breathing disorders From screening to optimal management	316
Tuba ÇİFTÇİ KÜSBECİ	Symposium: Will the pulmonologist still play a role in the management of screen-detected pulmonary nodules?	317
Feride MARIM	Hot topics: Innovations in airway innervation: treatments for chronic cough	318
Feride MARIM, Halime YILDIRIM	Expert view: Smoking, nicotine and COVID-19 myths and facts. What is the evidence?	319
Ümran ÖZDEN SERTÇELİK	Respiratory medicine meets other disciplines: Rheumatology: understanding connective tissue disease in patients with interstitial lung disease	320

	A joint ERS/European League Against Rheumatism (EULAR) session	
Özlem ATAÖĞLU	Symposium: Chronic respiratory diseases and their origins in early life: how physiology meets clinical medicine	325
Canan GÜNDÜZ GÜRKAN	Symposium: Exercise and sleep: from impaired function to new therapeutic strategies	334
Fatma Esra GÜNAYDIN	Hot topics: Rethinking asthma	335

Oturum Adı: State of Art Session- Paediatric respiratory diseases

Oturum Numarası: 272

Özetleyen: Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU, Doç. Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU

Kurum: Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları; Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları

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

Özet:

Congenital malformations

Petr Pohanek

Konuşmanın amacı sık konjenital anomalilerini, erken tanı ve tedavinin önemini öğrenmek ve konjenital malformasyonların tüm hayat boyunca önemini anlamaktır.

Akciğerlerin gelişimi embriyonel hayatın erken dönemlerinde başlar. 4-7. haftalar embriyonel dönem, 5-16. haftalar psödoglanduler dönem, 16-26. haftalar kanaliküler dönem, 26-36. haftalar sakküler dönem ve intrauterin 36. haftadan 21 yaşına kadar alveolar dönemden oluşur. Bu dönemde ortalama 300-750 milyon alveol oluşur. Ve yaklaşık 23 dallanma gerçekleşmiştir. 24. haftadan sonra surfaktan yapımı başlar. Akciğer gelişiminde kompleks sinyalizasyon ağları görev alır. Epiteyal markırlar, Ras kinaz sinyalizasyon yolağı, büyüme faktörleri, yapısal proteinler ve musin kodlayan genler gelişimde önemlidir.

Konjenital torasik malformasyonlar sinyalizasyon yollarındaki bozukluklar, zamanlama sorunları, gelişimde duraklama, dallanmadaki bozukluklar, kistik aşırı büyüme, dıştan bası ve vasküler malformasyonlar nedeni ile ortaya çıkabilir. Kümülatif insidansı 30-42/100000'dir. Konjenital torasik malformasyonlar ana gelişimsel malformasyonlar (akciğer agenezisi/aplazisi, konjenital diyafram hernisi); parankimal lezyonlar (konjenital pulmoner havayolu malformasyonları, pulmoner sekestrasyonlar, hibrid lezyonlar); havayolu lezyonları (konjenital geniş hiperlüsen akciğer, bronkojenik kist, bronşiyal atrezi); vasküler lezyonlar (pulmoner arter atrezisi, atreiovenöz malformasyon, konjenital kalp hastalığı vasküler yer değişikliği ile) olarak sınıflandırılabilir. Erken tanı önemli olup prenatal ultrason taramaları, intrauterin MR ve hayatın ilk aylarında çekilen BT tanıda yardımcıdır.

Akciğer aplazisi olan hastalarda mediastinel yapılar yer değiştirebilir, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilir. Ayrıca stabil olmayan tek ve uzun bronşial yapıda ciddi obstrüksiyon görülebilir.

Konjenital diafram hernisinde batın içi organlar toraksa yerleşir. Posterolateral herni (bohdalek) tüm konjenital diafram hernilerinin %80'nini oluşturur, sol taraftadır. Anterior herniler (morgagni) %2-3 görülür. Prenatal ultrasonla tanı koyulabilir, bazı merkezlerde anne karnında girişimler yapılabilir. Özel koşullarda elektif doğum gerçekleştirilmelidir. Özel resusitasyon gerekir. Nazik pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmalıdır. HFO, NO ve ECMO uygulanabilir, cerrahi çocuk stabilize edilinceye kadar ertelenmelidir. Cerrahide yamalar kullanılabilir. Defektin büyüklüğüne bağlı olarak akciğerde hayatı tehdit edebilecek hipoplazi ve azalmış diyafram fonksiyonları görülebilir.

Trakeözofagial fistül %90 özofagus atrezisi ile birlikte görülür. Özofagus ve trakeanın anormal gelişimi nedeni ile olur. Erken cerrahi gereklidir. H tipi fistüller %4 oranında görülür, geç tanı alabilir ve tekrarlayan kronik aspirasyona neden olur.

Konjenital geniş hiperlüsen akciğer valf mekanizması ve çeşitli nedenlerle lokalize tıkanıklıkla oluşur. Sıklıkla sol üst lobda olur. Lokalize hiperinflasyonla genişlemiş parankim görülür. Erkeklerde sıktır. Stabil kalabilir ya da kendiliğinden düzelmeye gözlenebilir. Büyüme ile iyileşebilir. Klinik bulguları olan hastaların %90'ı hızla solunum sıkıntısına girebilir. Solunum sıkıntısı olan hastalarda cerrahi lobektomi uygulanır.

Konjenital pulmoner havayolu malformasyonları 5 alt tipe ayrılır. Kistik ve solid lezyonlar bulunabilir. Geniş kistlerle karakterize multikistik formu (Tip 1) en sık görülen tiptir, sıklıkla tek lob tutulur ve bronşyoalveolar karsinoma gelişimi ile ilişkili olabilir. Tip 4 ise plevropulmoner blastomla ilişkili olabilir. Genellikle prenatal dönemde tanımlanır, fetal hidrops ile ilişkili olabilir. Bu lezyonlar gerileyebilir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi enfeksiyonlar, kanama, vasküler şant, pnömotoraks ve malignite gözlenebilir.

Pulmoner sekestrasyonlar intralober ya da ekstralober olmak üzere ikiye ayrılır. İntralober sekestrasyonlar daha sık görülür ve bronşiyal ağaç ile bağlantı yoktur. Sistemik arteriyel beslenme vardır. Enfeksiyon, kanama, vasküler şantlar ve bası görülebilir. Tedavi rezeksiyon (VATS) veya embolizasyonla yapılır. Ekstralober sekestrasyonlar plevra ile ayrılmıştır. Sistemik dolaşımdan beslenme ve drenaj bulunur.

Konjenital torasik malformasyonlarda terapotik yaklaşımlar; konservatif yaklaşım (18. ayda tekrar HRCT ile değerlendirme), cerrahi rezeksiyon, uygun hastalarda girişimsel radyoloji, enfeksiyonların tedavisi, akciğer kapasitesini artırmak için fizyoterapidir ve hastaların uzun dönem izlemi önemlidir. Uzun dönemde akciğer fonksiyonları, ömür boyu artmış tekrarlayan akciğer enfeksiyon riski, pulmoner hipertansiyon ve malignite riski açısından izlenmelidirler.

Çıkarımlar:

- Konjenital torasik malformasyonlar çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir.
- Akciğerdeki farklı dokuları etkileyebilir.
- Erken tanı ve tedavi önemlidir.
- Hastalarda enfeksiyon, kanama, vasküler şant, bası bulguları, pnömotorask ve malignite gelişimine neden olabilir.
- Konjenital torasik malformasyonu olan hastalar, enfeksiyon, pulmoner hipertansiyon, solunum fonksiyonları ve malignite (özellikle konjenital pulmoner hava yolu malformasyonu) açısından takip edilmelidirler.

Referanslar

1. Abbey, P., Narula, M.K. & Anand, R. Congenital Malformations and Developmental Anomalies of the Lung. *Curr Radiol Rep* 2, 71 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40134-014-0071-y>.
2. Annunziata F, Bush A, Borgia F, Raimondi F, Montella S, Poeta M, Borrelli M, Santamaria F. Congenital Lung Malformations: Unresolved Issues and Unanswered Questions. *Front Pediatr*. 2019 Jun 13;7:239. doi: 10.3389/fped.2019.00239.

Bronchiolitis obliterans

Geoffrey Kurland

Bronşiolitis obliterans (BO) göreceli olarak nadirdir ancak tanınması önemlidir. Alt solunum yolu epitel hasarının bir komplikasyonudur. Subepitelyal inflamasyon ve fibrozis küçük havayollarının daralmasına ya da komple obstrüksiyonuna neden olur. Lezyonlar tek formda ve sürekli değildir, lezyonların devamlılık göstermemesi nedeniyle transbronşiyal biyopsi ile tanı koyulamayabilir. Fiks havayolu obstrüksiyonu görülür. Sıklıkla (%50'den fazlası) akciğer nakli sonrası, %2-6 ise hematopoietik kök hücre nakli sonrası ortaya çıkar. Nadir viral enfeksiyonlardan sonra görülebilir ancak viral enfeksiyonların artması ile sıklığı artmaktadır. Post enfeksiyöz bronşiolitis obliterans (PİBO) göreceli olarak daha sık görülür

ancak gerçek insidansı bilinmemektedir. PİBO genellikle yanlış tanı alır ve tanı ve tedavi gecikir.

Enfeksiyon ya da başka nedenlerle havayolu epitelinde hasar/destrüksiyon meydana gelir. Akut veya kronik inflamasyon oluşur. Normalde büyüme faktörleri ve sitokinlerle iyileşme sağlanır. Ancak BO'da muhtemel başka sitokinler, büyüme faktörleri ve matriks metalloproteinazları ile granülasyon dokusunun proliferasyonu ile iyileşme sağlanır. Polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve myofibroblast gibi hücrelerle havayolu duvar ve lümeninde fibrozis olur ve havayolu obliterasyonu olur.

Klinikte semptom ve bulgular non-spesifiktir. Takipne, vizing, retraksiyon, büyüme geriliği, egzersiz dispnesi görülebilir. Oskültasyonda vizing, raller, ekspiryumda uzama duyulabilir. Solunum fonksiyon testlerinde havayolu obstrüksiyonu olur, bronkodilatör cevabı yoktur. Total akciğer kapasitesi (TLC) normal ya da artmıştır. Hava hapsi vardır (RV/TLC oranı artmıştır). Akciğer filminde havalanma artışı ve artmış interstisyel görünüm olabilir. HRCT'de mozaik perfüzyon paterni ve bazen santral bronşektazi olabilir. Tanı için öykü çok önemlidir.

BO etiyolojisinde birçok faktör olabilir. Enfeksiyonlar (özellikle *adenovirus* 1,3,7,21 etiyolojide çok önemlidir. Bunların dışında *influenza*, *parainfluenza*, *kızamık*, *RSV*...); immün disfonksiyon veya baskılanma (akciğer ya da başka solid organ transplantasyonu sonrası, hematopoiyetik kök hücre nakli sonrası, bağ doku hastalıkları, immünsüpresif ajanlar...); inhalasyon hasarı (karbondioksit, termal hasar, kokain, küf...); aspirasyon (gastrik içerik, yabancı cisim, kömür, lipid) etiyolojide yer alır.

Kimler BO açısından yüksek risklidir diye bakıldığında viral enfeksiyon öyküsü özellikle *adenovirus* enfeksiyonu geçirme öyküsü (OR:49), ağır enfeksiyon öyküsü (solunum yetmezliği/mekanik ventilasyon öyküsü, OR:11), uzamış hastane yatışı (>30 gün) (OR:27), adenoviral pnömoni/bronşiyolit nedeni ile artmış serum sitokinleri: IL-8, IL-6, TNF α düzeyi risk faktörleridir. BOS akciğer nakli sonrası otoimmün nedenlerle olabilir.

BO tanısını koymada anahtar, öyküdür. Geçirilmiş ağır alt solunum yolu enfeksiyonu, özellikle *adenovirus* enfeksiyonu ve nakil öyküsü önemlidir. Astım hastasında hava yolunda fiks obstrüksiyon olması ya da nakil olduktan sonra FEV1'in bazalden %10-20 düşmesi şüphe uyandırır. Bronkoskopi/BAL/transbronşiyal biyopsi nakil hastalarında ilk tanı

yöntemidir ancak lezyonlar devamlılık göstermediği için tanıya yardımcı olmayabilir. TLC ve FRC'de çekilen HRCT ve akciğer hacimleri ile solunum fonksiyon testi ile tanı koyulabilir. Akciğer biyopsisi tanıda altın standarttır ancak geçirilmiş *adenovirus* enfeksiyonu ile birlikte mozaik perfüzyon paterni gösteren HRCT tanı için çok spesifiktir. Ayrıca, solunum fonksiyon testinde fiks obstrüksiyon ve artmış RV/TLC ile birlikte HRCT'de mozaik atenüasyon olması tanı için kabul edilebilir ve biyopsiye gerek kalmaz.

Akciğer transplant alıcıları için BO teşhisinin zorluğu, BOS kavramına yol açmıştır: Bu yaklaşım diğer tüm potansiyel nedenler dışlandıktan sonra yapılan SFT temelli tanıdır. FEV1 değerine göre BOS evrelenir. Allojenik hematopoietik kök hücre alıcılarında BO risk faktörleri: Periferik kandan elde edilen kök hücreler, busulfan bazlı hazırlama rejimi, tanıdan nakile kadar geçen süre > 14 ay, erkek alıcıya kadın donör eşleşmesi, önceki interstisyel pnömoni ve özellikle orta-şiddetli akut graft-vs-host hastalığı (GVHD) varlığıdır.

Akciğer transplantasyonunu takiben BOS gelişimi ile birçok faktör ilişkilendirilmiştir; Birincil greft disfonksiyonu, CMV uyumsuzluğu ve CMV pnömonisi, nakil sonrası erken dönemde viral hastalık, gastroözofageal reflü ve / veya aspirasyon, birden çok akut rejeksiyon atağı, alıcı tarafından donör HLA'sına karşı antikor geliştirilmesi ve greft hava yollarının *psödomonas* ile kolonizasyonu.

BO tedavisinde birçok tedavi seçeneğinin bulunması hiçbirinin çok yararlı olmadığını gösterir. Tedavi seçenekleri aşağıda belirtilmiştir.

- PIBO tedavisini anekdotal tedaviler oluşturur.
- PIBO tedavisi için randomize kontrollü çalışmalar yoktur; BO için başka nedenlerden yola çıkılarak (HST, Akciğer transplantasyonu) çok az çalışma vardır – ancak onlar da randomize / kontrollü değildir.
- Hematopoietik kök hücre nakli ile ilişkili BO için Flutikazon / Azitromisin / Montelukast (FAM): Retrospektif olarak steroid doz azaltımına yardımcı olduğu gösterildi, açık etiketli prospektif 3 aylık tedavide FEV1'de iyileşme gözlemlendi.
- Steroidler (puls ve kronik oral kullanım) +/- IVIg: Pulse steroid tedavisinde 10 mg/kg metil prednizolon 3 gün süresince kullanılır, bazı olgularda IVIg tedaviye eklenebilir.
- Biyolojik ajanlar: TNF- α inhibitörleri, Tocilizumab (Anti-IL-6R), Pirfenidone (TGF- β inhibitörü), IL-17 inhibitörleri

- Ekstrakorporeal Fotoforez: Az sayıda hastada uygulanmış. Uygulama için altyapı gerektirir.

Hedeflenen moleküllerin doğru olmaması veya geç tanı koyulmuş olması BO'nun etkili tedavisinin olmamasının nedeni olabilir. *Adenovirüs* enfeksiyonu sonrası BO gelişen köpek modelinde enfeksiyon sonrası 15. günde mononükleer hücreler içeren intraluminal polip geliştiği, enfeksiyon sonrası 26. günde terminal bronşiyollerin yoğun bağ doku ile kısmen ya da tam oklüde olduğu gösterilmiştir.

Bu alanda gelecekte araştırılması gereken noktalar; Akciğer nakli ve kök hücre nakli için hayvan modelleri mevcuttur. Ancak PIBO için hayvan modelleri eksiktir ve muhtemelen moleküler hedefleri tanımlamak için yararlı olacaktır. CT'ye alternatif olarak ultra kısa eko-zamanlı (UTE) MR kullanımı, çoklu nefes temizleme (Multiple breath washout) / akciğer temizleme indeksinin (LCI) solunum testlerine eklenmesi, birincil akciğer hasarına göre sitokin etkileşimlerinin ve zamanlamanın daha iyi anlaşılması. MikroRNA'ların (gen regülasyonunda yer alan kodlamayan RNA), RNAseq (Genetik artmış veya azalmış regülasyonunun dolaylı bir monitörü) ve mikrobiyom ve bağışıklık sürveyansındaki rolünün araştırılmasıdır.

Çıkarımlar:

- BO nadir görülen ancak önemli bir akciğer hastalığıdır, %50'den fazlası akciğer nakli sonrası, %2-6 ise hematopoyetik kök hücre nakli sonrası ortaya çıkar.
- Geç ve yanlış tanı koyulması tedaviyi olumsuz etkiler.
- PIBO sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle *adenovirüs* enfeksiyonu, geçirilmiş ağır enfeksiyon öyküsü tanıda önemli ipucudur.
- Öykü, solunum fonksiyon testinde fiks obstrüksiyon ve HRCT'de mozaik perfüzyon paterni ile tanı koyulabilir.
- BO tedavisinde farklı yaklaşımlar olmakla birlikte kesin ve etkin tedavisi bilinmemektedir.

Referanslar

1. Jerkic SP, Brinkmann F, Calder A, Casey A, Dishop M, Griese M, Kurland G, Niemitz M, Nyilas S, Schramm D, Schubert R, Tamm M, Zielen S, Rosewich M. Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Diagnostic Workup and Therapeutic Options: A Workshop Report. *Can Respir J*. 2020 Jan 30;2020:5852827. doi: 10.1155/2020/5852827.

2. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. N Engl J Med. 2014 May 8;370(19):1820-8. doi: 10.1056/NEJMra1204664.
3. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. Curr Opin Pediatr. 2008 Jun;20(3):272-8. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282ff62e9.

Assessing and improving the lung function growth trajectory in infants and children

Peter Sly

Akciğer fonksiyonları giderek artar ancak prenatal ve erken hayat risk faktörleri bunu etkileyebilir. Düşük akciğer fonksiyonu ya da azalmış fonksiyon artışı her türlü akciğer enfeksiyonları ile ilişkilidir. KOAH'ın %50'si düşük akciğer fonksiyonu ile ilişkilidir.

İntrauterin dönemde hava kirliliği, ev içi kimyasallar, genetik yatkınlık, annenin sigara ve alkol kullanımı havayolu ve somatik büyümeyi engeller. Ayrıca annenin malnutrisyonu da somatik büyümeyi engeller. Erken doğum ise alveol gelişimi ve sürfaktan üretimini azaltır. Tüm bu intrauterin maruz kalınan etkenler, prematüre doğum doğumda akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Prenatal ve postnatal maruziyetler solunum yolu enfeksiyonları, astım ve KOAH'la sonuçlanır.

Hayatın erken dönemlerinde akciğer fonksiyonları çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Akciğer hacimleri gaz dilüsyon teknikleri ve pletismografi ile; zorlu ekspiryum infantlarda RVRTC, çocuklarda spirometre ile; osilometrik yöntemler ile de rezistans ve reaktans gibi parametreler ölçülür.

Spirometri, total akciğer kapasitesine ulaşmaya kadar tam inspirasyon, ekspiratuvar akımın sürdürülmesi ve reziduel volüme kadar ekshalasyonu içeren bir yöntemdir. Küçük çocuklar spirometrede tam inspirasyon yapamama, yavaş ekspiryum, ekspiryumun erken sonlandırılması, yeterince uzun süre üfleyememe gibi problemler yaşayabilirler. Havayolu obstrüksiyonunda FEV₁/FVC<%70'dir. Ancak azalmış TLC ve RV'de artışla birlikte FVC azalır. FVC'yi göz önünde bulundurmazsak havayolu obstrüksiyonunu da göz ardı etmiş oluruz. Küçük çocuklarda bir diğer problem ise FEV₁ ve FVC'nin neredeyse eşit olmasıdır.

Astım hastalarının solunum fonksiyon testleri erken yaşlardan beri düşüktür. Ayrıca doğumda düşük akciğer fonksiyonları da astım riskini 10 kat artırır. Çocukluk döneminde

düşük solunum fonksiyonları KOAH için de risk faktörüdür. Çocukluk çağı astımı ve vizingi KOAH riskini artırır.

İyi akciğer gelişimi sağlamak için prenatal tütün, hava kirliliği, plastik maruziyetinden kaçınmak, annenin sigara içmemesi ve iyi beslenmesi, prematüre doğumun önlenmesi gereklidir. Trafik nedenli hava kirliliği, pasif sigara maruziyeti ve ozondan kaçınılmalıdır. Uygun diyetle beslenmelidir ve ayrıca egzersiz yapılmalıdır.

Çıkarımlar:

- Solunum fonksiyonları intrauterin dönemden itibaren çeşitli faktörlerden etkilenir.
- Hayatın erken dönemindeki düşük solunum fonksiyonları tüm hayat boyunca solunum problemleri için risk oluşturur.
- Çocukluk döneminde düşük solunum fonksiyonları, çocukluk çağı astımı ve vizingi KOAH riskini artırır.
- Hava kirliliğinin önlenmesi, çevresel kirleticilerden uzak durulması, iyi beslenme ve egzersiz iyi akciğer gelişimi için önemlidir.

Referanslar

1. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, Guerra S, Marott JL, Martinez FD, Martinez-Camblor P, Meek P, Owen CA, Petersen H, Pinto-Plata V, Schnohr P, Sood A, Soriano JB, Tesfaigzi Y, Vestbo J. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):111-22.
2. Sly PD, Bush A. From the Cradle to the Grave: The Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Jan 1;193(1):1-2. doi: 10.1164/rccm.201509-1801ED.
3. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, de Marco R, Norbäck D, Raheison C, Villani S, Wjst M, Svanes K, Antó JM. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010 Jan;65(1):14-20. doi: 10.1136/thx.2008.112136.

Sleep disordered breathing and non invasive ventilation

Daniel Trachsel

Konuşmanın amacı; çocuklarda uykuda obstruktif solunum bozukluklarında non invaziv ventilasyon (NIV) endikasyonlarını belirlemek, kullanılan teknikleri değerlendirmek, evde NIV ile hastaların izlemine tartışmaktır.

Erişkinlerde CPAP ilk tercih olmasına rağmen çocuklarda uykuda solunum bozukluklarında (USB) NIV endikasyonunu belirlemek için lenfoid doku hipertrofisi, adenoid hipertrofi veya lingual tonsil varlığı dışlanmalı, üst havayolu patolojisinin endoskopi muayenesi ile kist ve

tümörler araştırılmalı, kilo kontrolünün sağlanması ve ortodontik değerlendirme ihtiyacının belirlenmesi gereklidir. Çocukların bir kısmı kendiliğinden düzelebilir. Okul çağı çocuklarının %46'sında 6 ayda düzelme olduğu gözlenmiştir.

ERS'nin tedavi önerilerinde AHI>5 olan çocuklar, AHI 1-5 olup eşlik eden morbiditesi olan çocuklara ya da uzun dönem persiste edeceğine dair riski olan veya tedavide öncelikli hastalık gruplarına NIV tedavi önerilir. Obezite, erkek cinsiyet, obstrüktif AHI>5, Afro-Amerikan ırk, tedavi edilmemiş tonsiller hipertrofi veya dar çene tedaviye dirençli olabilir. Majör kraniofasiyel anomali, nöromusküler hastalık, akondroplazi, Chari malformasyonu, Down sendromu, mukopolisakkaridoz ve Prader Willi sendromu tedavi için önceliklidir.

Tedavide kullanılacak cihaz seçimi çocuğun ihtiyacına göre belirlenir. Sadece obstrüktif uyku apnesi olan çocukta CPAP yeterlidir, ancak kas hastalığı olan çocuklarda gece hipoventilasyonu da olacağından BIPAP tercih edilir. Kullanılan hortumların çapları hava kaçağı açısından önemlidir. Ayrıca nemlendirme olması bazı maskelerde tetikleme problemlerine yol açabilir. Sistemlerin tek ya da çift hortumlu olması da bazı problemlere yol açabilir.

Basınçlandırma oranı dispneyi azaltmak için basınç desteğinden daha önemlidir. Yüksek tepe akımı havayolu konforunu bozabilir. İnspiratuar triger çok düşük olursa solunum iş yükünü artırır, çok yüksek olursa otosiklusu artırır, çifte tetikleme yapar. Ekspiratuar trigerin çok önemi yoktur.

Tedavi uyumu özellikle ergenlerde çok sorundur. Ev monitorizasyonu ve takip için rehberler bulunmamaktadır ve cihazdan ayrılma için algoritma bulunmamaktadır.

Çocuk cihazla taburcu edildikten 8 gün sonra telefonla aranmalı, 1., 3., 6. ve 10. aylarda cihaz raporu ile poliklinikte değerlendirilmelidir ve 12. ayda hastanede polisomnografi ile değerlendirilmelidir.

Çıkarımlar:

- NIV, nedene yönelik müdahalelerle tedavi edilebilecek çocuklarda uykuda solunum bozuklukları için iyi bir tedavi yöntemi değildir.
- Kullanılan cihazın özellikleri iyi bilinmelidir.
- Hastaların düzenli takibi hasta uyumunun artırılması, cihaz özelliklerinin öğrenilmesi ve cihazdan ayrılma sürecinin belirlenmesi için önemlidir.

Referanslar

1. Kadiris AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, Larramona H, Miano S, Narang I, Trang H, Tsaoussoglou M, Vandenbussche N, Villa MP, Van Waardenburg D, Weber S, Verhulst S. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016 Jan;47(1):69-94. doi: 10.1183/13993003.00385-2015.
2. C. Gregoretti, P. Navalesi, S. Ghannadian, A. Carlucci, P. Choosing a ventilator for home mechanical ventilation. Pelos<https://www.ers-education.org/sdi/media/showMedia.aspx>

Oturum Adı: Antibiotic resistance: the way forward

Oturum Numarası: 282

Özetleyen: Araş. Gör. Dr. Fatma Gülsüm KARAKAŞ

Kurum: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: fatmagulsum25@hotmail.com

Özet:

Bu oturumun amacı antibiyotik direnciyle ilişkili faktörleri ve antibiyotik etkinliğini arttırmak için doğal bađıŐıklığın kullanımına ilişkin faktörleri açıklamak, enfeksiyonları ortadan kaldırmak, antibiyotik direnç gelişimini önlemek için optimum tedavi dozunu belirlemek ve biyofilmleri yok etme yöntemlerini açıklamaktır.

Hasta Perspektifinden Bronşektazi: B.C. adında 68 yaşında İngitere'den bir hasta, çocukluk yıllarında ağır akciğer enfeksiyonu nedeniyle sol lobektomi geçirmiş. *Pseudomonas* ile kolonize olduğundan kolomisin inhaler yol ile 4 ay tedavi almış, fayda görmemiŐ ve hatta zarar gördüğünü ifade ediyor, kan tükürmeleri olmuş daha sonra iv seftazidim 4 hf. almış, fayda gördüğünü ve seftazidimin mucize bir ilaç olduğunu, hayatının en iyi bir ayını yaşadığını ifade ediyor. Daha önce azitromisin profilaktik amaçlı günde bir kez 250 mg dozunda kullanmıŐ, gününün 1 saatinde postural drenaj ve salin nebül uygulaması yapıyormuŐ. Bu Şekilde her gün 150 mg mukus çıkarıyormuŐ. Aralıklı ağrılar oluyormuŐ ama her seferinde doktora koŐmadığını solunum fizyoterapisine devam ettiğini ifade ediyor. Diğer bronşektazi hastalarına önerisi solunum fizyoterapi egzersizlerini aksatmadan yapmaları, her seferinde doktora baŐvurmamalarını öneriyor. Uluslararası Farmasötik Üretim Federasyon Birliği antibiyotik direnci ile mücadele altında bir proje baŐlattığını ve 1 milyon dolar fon sağladığını söyledi. Bronşektazi hastalarının geleceği için çok önemli olan bu konuya hükümetin destek olmasını istediğini ifade etti.

Ayaktan Toplum Kökenli Pnömonilerde İdeal Tedavi Seçimi

Evelina tacconelli

Toplum kökenli pnömonilerde (TKP) bakteriyel, viral etken ayırımında laboratuvar, mikrobiyolojik, radyolojik ve semptomlar olarak 4 faktör değerlendirilir. Yapılan 31 çalışmanın metaanalizinde %24,5 oranında viral pnomoni etkeni saptanmış. Sadece alt solunum yolu örneklerinin incelenmesinde ise %42 viral etken saptanmıştır. Bu çalışmada

hasta semptomları ve bulgularına ek olarak CRP'nin 30'dan fazla olması antibiyotik seçiminde yol gösterici fakat pnömoni tanısı koymada faydalı değil. Diğer 6707 hastada yapılan çalışmada CRP'nin 50'den fazla olması daha anlamlı bulunmuş (spesifite %74 sensitivite %80). Bir metaanaliz çalışmasında pnömoni tanısında ultrasonografi (USG) ile PAAG karşılaştırıldığında, USG tanısal değeri daha anlamlı olarak saptanmıştır (Spesifite %90-%66 iken sensitivite %86-%67). 2400 hasta, 12 çalışmanın metaanalizinde prokalsitonin seviyeleri antibiyotik başlamada pek güvenilir parametre olarak değerlendirilmemiştir çünkü metaanaliz sonucunda prokalsitonin bakteriyel enfeksiyonu saptamada sensitivitesi %55, spesifitesi %76 olarak bulunmuştur. Hızlı antijen saptama testi influenza için yapılabilir fakat RAPID-PCR ile karşılaştırıldığında (sensitivite %69-%93 spesifite %97-%97 olduğundan) PCR daha anlamlı olarak bulunmuştur. Respiratuarsinsiyal virüs (RSV) ve adenovirüs'ü saptamada PCR yüksek sensitiviteye sahiptir. PCR testinde pnömokok saptamada sensitivite %96 ya kadar çıkarken, klamidya da bu oran %80 de kalmakta. COVID-19 pnömonisi ile beraber bakteriyel pnömoninin de olduğu durumlarda antibiyotik seçimi önemlidir, antibiyotik seçerken daha çok TKP düşünülüyor ise seçilen antibiyotığın etkinliği, direçli suşları kapsamamalıdır. Hafif-orta ayaktan tedavi verilen hastalarda azitromisinin tedavi edici kanıtı olmadığından önerilmemektedir.

Hedefe Yönelik Antibiyoterapide Daha İyi Tanı Yöntemleri

Herman Goosens

Proje Amaçları: (1) Sağlık ve ekonomik bakış açısıyla yeni tanı metodlarının değerini göstermek ve değerlendirmek, hem birey hem de toplum sağlığına etkisini göstermek ve gereksiz antibiyotik kullanımının ve antibiyotiklere direnç oluşmasının önüne geçmek. (2) Teşhisin değerini değerlendiren klinik araştırmalar yürütmek için eğitilmiş araştırmacılar ve yeterli kaynaklara sahip sürdürülebilir bir Avrupa standartize bakım ağı oluşturmak. (3) Teşhisin değerini gösteren klinik araştırmalar tasarlamak ve uygulamak. (4) Topluma sağlık hizmeti sunulmasını sağlayan teşhislerin önündeki psikolojik, etik, sosyal açıdan engelleri tanımlamak, keşfetmek ve bunları çözümlenmeye çalışmak. Adequate ve Prudence adında iki çalışmanın, ikisinin de randomize kontrollü çalışma olarak Ocak 2021 de başlanması planlanmıştır. PRINCIPLE çalışmasında COVID-19 teşhisindeki tanı metodları: (1) Abbott ID NOW COVID-19 testi 15 dakikada sonuç veren, acil durumlar için kullanılan Amerika'da onay almış testtir. (2) Abbott BinaxNOW COVID-19 Ag Kartı test virüs üzerindeki iki antijen proteini saptanmasına dayanmaktadır ve 15 dakika da sonuçlanmaktadır, Amerika'da

onay almış, Avrupa’da henüz bulunmamakta. (3) BD Veritor™ System COVID-19 testi virüs üzerindeki nükleokapsid antijenleri saptamaktadır. Adequate (1) BioFire Filmarray pneumonia panel plus balgam örneği ile yapılan test 15 bakteriyi yarı kantitatif olarak ve 7 tane de antibiyotik rezistansını tanımlayabiliyor. (2) BioFire Filmarray Respiratory Panel 2.1. plus sürüntü örneği testi virüs, atipik bakteri ve SARS-COV-2 ye duyarlıdır. (3) bioMerieux Biofire RP 2.1Plus sürüntü örneği ile yapılan test multiple PCR testidir, SARS-COV-2 dahil diğer coronavirus alt tipleri ile *adenovirüs*, *rinovirüs*, *influenza*, *parainfluenza* ve atipik bakterileri saptamaktadır.

Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Doğal İmmüniteyi Geliştirme: Amaca Uygun İlaçların Kullanımı

Victor Nizet

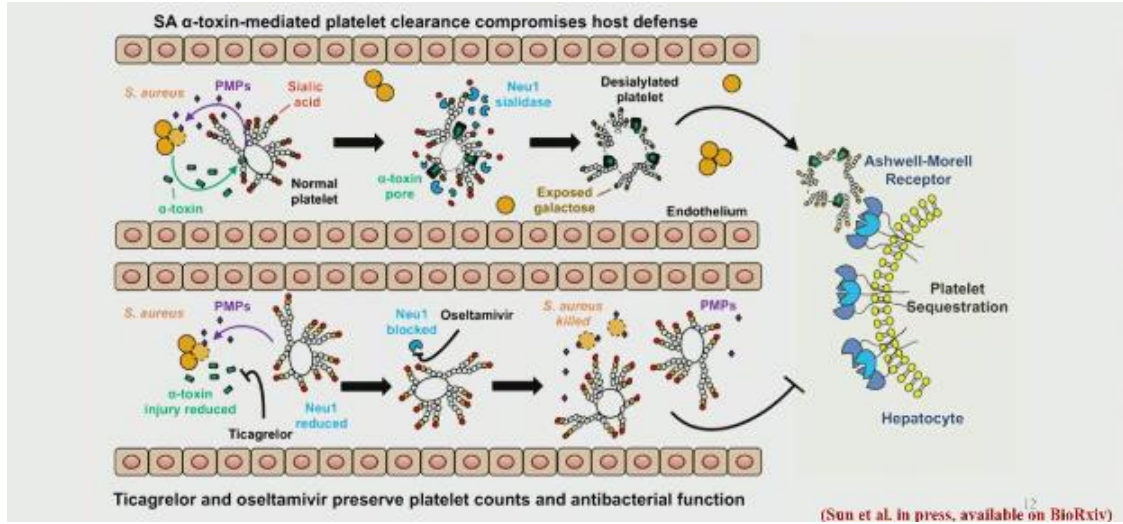
Amaçlar: (1) FDA onaylı antibiyotiklerin mevcut terapötik potansiyellerini hafife alınmamasının gerekçelerini sunmak (2) Tıbbın diğer alanlarında kullanılan ilaçların da konak immünitesini artırıcı etkileri olabileceği üzerinde durulması gerektiği anlatmak. *Klebsiella*, *acinetobacter*, karpapenem dirençli *enterobacter*, panrezistan *klebsiella* doktorlar için kâbus etkenlerdir. Azitromisin Multi-Drug-Rezistans (MDR) suşlar için antibakteriyel etkisi vardır. "Biomedicine 2015" çalışmasında azitromisin kationik peptidler ile arasındaki sinerjistik etkisi nedeniyle çoklu ilaç direncine sahip *klebsiella* ve *acinetobacter*'lerin etken olduğu enfeksiyonlarda in vivo farelerde yapılan çalışma da azitromisin bakteri koloni sayısını (cfu/dk) azalttığı görülmüş. Azitromisin monoterapisinin *acinetobacter baumannii* pnömonilerinde mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Statinlerin (bu çalışmada mevastatin kullanılmış) nötrofiller ve makrofajların aktivitesini artırarak NETs (neutrophil extracellular traps) üzerinden bakteriyemi, sepsis ve pnömonilerde mortaliteyi azalttığı, sepsis gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Simvastatin verilen farelerde NETs aktive edildiği için *Staphylococcus aureus*'u öldürme kabiliyeti daha fazla bulunmuştur (2010 çalışması-chow et. al. cell host microbe). Son et. biorxiv çalışması'nda *S. aureus* bakteriyemisinde trombositopeninin görüldüğü hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Hatta o kadar ki *S. aureus*'a spesifik olarak trombositlerin nötrofillere göre bakterisid etkisinin daha fazla olduğu bulunmuştur. *S. aureus* bakterimisinde *S. aureus*'un alfa toksini trombositlerin içindeki sialidaz enzimini aktive edip trombositin yüzeyindeki sialik asiti koparıyor ve kopardığında desialize trombositin galaktoza maruz kalması sonucu trombosit hepatosit üzerindeki AMR (Ashwell–Morell

reseptör) tarafından yakalanıp dolaşımdan temizleniyor ve bunun sonucunda trombositopeni oluşuyor (Şekil 2). Eğer P2Y12 inhibitörü tikagrelor verirsek, trombositlerin dolaşımdan temizlenmesini önleyerek bu sayede *S. aureus* bakteriyemisine karşı koruyucu olduğu ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Çok yaygın kullanılan oseltamivir sialidaz enzimini inhibe ederek trombositin desialitik hale gelmesini önler böylece AMR aracılıklı olarak trombositlerin dolaşımdan temizlenmesi önlenmiş olur ve dolayısı ile MRSA bakteriyemisinde oseltamivir kullanımının mortaliteyi azalttığı bulunmuştur.

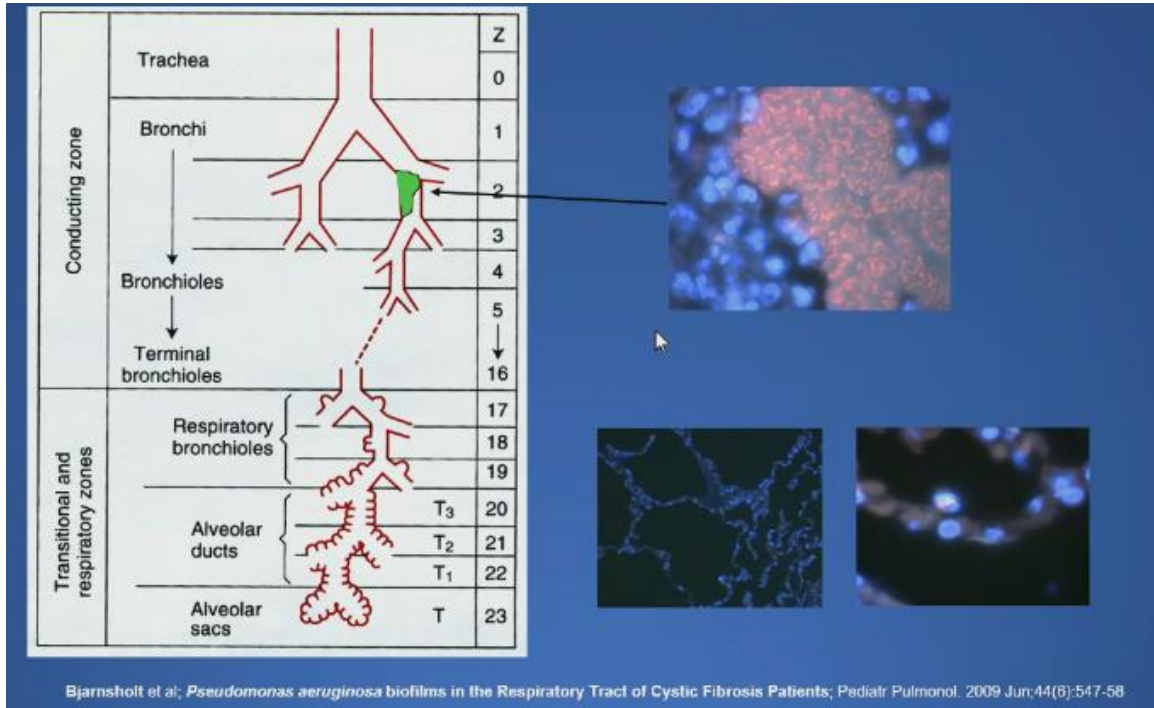
Biofimler ve Onlarla Nasıl Savaşırız: Kistik Fibrozisten Örnekler

Thomas Bjarnsholt

28 yaşında hasta 20 yıldır Kistik Fibrozis tanı ve yıllardır tobramisin ve kolistin kullanmaktadır. Bakacak olursak 20 yılda 1 kilo tobramisin, 10 kilo betalaktam –b laktamaz inhibitörü ve 1 kilo kolistin kullanmıştır. (Şekil 2. Kistik Fibrozis hastasında, bronş içindeki biyofilm). Biyofilmi yok edersek hastayı tamamen tedavi edebiliriz. Mikro-çevre önemlidir: (1) bakterilerin epitele göre lokalizasyonu (2) En yüzeyle yerleşen bakteri konsantrasyonu fazla iken, derin konumda konsantrasyon azalmaktadır (3). yüzeyle yerleşimli olanlar daha hızlı üreme hızına sahiptir, daha derin yerleşimli olanların ise üreme hızı daha yavaştır. (4) Yüzeyle yerleşimli olan bakteriler antibiyotiğe daha duyarlıdır. Bakteri çoğalmasını etkileyen faktörler; nötrofillerin sayısı, aktivitesi ve bununla beraber nötrofil bariyerinden geçerek *Pseudomonas*'a ulaşan oksijen gradiyentidir. "2017 Kolpen çalışması" oksijenin metabolik etkisinin antibiyotiğin *Pseudomonas*'taki duyarlılığındaki rolünü araştırmıştır ve çalışmada siprofloksasin tedavisi öncesi 90 dakika %100 ve 8 atm basıncında oksijen verildikten sonra *Pseudomonas*'ın siprofloksasine karşı duyarlılığının arttığını göstermiştir. *P. Aeruginosa*'nın transkriptomu Kistik Fibrozis, kronik yara, akut yara, balgam ve in vitro şartlarda değişmektedir.



Şekil 1. *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi sırasında " Toksin-Platelet-AMR " Yolağının Farmakolojik Hedeflenmesi



Şekil 2. Kronik enfekte Kistik Fibrozis hastasında akciğerlerdeki biyofilmler

Çıkarımlar:

- Ateş 37.8'den fazla olması *influenza* tanısında yüksek sensitiviteye sahiptir.5 yaşın altında burun kanadı solunumu ve SpO₂ 95'den fazla olması bakteriyel pnömoni lehine değerlendirilmelidir.
- 6707 hastada yapılan bir çalışmada CRP 50 mg/L'nin üstünde olması antibiyotik başlama kararında anlamlı bulunmuştur (spesifite: %74 sensitivite: %80).

- Bir meta-analiz çalışmasında pnömoni tanısında USG'nin tanısal değeri PAAG den daha anlamlı bulunmuştur (Spesifite %90-%66 iken sensitivite %89-%67 dir).
- Ayrıca PCR testi yaşa ve örnek alan ortama bağlı olmaksızın influenza için yüksek spesifiteye sahiptir.
- Tek başına PCR yapıldığında RSV ve *adenovirüs*'leri saptamada çok yüksek spesifiteye sahiptir.
- Klasik antibiyoterapi ile patojeni direkt hedef almak yerine konak ve patojen arasındaki ilişkiyi hedefleyen ilaçların yeni endikasyonlarda kullanımını üzerinde düşünölmeli.
- İn vitro etkili olan antibiyotik in vivo etkili olmayabilir.
- Mikro-çevreye göre antibiyotiğın etkisi değışir.
- Gelecekte yeni bir tedavi seçeneğİ olarak hiperbarik oksijen tedavisi ile önce bakteri çoğalmasını sağlayıp bu sayede bakteri virölansını düşürüp antibiyotiğİ karşı duyarlılığı arttırabiliriz.

Oturum Adı: Which paediatric asthma guidelines are the most appropriate for children and adolescents?

Oturum Numarası: 288

Özetleyen: Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU, Doç. Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU

Kurum: Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı; Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

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

Özet:

Low dose inhaled corticosteroids (ICS) and short-acting beta-agonists (SABA) or long-acting beta-agonists (LABA) need in children and adolescents with asthma steps 1 and 2: what is the evidence?

Louise Fleming

Bu konuşmanın amacı çocuklar ve adolesanlarda astım rehberlerindeki değişikliklerle ilgili bilgi vermek, bunu destekleyen kanıtları incelemek ve bu kanıtların yetersiz olduğu durumları ortaya çıkarmaktır.

GINA 2019 rehberinde **12 yaş üzerinde çocuklar ve adolesanların** astım yönetiminde bazı değişiklikler oldu, bunlardan biri artık astım uzun süreli tedavi yönetiminde kısa etkili beta agonistler önerilmiyor. Birinci basamakta ihtiyacına göre düşük doz inhale Kortikosteroid (KS) ve formaterol kombinasyonu öneriliyor. İkinci basamakta ise günlük düşük doz inhale KS ya da düşük doz inhale KS ve formaterol kombinasyonu kullanılıyor. GINA 2019 rehberinde yapılan bu değişiklik kısa etkili beta agonistlerin (SABA) fazla dozda ve gereksiz kullanımı nedeniyle yapılmıştır.

Bu önerilerle ilişkili olarak İsveç astım kayıt sistemi verileri 12-45 yaş arasında 365.324 astım hastasının SABA aşırı kullanımını yılda üç ve üzeri kutu ihtiyacı olması olarak tanımlamış, SABA inhaler kullanımının artmasının astım atak riskini ve astım ile ilişkili ölüm riskini artırdığını göstermiştir. Özellikle GINA birinci ve ikinci basamak tedavi yönetiminde tek başına SABA kullanımı artık önerilmiyor. Randomize kontrollü çift kör çalışmada (SYGMA 1), 12 yaş üzeri, 3849 hafif astımı olan hastalar alınarak GINA 2. Basamak yaklaşımında 1) Plasebo ve ihtiyaç halinde Terbutalin, 2) Plasebo ve ihtiyaç halinde

Budesonid-Formaterol, 3) Sürekli Budesonid ve ihtiyaç halinde terbutalin grubu olarak üç gruba ayrıldı. Sürekli Budesonid alan grupta astım kontrolünün daha iyi olduğu görüldü. Bunun yanında ihtiyaç halinde Budesonid-Formaterol alan grubun, ihtiyaç halinde Terbutalin alan gruba göre yıllık ciddi alevlenme oranının %64 daha düşük olduğu görüldü. SYGMA 2 çalışmasında, 12 yaş üzeri 4215 hafif astımı olan hastalar alınarak GINA 2. Basamak yaklaşımında 1) Plasebo ve ihtiyaç halinde Budesonid-Formaterol 2) Sürekli Budesonid ve ihtiyaç halinde terbutalin grubu olarak ikiye ayrıldı. Her iki gruptaki ciddi alevlenme oranı benzer bulundu. SYGMA 1 ve SYGMA 2 çalışmasının adolesan sonuçlarına bakıldığında yıllık ciddi alevlenme sayısı ihtiyaç halinde Budesonid-Formaterol alan grupta, ihtiyaç halinde Terbutalin olan gruba göre daha düşük bulundu. Alevlenme oranı ise ihtiyaç halinde Budesonid-Formaterol alan grup ve sürekli Budesonid alan grup arasında benzer bulundu. SYGMA çalışması, ihtiyaç halinde inhale KS ya da düzenli inhale KS kullanımının ihtiyaç halinde SABA kullanımına göre daha üstün olduğunu, düzenli inhale KS kullanımının ihtiyaç halinde inhale KS-formaterol kullanımına göre astım kontrolünde daha etkili olduğunu, ancak alevlenme oranlarının her iki grupta benzer olduğunu, tercihin de hastaya ve uyuma görme yapılması gerektiğini gösterdi.

6-11 yaş arası çocuklara bakıldığında ise SABA kullanımı bu yaş grubu için de tartışmalıdır. Burada birinci basamakta kontrol edici ilaç olarak bir öneri bulunmamakta, ancak diğer önerilere bakıldığında SABA ile birlikte düşük doz inhale KS kullanımı, ikinci basamakta ise günlük düşük doz inhale KS önerilmektedir. Bu öneriler de iki çalışma baz alınarak uygulamaya geçmiştir. Birincisi TREXA çalışması, iyi kontrollü hafif persistan astımı olan 6-18 yaş aralığındaki 843 çocuğun alındığı çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada hastalar 4 gruba ayrıldı. Sadece ihtiyaç halinde SABA alan grupta günlük beklametazon alan grupla karşılaştırıldığında ilk alevlenme zamanı en erken bulundu ve sadece SABA alan grupta tedavi başarısızlığı daha yüksek bulundu. TREXA çalışmasına göre, hafif astımı olan çocuklarda sadece SABA kullanılması, atak riskini artırmaktadır. Atak riskini azaltmada günlük inhale KS kullanımı en etkili yöntemdir. Ek olarak alevlenmeler ve tedavi başarısızlığı, kurtarıcı olarak inhale KS alan grupta sadece SABA alan grupla karşılaştırıldığında daha düşük bulundu. Ayrıca, kurtarıcı olarak inhale KS kullanımının, günlük inhale KS kullanımına göre büyüme üzerine daha az yan etkiye neden olduğu görüldü. ASIST çalışması, 6-17 yaş aralığındaki astımı olan 206 çocuğun alındığı bir çalışma olup, hastalar 1) intermittan ihtiyaç halinde SABA ve beklametazon ve 2) sürekli beklametazon ve ihtiyaç halinde SABA olarak iki gruba randomize olarak ayrıldı. Her iki grupta da astım

kontrol skorunda artış olsa da bu anlamlı bulunmadı. Bu çalışmada astım alevlenmeleri iki grupta benzer bulundu. ASIST çalışması, iyi semptom kontrolü olan çocuklarda intermittan KS kullanımının hem daha etkili olduğunu hem de daha düşük doz ilaç kullanıldığını göstermiştir.

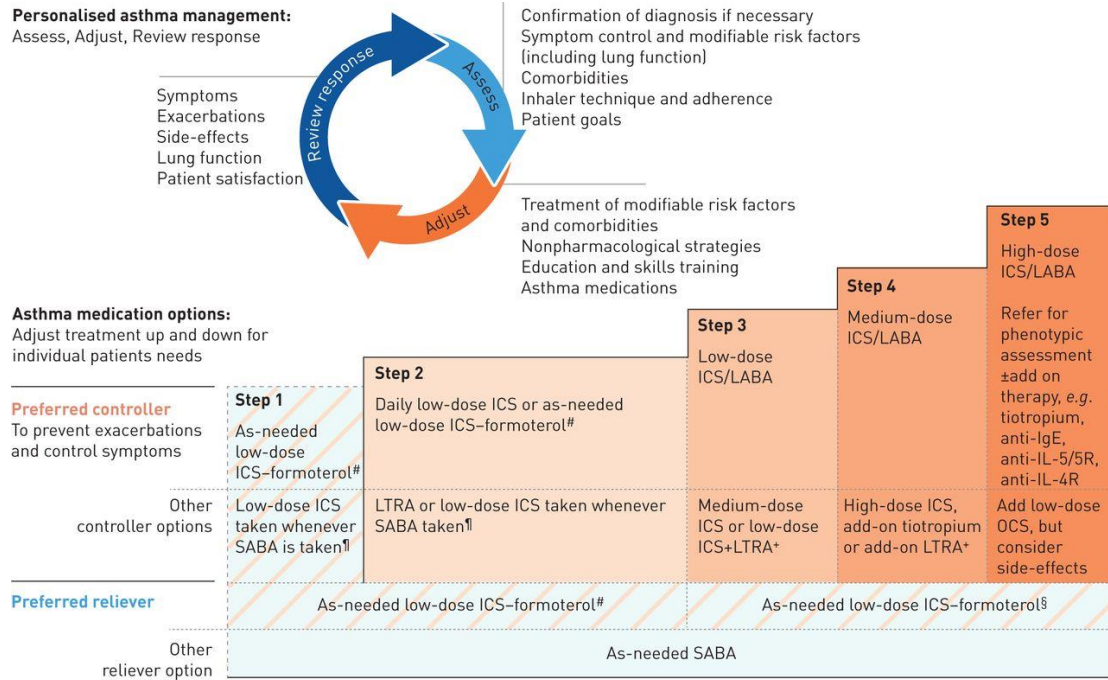
Bu gelişmelere rağmen; 6-11 yaş aralığında ihtiyaç halinde inhale KS-formaterol kullanımı ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. İhtiyaç halinde İn hale KS ve SABA kullanımı çalışmaları farklı inhaler tedavilerin bu çalışmalarda kullanılmış olması nedeniyle kısıtlıdır. Bu nedenle de ihtiyaç halinde inhale KS-formaterol, inhale KS-SABA kullanımı ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bunlara ek olarak çocuklarda ihtiyaç halinde İn hale KS-formaterol veya İn hale KS-SABA kombinasyonları lisans almamıştır.

Çıkarımlar:

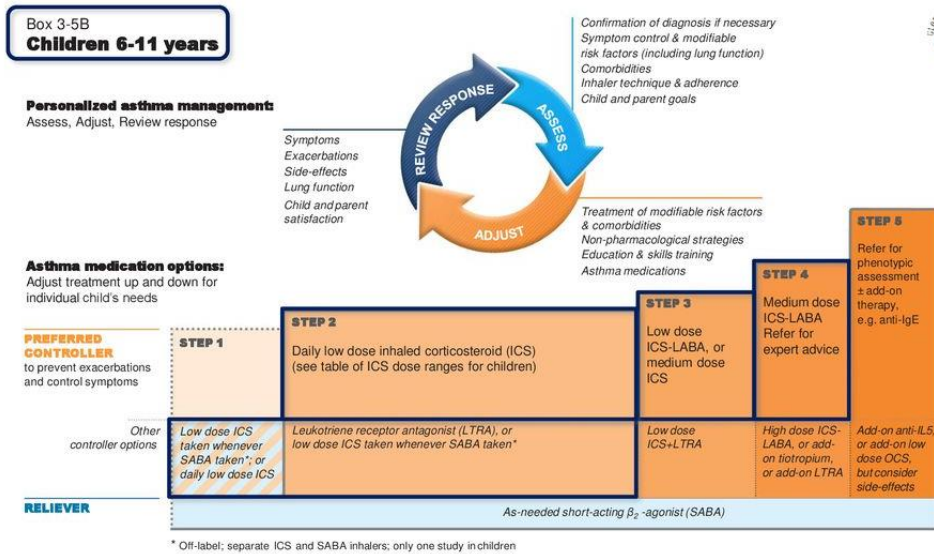
- Adolesanlarda astım Birinci Basamak tedavisinde; ihtiyaç halinde düşük doz inhale KS/formaterol veya SABA alındığında inhale KS kullanılması önerilmektedir.
- Adolesanlarda astım İkinci Basamak tedavisinde; günlük düşük doz inhale KS veya ihtiyaç halinde düşük doz inhale KS/formaterol önerilmektedir. Bir diğer öneri de SABA alındığında düşük doz inhale KS kullanılmasıdır.
- 6-11 yaş aralığında astım Birinci Basamak tedavisinde; kontrol edici ilaçlar için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Diğer kontrol edici tedavi önerileri, günlük düşük doz inhale KS ya da SABA alındığında düşük doz inhale KS kullanılmasıdır.
- 6-11 yaş aralığında astım İkinci Basamak tedavisinde; tercih edilen günlük düşük doz inhale KS kullanımıdır, diğer yaklaşım da SABA alındığında düşük doz inhale KS kullanılmasıdır.

Referanslar

1. GINA 2020 report <https://ginasthma.org/reports/>



Şekil 1. GINA 2020 12 yaş üzeri adolesanlar ve erişkinlerde astım semptom kontrolünde tedavi önerileri



Şekil 2. GINA 2020 6-11 yaş arası çocuklarda astım semptom kontrolünde tedavi önerileri

Asthma treatment in step 3: the cases for adding LABA or doubling ICS

Stephen Turner

Konuşmanın amacı çocuklar ve adolesanlarda hangi astım rehberinin en uygun olduğunu, rehberlerin farklı yönlerini ve bunların kanıtlarını tartışmaktır.

Sekiz yaşında atopisi olan bir kız hasta, düşük doz inhale kortikosteroid tedavisi altında ailenin tanımladığı kontrol edilemeyen astım tanısı ile başvurdu, öyküde tetikleyici bir neden olmadığı, uygun inhaler teknik kullandığı ve FEV1 %93, FeNo: 30 ppb olduğu görüldü. Bu olgunun yönetiminde çocuklarda GINA, NICE, BTS, İsveç rehberi olmak üzere dört farklı rehber bulunmaktadır. Bu rehberlere göre hasta yaklaşımında farklılıklar olabilmektedir. GINA 2020, bu olguya düşük doz inhale KS ve Uzun etkili beta agonist (LABA) kombinasyonu veya inhale KS doz artırılması ya da düşük doz inhale KS'e Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) eklemeyi; NICE 2017 düşük doz inhale KS'e LTRA eklemeyi, sonrasında LABA eklemeyi; BTS 2019 düşük doz inhale KS'e LABA veya LTRA eklemeyi; İsveç rehberi, inhale KS dozunu artırmayı önermektedir. GINA en çok yenilenen rehber olmasına rağmen, bu rehberlerin hiçbiri en uygun yaklaşımı sunamamaktadır.

Astım üçüncü basamak tedavi yaklaşımında LABA eklemeye karşılık inhale KS dozunu artırmanın pulmoner alevlenme sıklığına etkisi benzer bulunmuş, ancak astım kontrolünde LABA eklemek daha etkili bulunmuştur. Yine LABA'ya karşılık LTRA eklemenin pulmoner alevlenme sıklığına benzer etkisi olduğu görülmüştür. Yine LABA eklemenin astım kontrolüne etkisi daha fazla bulunmuştur. Buna ek olarak atopisi olan ve atopisi olmayan hastalarda da tedavi yanıtı değişebilir.

Tedavi yanıtı başarısız olgularda inhalasyon tekniği kontrol edildikten sonra hastaların astım kontrol skorunda artış olduğu ve FENO düzeyinde düşme olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle de tedavi değişikliği yapmadan önce hastanın tedavi uyumu kontrol edilmelidir.

Tedavi yanıtını değerlendirirken hastanın iyi dinlenmesi, mutlaka hastaların soru sormalarına olanak tanınması önemlidir. İnhaler tekniğin doğru uygulandığından emin olunmalıdır. Bunlarda bir problem saptanmadıysa son olarak da LABA eklenmesi, LTRA eklenmesi veya inhale KS tedavi dozunun artırılması düşünülmelidir.

Çıkarımlar:

- Çocuklarda astım yönetiminde farklı rehberler bulunmakta ve bu rehberlere göre hasta yaklaşımında farklılıklar olabilmektedir.
- GINA en çok yenilenen rehber olmasına rağmen, bu rehberlerin hiçbiri en uygun yaklaşımı sunamamaktadır.
- Astım hastaları arasında da tedavi yanıtları değişkenlik gösterebilmektedir.

- Astım tedavi yanıtını değerlendirirken hastanın iyi dinlenmesi, inhaler tekniğin doğru uygulandığından emin olunması gereklidir.
- Astım üçüncü basamak yaklaşımında tedaviye LABA eklenmesi, LTRA eklenmesi veya inhale KS tedavi dozunun artırılması düşünülmelidir.

Referanslar

1. GINA 2020 report <https://ginasthma.org/reports/>

Comorbidities in asthma: the role of obesity in children with asthma

Erick Forno

Obezite, astım riskinde artış ile ilişkilidir; ek olarak astımı olan çocuklarda semptomlarında artış, kötü astım kontrolü, astım ciddiyetinde artış, astım alevlenmelerinin tedavisinde zorluklar, tedavi yanıtında yetersizlik ve azalmış hayat kalitesi ile ilişkilidir.

Genetik yatkınlık ve erken dönemde risk faktörleri, mikrobiyomdaki değişiklikler hem astım hem de obezite için risk faktörüdür. Buna ek olarak diyet ve alınan besinler de astım gelişiminde ve obezitede etkilidir. Obezitenin etkisi ile gelişen metabolik disfonksiyona bağlı hava yolunda inflamasyon ve sistemik inflamasyon sonucu solunum fonksiyonları etkilenmekte ve astım gelişimine zemin hazırlamaktadır.

GINA 2020 rehberinde obezlerde, obez olmayanlara göre astımın daha yaygın görüldüğü bilinmektedir. Bu rehberde obeziteye bağlı solunum semptomlarının astımı taklit edebileceği bu nedenle de tanının doğrulanması için objektif olarak hava akımlarının ölçülmesi ve bronkodilatör yanıtının değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle hastanın ana semptomu egzersizle dispne ise bunun obeziteye bağlı da görülebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle de obezitesi olan hastalarda objektif olarak hava yolu obstrüksiyonunun ve reversibilitenin gösterilmesi önemlidir.

Obeziteye ek olarak astımda sık görülen diğer komorbid durumlar; rinit, rinosinüzit, reflü, obstrüktif uyku apnesi, depresyon, anksiyete olarak sıralanabilir. Bu komorbid durumlar astım semptomlarına neden olabilir ve hayat kalitesini düşürebilir. Obezitesi olanlarda hafif astım semptomları olsa bile astım alevlenme riski daha fazla artmaktadır. Ek olarak obezite, astım tedavisine azalmış yanıt ile ilişkilidir.

GINA 2020 rehberine göre obezitesi olan hastalarda kilo verme, özellikle %5-10 oranında vücut ağırlığında azalma olması astım tedavi yanıtında iyileşme ile ilişkili bulunmuştur.

Önemli olan durumlardan biri de bu hastalarda astımı obeziteye bağlı kondisyon eksikliği gibi durumlardan ayırt etmektir. Obezitede astım yönetiminde inhale KS tedavisi ana tedavi yaklaşımı olmaya devam etmektedir.

On randomize kontrollü çalışmanın alındığı bir metaanalizde, diyet ve egzersiz ile BMI'de azalma, inflamasyon belirteçlerinde azalma, astım kontrolünde iyileşme, astım ilişkili yaşam kalitesinde artış olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak bazı çalışmalarda solunum fonksiyon testlerinde bazal değerlere göre artış olduğu görülmüştür. Erişkinlerde yapılan değerlendirmede bariatrik cerrahinin astım kontrolünü iyileştirdiği, yaşam kalitesini düzelttiği, solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak çocuklarda kilo vermenin etkili olduğu görülmüştür. Erişkinlerde bariatrik cerrahi sonrası metabolik disregülasyonun düzeldiği görülmüştür. Ek olarak kilo verme sonrası da metabolik sendromda düzelme olduğu bildirilmiştir.

Son astım rehberlerine göre astımla birlikte görülebilecek obstruktif uyku apnesi, gastroözofageal reflü hastalığı, obezite gibi komorbid durumların incelenmesi ve tedavisi önerilmektedir. Bu komorbid durumların tedavisi astım kontrolünü kolaylaştıracaktır. Ancak obeziteye özel bir astım tedavisi bulunmamaktadır. Özellikle kontrolsüz astımın obeziteye neden olabileceği ve obeziteyi kötüleştireceği bilinmektedir. Bu nedenle de astım kontrolünü sağlamak obezitenin önlenmesi açısından da önemlidir. Şu ana kadarki yaklaşımlar özetlenecek olursa; astım rehberlerinin takip edilmesi, obezitenin tedavi edilmesi, sağlıklı beslenme ve egzersizin desteklenmesi astım kontrolünde önemlidir.

Çıkarımlar:

- Obezite astım riskini artırmaktadır, ancak obeziteye bağlı solunum semptomlarının astımı taklit edebileceği bu nedenle de tanının doğrulanması için objektif olarak hava akımlarının ölçülmesi ve bronkodilatör yanıtının değerlendirilmesi önemlidir.
- Obeziteye ek olarak astımda sık görülen komorbid durumlar; rinit, rinosinüzit, reflü, obstruktif uyku apnesi, depresyon, anksiyete olarak sıralanabilir.
- Astımla birlikte görülebilecek obstruktif uyku apnesi, gastroözofageal reflü hastalığı, obezite gibi komorbid durumların incelenmesi ve bu durumların tedavisi önerilmektedir. Bu komorbid durumların tedavisi astım kontrolünü kolaylaştıracaktır.
- Özellikle kontrolsüz astımın obeziteye neden olabileceği ve obeziteyi kötüleştireceği bilindiğinden astım kontrolünü sağlamak obezitenin önlenmesi açısından da önemlidir.

- Obezitede astım yönetiminde inhale KS tedavisi ana tedavi yaklaşımı olmaya devam etmektedir, ancak sağlıklı beslenme, egzersiz ve kilo verme de astım kontrolünde önemli role sahiptir.

Referanslar

1. GINA 2020 report <https://ginasthma.org/reports/>
2. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2018 Apr;141(4):1169-1179.

From guidelines to personalized treatment of children with asthma

James Y. Paton

GINA 2020 astım rehberi, sadece bir rehber değildir, daha çok kanıta dayalı önerilerin olduğu kişiselleştirilmiş yaklaşımları içermektedir. Astımı olan hastaya yaklaşımda ilk soru hastanın gerçekten doğru tanılı astım olduğuna karar vermektir. Özellikle küçük çocuklarda solunum fonksiyon testleri yapılamadığından buna karar vermek zor olabilir. İkinci sırada ise tedavinin hedeflerinin ne olduğuna karar vermek gelmektedir. Tedavide birinci amaç astım kontrolünü sağlamaktır. Astım kontrolü ise yaşam kalitesinin artırılması, hastanın fonksiyonel durumunun iyileşmesi, solunum fonksiyonlarının normale gelmesi ve semptomların kontrolünü içermektedir. Astım kontrolü ne kadar iyi olursa, astım atağına bağlı ölüm önlenebilecek, atak sıklığı azaltılabilecek, acil başvuruları azalacak, tedaviye bağlı yan etkiler en aza indirilebilecektir. İngiltere verilerine göre 5 yaş altı çocuklarda astım atak riskinin daha fazla olduğu görülmüştür. Yine farklı bir çalışmada küçük yaşta astım atak riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Çocuklarda tedavide ana amaç atakları azaltmaktır. Özellikle çocuklarda viral enfeksiyonlarla (%60-80 *Rinovirüs*) tetiklenen wheezing atakları astım riskini artırmaktadır. *Rhinovirüs* ile tetiklenen wheezing atakları ve alerjik sensitizasyon birbirinden bağımsız olarak 6-13 yaşta astım gelişimine neden olmaktadır. Virüs maruziyeti (özellikle *rhinovirüs*) ve aeroallerjenlere duyarlılık ve yüksek oranda maruziyet ağır astım atağı riskini artırmaktadır. Erken yaşta astım gelişen çocuklarda immün astım fenotipi görülmekte olup bu durum hastaların *Rhinovirüs* enfeksiyonlarına yatkınlığını artırmaktadır. Düzenli inhale KS kullanımı tüm yaşlarda atakları azaltmada en etkili tedavidir.

Hastanın astım tedavi planı ve eğitimi, özellikle inhaler tekniğin öğretilmesi, koruyucu tedaviye uyum ve kişisel astım atak planının olması, atak sıklığını azaltmaktadır. Eozinofilik inflamasyonun da astım ataklarını tetiklediği bilinmektedir. INFANT çalışması 12-59 ay

arasında astımı olan çocuklarda tip 2 inflamasyon bulguları belirgin olduğunda özellikle eozinofili ve sensitizasyon durumunda; inhale KS tedavisinin atak sıklığını azalttığını ve semptomları kontrol altına aldığını göstermiştir. Tip 2 inflamasyon bulguları ön planda değilse tedavi seçeneği değişkendir.

Çevresel faktörler de astım ataklarının gelişmesinde etkilidir. Özellikle çevresel sigara dumanı, hastaların hastaneye başvuru sıklığını artırmaktadır. Hava kirliliği de astım ataklarında akılda bulundurulması gereken önemli bir nedendir.

Sonuç olarak; kişisel tedavi yaklaşımında, hastanın gerçekten astım tanısının doğruluğunu değerlendirmek birinci basamaktır. Tedavide ise ana amaç, astım ataklarını önlemektir. Özellikle *Rhinovirüs* enfeksiyonu ile tetiklenen tekrarlayan wheezing atakları, aeroallerjen duyarlılığı ve eozinofili durumunda düzenli inhale KS tedavisi atakları önlemede en etkili yöntemdir. Astım eğitimi ve tedavi planlamasının yapılması hastanın tedavi uyumunu artıracak ve atak sıklığını, ciddiyetini azaltacaktır. Çevresel faktörler atak gelişiminde önemlidir ve göz önünde bulundurulmalıdır.

Çıkarımlar:

- Astımı olan hastaya yaklaşımda ilk soru hastanın gerçekten astım olduğunu sorgulamaktır.
- Astıma yaklaşımda ikinci sırada önemli olan ise tedavinin hedeflerinin ne olduğuna karar vermektir, bu nedenle tedavide sıklıkla kişiselleştirilmiş yaklaşımlar önerilmektedir.
- Astım tedavisinde birinci amaç astım kontrolünü sağlamak, atakları önlemektir.
- *Rhinovirüs* enfeksiyonu ile tetiklenen tekrarlayan wheezing ataklarında, aeroallerjen duyarlılığı ve eozinofilisi olduğunda düzenli inhale KS tedavisi atakları önlemede en etkili yöntemdir.
- Astım eğitimi ve tedavi planlamasının yapılması, hastanın tedavi uyumunu artıracak ve atak sıklığını, ciddiyetini azaltacaktır.
- Astım ataklarında çevresel tütün dumanı maruziyeti ve hava kirliliğinin de atakları tetikleyebileceği akılda tutulmalıdır.

Referanslar

1. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al; NIH/NHLBI AsthmaNet. Individualized therapy for persistent asthma in young children. J Allergy Clin Immunol. 2016 Dec;138(6):1608-1618.e12.
2. GINA 2020 report <https://ginasthma.org/reports/>

Oturum Adı: Symposium: Lung cancer screening: are we back to the individualised decision-making process?

Oturum Numarası: 289

Özetleyen: Uzm. Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜ

Kurum: Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: drozgeaydinguclu@gmail.com

Özet:

The new perspectives in chest imaging: back to the future?

Hans-Ulrich Kauczor

On beş Avrupa ülkesinden 26 yazarın akciğer kanseri taramasında güncel yaklaşım ve önemli noktaları değerlendirmiş olduğu “ESR/ERS Statement paper on lung cancer screening (2nd joint position paper 2020)” başlıklı yazıda en son gelişmeler algoritmalar doğrultusunda özetlenmiştir. Yeterli tanısal kalite, nodüllerin volümetrik değerlendirilmesi ve olabildiğince az miktarda radyasyon dozu ile bilgisayarlı tomografi protokolleri ile nodul değerlendirilmesi önerilmektedir.

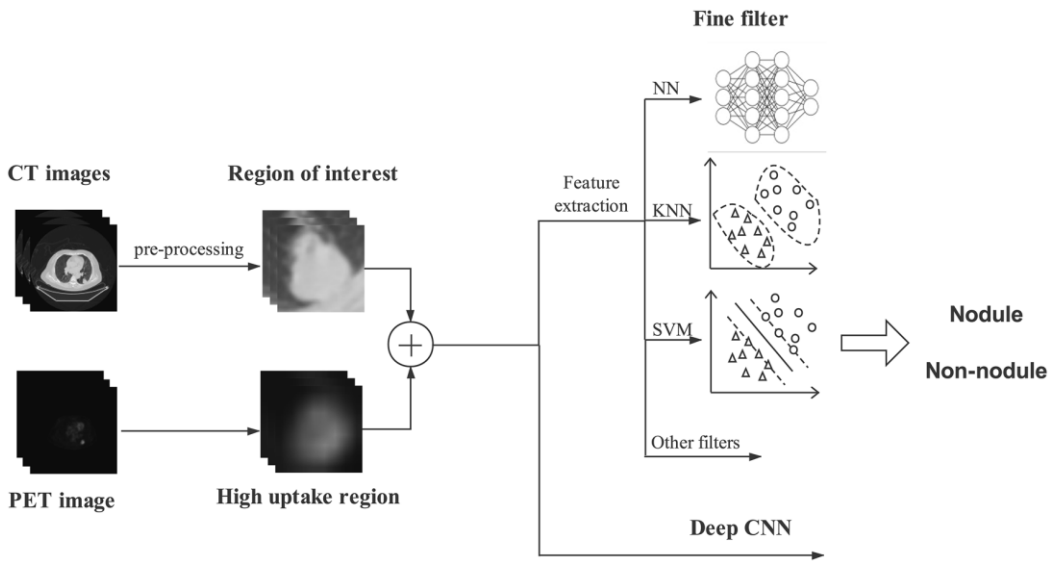
Bilgisayar destekli tanısal değerlendirmede nodul tespiti ve malignite tanımlamasında yapay zekâ kullanılmaktadır. Olabildiğince az miktarda radyasyon ile nodul değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. Standart bir toraks BT görüntülemesinde efektif doz 5 mSv iken düşük doz görüntülemelerde efektif doz 2 mSv, ultra-düşük doz görüntülemelerde ise 0,135 mSv kadar düşük efektif doz uygulanabilmektedir.

Ultra-düşük doz BT görüntülemesinde solid nodul iyi bir şekilde değerlendirilebilirken buzlu cam dansitesinde olan nodüller yeterli bir şekilde ayırt edilemeyebilirler. Düşük doz ile ultra-düşük doz (submillisievert) BT görüntülemelerinin nodul boyutuna göre tespit edebilme durumları değerlendirildiğinde, ultra-düşük doz görüntülemenin <5mm nodüllerde sensitivitesi %89,5 (85,7-92,6), 5-7mm nodüllerde %97,1 ve >7mm nodüllerde %100'dür (Şekil 1). Tüm akciğer nodüllerinin % 91'i ultra-düşük doz BT ile tespit edilebileceği, subolid nodul tespiti için duyarlılık, ultra düşük doz BT'de daha düşük (%77,5) olabileceği bildirilmiştir (1).

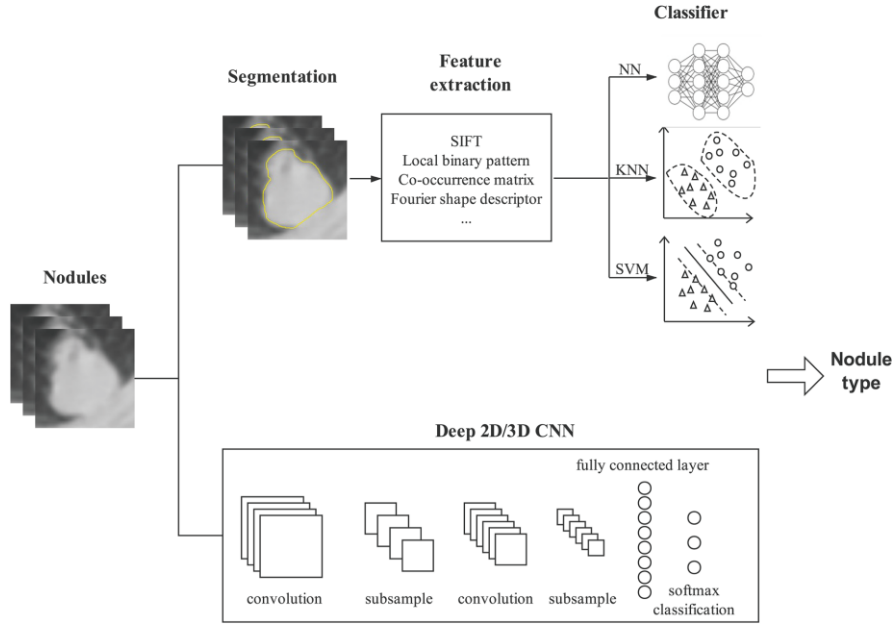
	<5 mm	5 - 7 mm	>7 mm
Number of nodules	334	70	21
Nodule type			
solid, <i>n</i>	179 (54%)	56 (80%)	19 (90%)
calcified, <i>n</i>	97 (29%)	3 (4%)	0 (0%)
subsolid, <i>n</i>	58 (17%)	11 (16%)	2 (10%)
True positive, <i>n</i>	299	68	21
False positive, <i>n</i>	25	2	0
Sensitivity (95% CI)	89.5% (85.7 - 92.6%)	97.1% (90.0 - 99.6%)	100% (83.9 - 100%)

Şekil 1. Farklı nodül tipleri ve boyutlarında standart doz BT ile ultra-düşük doz BT'nin nodül başına diyagnostik performansı

Yinelemeli rekonstrüksiyon algoritmaları milisievert (iterative model reconstruction-IMR) ile birlikte toraks BT kullanılarak akciğer kanseri taramasında görüntü kalitesi ve nodül saptanabilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada LDCT taramaları, NLST çalışmasında gerçekleştirilen tarama BT'sinden %40 daha fazla doz azaltımı içermekte (1,2 mSv vs 2 mSv) ayrıca hem IMR hem de iDose⁴ uygulaması ile, düşük doz göğüs taramalarında %40 doz azaltılması ile tanısal görüntü kalitesini mümkün kılınmakta; IMR ile sub-mSv görüntüleme (%66 doz azaltılması ile) göğüs taramalarında görüntü parazitinin önemli ölçüde azaltılması ve görüntü kalitesinin iyileştirilmesi sağlanmaktadır (2). Umut verici bir tanısal yaklaşım olarak, bilgisayar destekli tanı araçları pulmoner nodül tespiti ve iyi huylu-kötü huylu sınıflandırma değerlendirmelerini toraks BT görüntülerini otomatik olarak analiz ederek yapabilmektedir (Şekil 2 ve 3) (3).



Şekil 2. Bilgisayar asistanının pulmoner nodül tespitinin tanımlayıcı yapısı



Şekil 3. Bilgisayar asistanının pulmoner nodül klasifikasyonun tanımlayıcı yapısı

Çıkarımlar:

- Bilgisayar destekli tanısal değerlendirmede nodul tespiti ve malignite tanımlamasında yapay zekâ kullanılması ile olabildiğince az miktarda radyasyon ile nodul değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir.
- Ultra-düşük doz BT görüntülemesinde solid nodul iyi bir şekilde değerlendirilebilirken buzlu cam dansitesinde olan nodüller yeterli bir şekilde ayırt edilemeyebilirler.

The influence of nodule evaluation on management recommendations

Georgia Hardavella

Pulmoner nodul rehberlerinin karşılaştırmalı multidisipliner önerilerin olduğu, rehberlerin nodul değerlendirmesi ve yönetimindeki etkisinin değerlendirildiği ve pratik uygulamadaki çeşitliliklerin vurgulandığı konuşmada American College of Chest Physicians (ACCP), British Thoracic Society (BTS), Fleischner Society 2017, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), International Early Lung Cancer Action Program (IELCAP) ve Lung-RADS rehberlerinden faydalanılmıştır.

Tarama programlarında akciğer kanseri için yüksek riskli bireylerin sürekli takipleri yapılmakta iken rastlantısal akciğer nodüllerinde farklı klinik yönetimlere ihtiyaç duyulan, çeşitlilik arz eden popülasyon temsil edilmektedir.

ACCP, BTS ve Fleishner Society 2017 rehberlerine göre insidental nodüller, IELCAP ve Lung-RADS'a göre riskli bireylerde tarama amaçlı nodul izlemi ele alınmaktadır. NCCN hem insidental hem de tarama amaçlı nodul takibini değerlendirmektedir. Rehberlerin hepsinde daha önceden akciğer kanseri öyküsü olmayan bireylerde saptanan nodüllerin takibi ile ilgili görüşler bildirilmektedir.

Akciğer nodülü özelliklerinden morfoloji ve nodülün boyutu malignitenin prediktörü olarak önem teşkil etmektedir.

Tablo 1. Akciğer Nodülünde Maligniteyi Predikte eden Faktörler (4,5)

Radyolojik Özellikler	Klinik Özellikler
Spiküle kenar	Yaş
Plevral çekinti	Cinsiyet
Kalsifikasyonun eksantrik oluşu ya da olmaması	Akciğer kanseri aile öyküsü
Büyükçlük	Üst lob lokalizasyonu
Notch sign	Nodul sayısı
Komplex özellikler (bubble like lucencies)	Sigara
Amfizem eşlik etmesi	
Büyüme hızı	

Pulmoner nodüllü hastalarda malignite olasılığını tahmin etmeye yönelik modellerin değerlendirildiği bir derlemede akciğer kanseri açısından düşük-orta riskli popülasyonu ele alan Mayo modeli en genellenebilir bir model olarak değerlendirilmiştir. Bu modelde büyüme oranı, PET sonuçları ve son 5 yıllık kanser öyküleri bulunmamaktadır. Brock modeli akciğer kanseri tarama popülasyonu için geliştirilmiş olup yüksek akciğer kanseri prevalansına sahip popülasyonlarda bile yüksek doğruluk oranına sahiptir (6).

Düşük doz BT ile saptanan pulmoner nodüllerde malignitenin belirlenmesine yönelik tahmin modellerinin değerlendirildiği bir çalışmada 5 model tarama çalışması ile 3 model klinik araştırma karşılaştırılmıştır. Tarama amaçlı olarak geliştirilmiş modellerin prevalans değerlendirmelerinde mükemmel ayırt etme ve kalibrasyon özelliklerinin olduğu, klinik amaçlı kullanılanların nodul yönetiminde tarama amaçlı olarak kullanılan modeller kadar iyi olmadığı tespit edildi (7).

Malignite olasılığının değerlendirilmesinde %0 olasılık (düşük risk) varlığında izlem ya da takipten çıkarma, %10-60 olasılık intermediate risk olarak değerlendirilip ileri inceleme

(PET BT/bx) ve %70-100 olasılık varlığında ise yüksek riskli değerlendirilip invaziv cerrahi girişimler gerekmektedir.

Tablo 2. Uluslararası rehberler doğrultusunda solid nodül takibi

	Nodül boyutu	Düşük riskli	Yüksek riskli
ACCP (2013)	≤ 4 mm	Takibe gerek yok	12. ayda kontrol Değişiklik yok ise takibe gerek yok (Grade 2C)
BTS (2015)	< 5 mm ya da < 80 mm ³	Takibe gerek yok	
Fleischner (2017)	<6 mm ya da < 100 mm ³	Takibe gerek yok	BT takibi opsiyonel
NCCN (2020)	< 6 mm	Takibe gerek yok	12 ay içerisinde opsiyonel BT takibi

Tablo 3. Uluslararası rehberler doğrultusunda subsolid nodül takibi

	Nodül boyutu	Öneriler
ACCP (2013)	≤ 5 mm Saf buzlu cam	Takibe gerek yok
	5-6 mm*	Düşük riskli ise 12. ay BT Yüksek riskli ise 6-12 ay sonra BT 18- 24 ay sonra BT kontrol
BTS (2015)	< 5 mm ya da	Takibe gerek yok
	5-6 mm*	12 ay içerisinde BT Stabil volümde: takipten çıkart Stabil boyutta: 24 ay taramadan çık
Fleischner (2017)	<6 mm ya da < 100 mm ³	Takibe gerek yok <6 mm şüpheli nodüller: 2 ve 4. yıllarda kontrol Solid komponent meydana gelir ya da boyutunda artış olursa rezeksiyon
	6-8 mm ya da 100-250 mm ³ *	6-12 ay sonrasında 18-24. ay kontrol BT
NCCN (2020)	< 6 mm	Takibe gerek yok
	6-8 mm*	6-12 ay sonrasında 18-24. ay kontrol BT

*Cut-off üzerindeki nodüllerde tüm rehberlerin benzer önerisi 12. ayda kontrol

Tablo 4. Uluslararası rehberler doğrultusunda solid soliter nodül takibi*

	Nodül boyutu	Öneriler
ACCP (2013)	7-8 mm	Düşük risk: 12. ay BT sonrasında 18-24. ay kontrol BT
	8 mm	Düşük/yüksek risk: 3. ay BT/PET BT/cerrahi dışı bx/cerrahi eksizyon
BTS (2015)	6-7 mm	3. ay BT sonrasında 12. ay ve 24. aylarda kontrol BT
	≥8 mm ya da ≥300 mm ³	3. ay BT/PET BT Görüntüleme eşliğinde bx ya da klinik riske göre cerrahi eksizyon
Fleischner (2017)	>8 mm ya da >250 mm ³	3. ay BT/PET BT/cerrahi dışı bx/cerrahi eksizyon
NCCN (2020)	>8 mm	3. ay BT/PET BT/cerrahi dışı bx/cerrahi eksizyon

***Rehberlerin benzer önerisi:** Düşük riskli olgularda 1. Takip 3. ayda, yüksek riskli olgularda PET BT/ cerrahi dışı bx/cerrahi eksizyon seçenekleri düşünülmelidir.

Tablo 5. Uluslararası rehberler doğrultusunda subsolid soliter nodül takibi*

	Nodül boyutu	Öneriler
ACCP (2013)	>5 mm Saf buzlu cam	Minimum 3 yıllık izlem
	>10 mm	Erken takip: 3. ay Gerekirse biyopsi
	≤ 8 mm Kısmi solid	3, 12, 24. aylarda takip 1-3 yıl sonra ek BT takibi
	>8 mm Kısmi solid	3. ay BT PET BT/cerrahi dışı bx/ nodul persiste ederse cerrahi eksizyon
	≥ 15 mm Kısmi solid	PET BT/cerrahi dışı bx/cerrahi eksizyon
BTS (2015)	≥ 5 mm	3. ay BT sonrasında 1, 2, 4. yıllarda kontrol BT ya da risk değerlendirmesine göre cerrahi dışı bx/cerrahi eksizyon
Fleischner (2017)	>6 mm ya da >250 mm ³ Buzlu cam	6-12. ay BT 2 yılda bir kontrol BT (5 yıllık izlem)
	>6 mm Kısmi solid	3-6 ay BT Stabilse ve solid komponent <6 mm ise 5 yıl boyunca yıllık BT takibi Solid komponent büyüyorsa ve ≥6 mm ise PET BT/cerrahi dışı bx/cerrahi eksizyon
NCCN (2020)	≥ 6 mm	3-6 ay BT Solid komponent stabilse yıllık BT ile 5 yıllık takip Solid komponent ≥ 6 mm PET BT/cerrahi dışı bx/cerrahi eksizyon

***Rehberlerin benzer önerisi:** 3-6 ay erken takip. Büyüyen solid komponent varlığında tanısal işlem gerekmektedir. Subsolid lezyonlarda genişletilmiş uzun süreli takip önerilmektedir.

“Pretest probability of malignancy (pCA)-malign olma olasılığı” düşük olan nodullere seri takip, intermediate olanlara PET BT/bx, yüksek olanlara cerrahi eksizyon önerilmektedir. Pulmoner nodüllerin göğüs hastalıkları uzmanları tarafınca yönetimleri değerlendirilmiş, rehberlerin aksine %44 düşük riskli olguya benign bir nodul için birden fazla cerrahi prosedür uygulandığı tespit edilmiş. Bu duruma neden olabilecek olası sebeplerin göğüs hastalıkları hekimlerince malign olma olasılığı-risk değerlendirmesi yapılmaması ve nodul değerlendirmesi ile ilgili rehberlerin takip edilmemesi olabileceği düşünülmüştür.

Klinisyenlerin nodul prediktör hesaplayıcılarından daha iyi pCA değerlendirmesi yaptığı ancak düşük riskli olguların %52’sinin daha agresif yöntemlerle değerlendirildiği ve benign olguların %12 sinin biyopsiye yönlendirildiği saptanmıştır. Yüksek riskli olguların %75’inin konservatif yöntemlerle takip edildiği, bu olguların %92’sinin benign olgular olduğu belirlenmiştir (8).

Tüm radyolojistler tarafınca %58 solid veya subsolid nodul doğru olarak sınıflandırılmıştır. Deneyimli toraks radyolojistleri göreceli olarak solid ve subsolid nodülleri daha iyi ayırt etmektedir (9). Radyolojistlerin ilk değerlendirmede en iyi solid nodülleri, sonra buzlu cam dansitesinde nodülleri en kötü ise kısmi solid nodülleri değerlendirdiği belirlenmiştir (10).

Çıkarımlar:

- Nodüller ve takibi önemli bir konu başlığı ve problem olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Rehberlerdeki takipsizlik ve takip süresi için farklılıklar ve benzerlikler bulunmaktadır.
- Rehberlerin kanıta dayalı yaklaşımı olmakla birlikte yönetim ile ilgili önerilere etkisi bulunmamaktadır.
- Nodul karakterizasyonu ve sonrasında yönetim ile ilgili öneriler arasında farklılıklar mevcuttur ve uygulamada önemli değişiklikler beklenmektedir.
- Vakalar kayıt altında tutulmalı, yakında bir revizyon olması beklenmektedir.

Sublobar resections vs lobectomy for early stage lung cancer: where do we stand?

René Horsleben Petersen

Erken evre akciğer kanserinde sublobar rezeksiyonu seçme nedenleri olarak;

Sublobar rezeksiyon ile:

- Akciğer koruyucu cerrahi

- Hastalarda senkron akciğer kanseri olabileceği için rezeksiyon miktarının azaltılmak istenmesi
- Toraks BT'de küçük nodul ve tümörler tespit edilebilmekte
- Daha az komplikasyon ve daha iyi yaşam kalitesi görülebilmekte

NCCN 2018'e göre, anatomik pulmoner rezeksiyon, NSCLC olgularının çoğunda tercih edilmektedir. Sublobar rezeksiyon (segmentektomi ve wedge rezeksiyon): Parankimal sınır 2 cm ve üzeri olması ya da nodul boyutundan daha fazla cerrahi sınır ile işlemin uygulanması önerilmektedir.

Cerrahi riski arttıracı teknik olarak uygun olmayan bir durum söz konusu olmadıkça N1 ve N2 lenf nodu örneklemeleri yapılmalıdır.

Pure adenokarsinoma in situ histolojisi olan, BT'de %50'den fazla püre GGO varlığı, radyolojik izlemede doubling time ≥ 400 gün olan periferik ≤ 2 cm nodüllere, pulmoner rezervi kötü ya da majör komorbid hastalık durumu nedeniyle lobektomi yapılması kontrendike olan olgulara segmentektomi ya da wedge rezeksiyon uygulanabilir.

Akciğer grafisi ile düşük doz toraks BT ile tarama yapılan olgular karşılaştırıldığında düşük doz BT ile taranan olgularda akciğer kanserine bağlı mortalitede %20 azalma gözlenmiştir (11).

Lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyonun preop-postop FEV1 düzeylerine olan etkisi değerlendirildiğinde wedge rezeksiyon ile en az FEV1 kaybı olduğu gözlenmiştir. Fiziksel ve fonksiyonel kapasitesi iyi olan klinik T1aN0 NSCLC vakalarında perioperatif mortalite ve morbiditenin lobar ve sublobar rezeksiyon uygulanan olgularda farklı olmadığı saptanmıştır (12). Segmentektomi ve lobektomi arasında segmentektomide postoperatif hava kaçağının daha fazla olması dışında intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından farklılık tespit edilmemiştir. Segmentektominin standart tedavi olacağı, sağ kalımda lobektomi ile karşılaştırıldığında noninferior olduğu doğrulanmıştır.

Segmentektomi ile wedge rezeksiyonu karşılaştıran 19 non-RCT çalışmayı değerlendiren bir metaanalizde segmentektomide wedge rezeksiyona göre anlamlı derecede sağ kalım daha iyi olarak saptanmıştır. Genel sağ kalım, kanser spesifik sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım wedge rezeksiyona göre segmentektomi sonrası anlamlı olarak daha iyi olarak sonuçlanmıştır.

Cerrahi sınır mesafesinde artışın bağımsız olarak daha düşük nüks riski ve ≤ 2 cm KHDAK tümörleri için wedge rezeksiyon uygulanan olgularda genel sağ kalım daha uzun olarak saptanmıştır. Bu durum, minimum uygun cerrahi sınır mesafesi ile wedge rezeksiyonun lobektomiye benzer sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir. Artmış cerrahi sınır mesafesi, bağımsız olarak daha düşük tekrarlama riski ve daha uzun sağ kalım ile ilişkilidir. 9 mm'den daha uzun cerrahi sınır mesafesi en uzun rekürrensiz sağ kalım ile ilişkili iken, 11 mm'den daha uzun cerrahi sınır mesafesi en uzun genel sağ kalım ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Hava boşluklarından yayılan tümör (tumor spread through air spaces), önemli bir invazyon nedenidir ve evre 1 akciğer adenokanserinde sınırlı rezeksiyon sonrası nükslerin sıklığı ve yerini belirler. Sınırlı rezeksiyon uygulanan olgularda bu durum uzak ve lokorejyonel nüks için önemli bir prognostik faktördür. Lobektomi grubunda hava boşluklarından yayılan tümöre bağlı rekürrens oranına etki bulunmaz iken, sublobar rezeksiyon grubunda daha fazla rekürrens oranı bildirilmiştir.

Sublobar rezeksiyon ile daha az sayıda lenf nodu çıkartıldığı ve daha düşük sağ kalım ile ilişkili olduğu, daha kapsamlı lenfadenektomi, sublobar rezeksiyon ve lobektomi geçiren hastalar arasında eşdeğer sağ kalım ile ilişkilendirilebilmektedir.

Çıkarımlar:

- Lobektomi evre 1 KHDAK'de halen GOLD standart tedavi yöntemidir.
- Uygun histolojik tip (yavaş büyüyen GGO nodüller, karsinoid tm), yaşlı < 2 cm akciğer ca olguları, komorbid hastalık varlığı, lezyonun bir segmentin sınırları içerisinde periferik lokalizasyonda olması, rezeksiyon sınırı $> tm$ boyutu ya da 2 cm'den fazla olması durumunda segmentektomi yapılması önerilebilir.
- Hiler lenf nodlarına ulaşım ve lokal rekürrens ile sağ kalım için önemli olan daha geniş cerrahi sınır avantajları nedeniyle segmentektomi wedge rezeksiyona tercih edilir.

The role of robotic surgical management in early stage lung cancer

Gulia Veronesi

2006 yılından beri robotik cerrahi uygulamaları yapılmaktadır. VATS ile torakotomik yaklaşımla yapılan lobektomi girişimlerinin değerlendirildiği bir derlemede VATS uygulanan hastalarda morbiditenin daha az olduğu ve 4 yıllık sağ kalımın daha fazla olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda VATS ile daha az ağrı, daha az komplikasyon, kan transfüzyon ihtiyacında azalma ve postoperatif yatış süresinde kısalma tespit edilmiştir. VATS

uygulamasını ile estetik ve fonksiyonel sonuçlar ile yaşam kalitesinin daha iyi olduğu saptanmıştır.

2009 yılında açık cerrahi uygulamaları %66, VATS %33 ve robotik cerrahi %1 olarak uygulanmakta iken, 2013 yılında bu oranlar sırası ile %56, %33 ve %11 olmuştur. Robotik cerrahi tahmini maliyetinin VATS ve açık cerrahi uygulamalarına göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Robotik cerrahi ile VATS segmentektominin değerlendirildiği bir çalışmada robotik cerrahi ile daha titiz segmentektomi yapıldığı, daha az parankim hasarı, daha az hava kaçağı ve daha az hastanede kalış süresi olduğu tespit edilmiştir. Hastanede kalış süresi robotik cerrahide ortalama 2 gün iken, VATS sonrasında ortalama 4 gün olarak sonuçlanmıştır.

Robotik cerrahi ile torakoskopik akciğer rezeksiyonunun karşılaştırıldığı makaleleri değerlendiren bir metaanalizde robotik cerrahi ile drenaj süresi ve hastanede kalış süresi daha az olarak saptanmıştır. Robotik cerrahi sonrasında mortalite oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

KHDAK olgularında robotik lobektominin sonuçları özellikle N2 olgularda umut vericidir. Robotik cerrahinin açık cerrahi ve VATS ile karşılaştırıldığı bir çalışmada taburculuk ve 12. ay kontrolde robotik cerrahide açık cerrahi girişime göre yaşam kalitesinin daha iyi olduğu ve daha az göğüs ağrısının olduğu, robotik cerrahi ile VATS'a göre daha fazla LN örneklendiği bildirilmiştir.

Çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada örneklenen lenf nodu istasyon sayısı, toplam rezeke edilen lenf nodu ve rezeke edilen hiler lenf nodu sayısının robotik cerrahide VATS'a göre daha fazla miktarda olduğu saptanmıştır.

Robotik cerrahide kızılötesi görüş ve indocyanin yeşili uygulaması ile segmentel düzey tanımlaması yapılabilmektedir.

Çıkarımlar:

- VATS, Evre 1 ve seçilmiş Evre 2 hastalıkta standart tedavidir ancak anatomik segmentektomi veya lokal ileri hastalıkta cerrahi VATS için kolay uygulanabilir prosedürler değildir.
- Robotik cerrahi; VATS segmentektomi, lobektomi ve radikal LN diseksiyonu prosedürlerini kolaylaştıran teknik avantajlar sunmaktadır.

- Robotik kızıl ötesi görüş ve indocyonin yeşili uygulaması ile segmentel düzey tanımlaması yapılabilmektedir.
- Yüksek maliyetli oluşu robotik cerrahinin geniş çapta yayılması ve benimsenmesi için temel sınırlamadır.

Referanslar

1. Messerli, M., et al., Ultralow dose CT for pulmonary nodule detection with chest x-ray equivalent dose—a prospective intra-individual comparative study. *European radiology*, 2017. 27(8): p. 3290-3299.
2. Zhang, M., et al., Screening for lung cancer using sub-millisievert chest CT with iterative reconstruction algorithm: image quality and nodule detectability. *The British journal of radiology*, 2018. 91(1090): p. 20170658.
3. Liu, B., et al., Evolving the pulmonary nodules diagnosis from classical approaches to deep learning-aided decision support: three decades' development course and future prospect. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2020. 146(1): p. 153-185.
4. Snoeckx, A., et al., Evaluation of the solitary pulmonary nodule: size matters, but do not ignore the power of morphology. *Insights into imaging*, 2018. 9(1): p. 73-86.
5. McWilliams, A. Şekil 2: GINA 2020 6-11 yaş arası çocuklarda astım semptom kontrolünde tedavi önerileri, et al., Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(10): p. 910-919.
6. Choi, H.K., M. Ghobrial, a Şekil 2: GINA 2020 6-11 yaş arası çocuklarda astım semptom kontrolünde tedavi önerilerind P.J. Mazzone, Models to estimate the probability of malignancy in patients with pulmonary nodules. *Annals of the American Thoracic Society*, 2018. 15(10): p. 1117-1126.
7. Maldonado, S.G., et al., Evaluation of prediction models for identifying malignancy in pulmonary nodules detected via low-dose computed tomography. *JAMA Network Open*, 2020. 3(2): p. e1921221-e1921221.
8. Tanner, N.T., et al., Physician assessment of pretest probability of malignancy and adherence with guidelines for pulmonary nodule evaluation. *Chest*, 2017. 152(2): p. 263-270.
9. Ridge, C.A., et al., Differentiating between subsolid and solid pulmonary nodules at CT: inter-and intraobserver agreement between experienced thoracic radiologists. *Radiology*, 2016. 278(3): p. 888-896.
10. Nair, A., et al., Variable radiological lung nodule evaluation leads to divergent management recommendations. *European Respiratory Journal*, 2018. 52(6).
11. Team, N.L.S.T.R., Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(5): p. 395-409.
12. Altorki, N.K., et al., Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised, phase 3 trial (CALGB/Alliance 140503). *The Lancet Respiratory Medicine*, 2018. 6(12): p. 915-924.

Oturum Adı: Severe thoracic sarcoidosis: where do we stand?

Oturum Numarası: 301

Özetleyen: Dr. Öğr. Üy. Selen KARAOĞLANOĞLU

Kurum: Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: drselenu@gmail.com

Özet:

Pathogenesis of pulmonary fibrosis in sarcoidosis

Sarkoidoz hastalarında mortalitedeki en büyük belirteç pulmoner fibrozis, bu da hastaların %10-20' sinde gelişmekte. Hastalık gelişimi multifaktöriyel: etnik köken, çevresel faktörler, immunolojik mekanizmalar (kemokinler/ sitokinler: örn: TNF- α , IL-8, MIP-1 α , IL-10, TGF- β , Treg hücreler supresif fonksiyonun kalitesini belirler), genetik faktörler (HLA alelleri, CCR2/5 varyantları, TGF- β gen varyantları), farmakolojik faktörler (anti-inflamatuar tedaviye yanıtta etkili) (1,2). Prasse ve arkadaşlarının çalışmasında fibrotik sarkoidozlu hastaların alveoler makrofajlarından IPF/UIP de olduğu gibi anormal CCL 18 (PARC, MIP-4, DC-CK-1 olarak da bilinir) gen ekspresyonu tespit edilmiş (3). CCL 18 fibroblastları aktive ederek kollagen yapımını artırmaktadır. Pulmoner fibrozis oluşmasındaki bir diğer önemli molekül TGF- β 3. Kronik inflamasyona bağlı akciğer hasarında önemli bir rol oynamaktadır (4). Sarkoidozda HRCT'de bronşial distorsiyon, lineer patern ve bal peteği görünümü gibi farklı fibrotik paternler görülebilir (Şekil 1) (5). Snetselaar ve arkadaşlarının çalışmasında telomer eksiliğinin sarkoidozunda aralarında olduğu kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Hoffmann-Vold ve arkadaşlarının çalışmasında progresif fibrosizle giden interstisyel akciğer hastalarının akciğerlerinde nintedanib-spesifik hedefli protein konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (7). Gelecek çalışmalar genetik ve moleküler belirteçlere ağırlık vermelidir.

Genetic and non-genetic risk factors for severe pulmonary sarcoidosis

Kronik ileri evre akciğer sarkoidozu fibrokistik hastalık, miçetoma, traksiyon bronşektazileri ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Eritema nodozum, poliartrit, ateş, HLA-DR3 aleli, Löfgren sendromu iyi prognostik faktörler, siyah ırk, HLA-DR3 negatifliği, lupus pernio, kronik üveit, 40 yaş üzerinde başlangıç, splenomegali, kistik kemik lezyonları, myokard tutulumu, santral sinir sistemi tutulumu ise kötü prognostik

faktörlerdir. Son dönem fibrokistik hastalıkta masif hemoptizilere sebep olabilecek aspergilloma görülebilir. Akciğer görüntülemesinde belirgin fibrozis olması ve solunum fonksiyon testlerinde düşüklük tespit edilmesi akciğer fibrozisi açısından uyarıcı göstergelerdir. Ancak solunum fonksiyon testleri bozulmadan da akciğerlerde fibrozis geliştiği akılda tutulmalıdır. Akciğer fibrozisi önemli bir marbidite ve mortalite nedeni olduğundan gelecek çalışmalarda bu konuya öncelik verilmelidir.

Severe pulmonary sarcoidosis: definition and risk stratification

Sarkoidoz evre 4 demek tek başına ağır hastalık demek değildir. Sarkoidoz hastalarının %50-65'inde yaşamı etkileyecek şikâyet ve sonuçlar ortaya çıkıyor. %30-50'sinde persistan hastalık görülüyor, %20-30'unda progresif hastalık gelişiyor, %5-10'unda komorbid hastalıklar ve ölüm gerçekleşiyor. Hastalık ciddiyetinde en önemli belirteçlerden biri tutulan organ sayısı (8). Walsh SLF ve arkadaşlarının çalışmasında CPI (kompozit fizyolojik index) kullanılarak risk belirlenmeye çalışılmış. CPI >40 ise veya CPI 40 ve altında olmasına rağmen bilgisayarlı tomografide pulmoner hipertansiyon bulgusu var ise (ana pulmoner arter çapının çıkan aortanın çapından büyük olması) veya HRCTde yayılım %20'nin üzerinde ise risk yüksektir ve kötü prognozla seyrettiği, CPI<40 ise veya HRCT deki yayılım %20'den az ise düşük risklidir ve iyi prognozla seyrettiği belirtilmiş (9). Tanı anında tedavi ihtiyacı olan hastalar prognozları daha kötü olabileceğinden daha yakın takip edilmeli. Tedaviye bağlı yan etkiler ve komorbiditeler de hastalığın ciddiyetini artırabildiğinden tedaviye karar verirken dikkatli olunmalıdır.

Management of cardiac sarcoidosis

Sarkoidozun major organ tutulumlarından biri de kardiyak sarkoidozdur ve ani kardiyak ölümle ilişkilidir (10). Kardiyak sarkoidozun tedavisinde immünsüpresif tedaviler, anti-aritmikler, ICD ve kalp yetmezliği gelişirse ona yönelik tedaviler kullanılmaktadır. Tedavide miyokardiyal inflamasyonu tedavi etmek, sessiz gelişen miyokard hasarını engelleyebilmek, tedavi etkisini uzun süre sürdürebilmek, relapsları ve yan etkileri önlemeye çalışmak hedeflenmektedir. İlk sırada tercih edilen ajan steroiddir. Başlangıçta 60-80 mg/gün olarak başlanır ve oral dozları ile devam edilerek en az 2 yıl tedavi sürdürülür. Steroid tedavisine bağlı DM, HT, kilo artışı, hiperlipidemi, düşük kemik dansitesi ve oküler komplikasyonlar görülebileceği gibi cihaz ile ilişkili enfeksiyonlar, cihaz ile ilişkili sağ veya sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon, kronik semi-invaziv *aspergillus* gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir. MTX steroid sparing ajan olarak ilk sırada tercih

edilmektedir. 10-25 mg arası dozlarda verilmektedir. Vorselaars AD ve arkadaşları çalışmalarında MTX ve AZA ile solunum fonksiyon testlerinde belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir (11). MTX kullanırken ve sonrasında 3 ay hem kadın hem erkek kontrasepsiyonu mutlaka önerilmelidir. Tedavi başladıktan sonra stabilleşene kadar 1-2 haftada bir, sonrasında ise 2-3 ayda bir tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyonları kontrol edilmelidir. Toksikiteyi azaltmak için tedavite folik asit eklenebilir. AZA, MTX benzeri bir yanıt verir. MTX alamayan/tolere edemeyen hastalarda 150-200 mg/gün kullanılabilir. Infliximab iv infüzyon şeklinde kullanılmaktadır. 0,2 ve 6.haftalarda yükleme, sonrasında 4-8 haftada bir kullanılmaktadır.

Referanslar

1. Ziegenhagen, M. W., Schrum, S., Zissel, G., Zipfel, P. F., Schlaak, M., & Müller-Quernheim, J. (1998). Increased expression of proinflammatory chemokines in bronchoalveolar lavage cells of patients with progressing idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 46(5), 223.
2. Spagnolo, P., Renzoni, E. A., Wells, A. U., Copley, S. J., Desai, S. R., Sato, H., ... & Welsh, K. I. (2005). CC chemokine receptor 5 gene variants in relation to lung disease in sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(6), 721-728.
3. Prasse, A., Pechkovsky, D. V., Toews, G. B., Jungraithmayr, W., Kollert, F., Goldmann, T., ... & Zissel, G. (2006). A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(7), 781-792.
4. Kruit, A., Grutters, J. C., Ruven, H. J., van Moorsel, C. H., Weiskirchen, R., Mengsteab, S., & van den Bosch, J. M. (2006). Transforming growth factor- β gene polymorphisms in sarcoidosis patients with and without fibrosis. *Chest*, 129(6), 1584-1591.
5. Abehsera, M., Valeyre, D., Grenier, P., Jaillet, H., Battesti, J. P., & Brauner, M. W. (2000). Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *American Journal of Roentgenology*, 174(6), 1751-1757.
6. Snetselaar, R., Van Moorsel, C. H., Kazemier, K. M., Van Der Vis, J. J., Zanen, P., Van Oosterhout, M. F., & Grutters, J. C. (2015). Telomere length in interstitial lung diseases. *Chest*, 148(4), 1011-1018.
7. Hoffmann-Vold, A. M., Weigt, S. S., Saggat, R., Palchevskiy, V., Volkmann, E. R., Liang, L. L., ... & Belperio, J. A. (2019). Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. *EBioMedicine*, 50, 379-386.
8. Takada, K., Ina, Y., Noda, M., Sato, T., Yamamoto, M., & Morishita, M. (1993). The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *Journal of clinical epidemiology*, 46(4), 359-366
9. Walsh, S. L., Wells, A. U., Sverzellati, N., Keir, G. J., Calandriello, L., Antoniou, K. M., ... & Nicholson, A. G. (2014). An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(2), 123-130.

10. Ekström, K., Lehtonen, J., Nordenswan, H. K., Mäyränpää, M. I., Räisänen-Sokolowski, A., Kandolin, R., ... & Rissanen, T. T. (2019). Sudden death in cardiac sarcoidosis: an analysis of nationwide clinical and cause-of-death registries. *European heart journal*, 40(37), 3121-3128.
11. Vorselaars, A. D., Wuyts, W. A., Vorselaars, V. M., Zanen, P., Deneer, V. H., Veltkamp, M., ... & Grutters, J. C. (2013). Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest*, 144(3), 805-812.

Oturum Adı: Keynote: updates in CF

Kistik Fibroziste Güncellemeler

Oturum numarası: 302

Özetleyen: Dr. Dilara ÖMER TOPÇU

Kurum: Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: dilaraomerr@gmail.com

Özet:

Oturum başkanları: Stefano Aliberti ve Susan Modge

Keynote: Update on Management of Lung Infection in Cystic Fibrosis

Kistik Fibrozda Görülen Akciğer Enfeksiyonlarında Güncel Yaklaşımlar

Patrick Flume'nin sunduğu oturumda kistik fibrozda (KF) görülen akciğer enfeksiyonlarına yönelik tedavi; korunma (profilaksi), eradikasyon, ısrarcı enfeksiyonda kronik baskılama ve alevlenmelerde epizodik tedavi şeklinde sınıflandırılmıştır (1).

KF tanısı aldıktan sonra alınan solunum yolu kültür örnekleri ile tedavi stratejisinin geliştiğini belirtmiştir. Tanı sonrası, patojenik olduğu düşünülen ilk balgam kültür üremesinden sonra sadece gözlemlenirse, intermittent kültür pozitiflikleri görülmeye başladığı ve persistan pozitif üremelerle kronik enfeksiyona dönüştüğünü belirtmiştir. Tanı ve ilk mikrobiyolojik kültür üremesi arasında geçen sürede Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) profilaksi önermediğini, Birleşik Krallığın bazı *Staphylococcus* enfeksiyonlarına yönelik kullanımını önerdiği eklenmiştir. İlk kültür pozitifliğinden sonra kontrol kültür negatifleşinceye kadar eradikasyon tedavisi ve kronik enfeksiyon döneminde ise baskılamaya yönelik *Pseudomonas*'a karşı standart tedavi kullanılması önerilmiştir.

Pseudomonas'ı hedefleyen farklı sınıflarda FDA/EMA onaylı antibiyotikler mevcuttur. Aminoglikozitlerden tobramisin, beta-laktamlardan aztreonam, florokuinolonlarda levofloksasin (UK), polimiksinlerden colistimetan (UK) kullanılmaktadır. Çalışma aşamasında olan tobramisin ve fosfomisin kombinasyonu, nitrik oksit (2) ve ABD' de kolistimetan bulunmaktadır. Endikasyon dışı ABD' de kolistimetan, gentamisin ve seftazidim kullanılmaktadır. *Pseudomonas* dışı en sık rastlanan patojenlerden biri *S. aureus*'tur. (3) *S. aureus* 'a yönelik kanıtlanmış veri olmasa da çalışma aşamasında olan inhale tedaviler mevcuttur. Çalışma aşamasında olan ürünler vankomisin tozu (4),

fosfomisin&tobramisin ve nitrik oksittir. Vankomisin iv solüsyonunun MRSA ya yönelik kronik baskılanmasında endikasyon dışı kullanımı, mevcut tedaviler arasındadır.

Pulmoner alevlenmelere yönelik yeniliklerde ise iki çalışma dikkati çekmektedir. Alevlenmelerde akciğer fonksiyonlarında kayıp olmakta ve sadece %50 hastada bir önceki bazal solunum fonksiyon testi (SFT) değerlerine döndüğü belirtilmektedir. Kaybolan akciğer fonksiyonunun geri kazanılamamasına yönelik belli hipotezler öne sürülmüştür: Alevlenmenin etiyojisi, hastanın altta yatan hastalık durumu, kronik terapiler, akut inflamatuvar süreç ile tedavide gecikme, yetersiz tedavi düzeltilebilecek nedenler arasında yer almaktadır.

Pulmoner alevlenmelerde standardize tedavi rejimine yönelik yapılan 1062 hastanın tarandığı 982 hastanın dahil edildiği Stop2 çalışma tamamlanmış ancak analizleri devam etmektedir. İki farklı çalışmanın bir araya getirildiği Stop2 dizaynında; pulmoner alevlenmeye yönelik 7-10 günlük iv tedaviye yanıtlar değerlendirilmiştir. Akciğer fonksiyonlarına yönelik FEV1'de ≥ 8 'den fazla değişim ve kronik solunum yolu enfeksiyonları semptom skorlamasında (criss) ≥ 11 fazla değişim görülmesi erken yanıt olarak sınıflandırılmıştır. Erken tedavi yanıtı görülen grupta 14 günlük tedavinin 10 güne üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir. Erken yanıt kriterlerine uymayan grupta yapılan çalışmada ise 21 günlük tedavinin 14 güne göre üstün olduğu belirtilmiştir (5). Uluslararası deneklerin dahil olduğu diğer birçok merkezli çalışma ise Kistik fibrozda antimikrobiyal rezistansa yöneliktir. Bu çalışmada antimikrobiyal dirence yönelik spesifik soruların cevaplanması hedeflenmiştir.

'Antimikrobiyal rezistans ne demek, antimikrobiyal direncin klinik önemi nedir, klinik uygulamalarda antimikrobiyal direnç testine uygulamasına yönelik öneriler, KF de antimikrobiyal yönetimin önemi nedir, klinisyen ve hastalar ne biliyor ve neler bilmek istiyor' soruların bir kısmını oluşturmaktadır. Çalışmalar sonucunda in vitro duyarlılık testlerini KF alevlenme ve kronik enfeksiyon için antimikrobiyal tedavi yanıtını öngördüğüne dair çok az kanıt düzeyi izlendi. Alternatif duyarlılık testi yöntemleri, geleneksel antibiyotik seçimi yöntemlerini iyileştirmede başarısız olduğu bildirilmiştir. (6)

Takiplerde yılda 4 kez ve alevlenmelerde kültür örneklerinin alınması, duyarlılık testlerinin yılda bir kez veya alevlenme döneminde yapılması gerektiği önerilmiştir. Bakterinin cinsi, tipi ve tedaviye klinik yanıtı tedavi yaklaşımlarına öncülük etmektedir. Sadece duyarlılık test

sonuçları tedaviye yaklaşımı belirlememelidir. Ancak tedaviye yanıt güçsüzse o zaman duyarlılık testlerini göz önüne almanın öneminin vurgulandığı belirtilmiştir (7).

Referanslar

1. Döring G et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies, J cystfibrosis 2012;11: 461-479
2. Clinicaltrials. Gov identifier NCT02498535 (phase2, active, not recruiting)
3. Cysticfibrosisfoundationpatient registry.2006 annual data report.Bethesda MD
4. Clinicaltrials. Gov identifier NCT03181932 phase 3 active not recruiting
5. Heltshe SL et al. Study design considerations for the Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations 2 (STOP2): A trial to compare intravenous antibiotic treatment durations in CF,ContempClinTrials 2018; 64:35-40
6. Somayaji R et al. Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis: A systematic review; J CystFibros 2019;18:233-240
7. Zemanick E, Burgel PR, Taccetti G, Holmes A, Ratjen F, Byrnes CA, Waters VJ, Bell SC, VanDevanter DR, Stuart Elborn J, Flume PA. Antimicrobial resistance in cystic fibrosis: A Delphi approach to defining best practices. J Cyst Fibros. 2020 May; 19(3):370-375. PMID: 31680041.

Keynote: Update on Pancreatic and Liver Disease in Cystic Fibrosis

Kistik Fibrozda görülen Pankreas ve Karaciğer Hastalıklarında Güncellemeler

Philippe Sogni'nin sunumunu gerçekleştirdiği oturum, Kistik Fibroz (KF) karaciğer hastalıklarında ortaya çıkan çeşitli hepatobilier klinik tablolarla başlamıştır. Bunlardan fokal bilier siroz ve multilobular bilier siroz en ağır formlarını oluşturduğu bildirilmiştir.

Obliteratif Portal Venopati (OPV), yeni tip klinik tablolardan birini oluşturmaktadır (1,2,3.) Vaskülaritede değişikliğe yol açmasıyla karaciğerde yetmezlik oluşturmada portal hipertansiyon klinik tablosunu oluşturmaktadır. Portal Hipertansiyon, siroz olsun olmasın veya OPV ilişkili olsun, transplantasyon için major endikasyonlardan biridir. OPV, KF 'li transplante hastalarda da yaygındır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan tek merkezli bir çalışmada 8-20 yaş aralığında 17 hastada portal hipertansiyona bağlı karaciğer transplantasyonu yapılmıştır. Yapılan doku morfoloji çalışmasında 16/17 hastada nodüler rejeneratif hiperplazi izlenmiş ve siroz görülmemiştir.

KF'de karaciğer hastalığı klasik olarak puberte öncesi başlayan ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Ancak Koh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan, 35 yaşlarında 2. pik yaptığı;

Böella ve arkadaşlarının yaptığı 3328 KF'li hasta ile yapılan retrospektif çalışmada ise kümülatif insidansın çocuklarda ve erişkinlerde yıllık %1 arttığına değinilmiştir (4-5).

KF'de karaciğer hastalığının mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olabileceğine ilişkin karşıt görüşler bulunmaktadır. Pals ve arkadaşlarının hazırladığı bir çalışmada 95 KF'li karaciğer hastası ile 980 KF'li karaciğer hastalığı olmayanlar karşılaştırılmıştır, sonuçta ortalama ölüm yaşının KF karaciğer hastalığı olanlarda 10 yıl daha erken olduğu bildirilmiştir (6). Cipolli ve arkadaşlarının KF'li hastalarda yapılan prospektif kohort çalışmasında ise portal hipertansiyonun kötü prognoz faktörü olduğu ve 5 kat daha fazla mortaliteye yol açtığı belirtilmiştir (7).

Karaciğer hastalığının ağırlığını değerlendirmede karaciğer biyopsinin rolü sınırlıdır. Ancak çoklu non-invaziv teknikler geliştirilmiştir. Standart biyokimya, standart görüntüleme (USG), komposit kriterler, biyokimyasal algoritmalarından (APRI, fib-4, Fibrotest), elastografi (fibroscan, aRFİ;MRİ), özofajiyal varise yönelik kapsül endoskopi bunlardan birkaçıdır.(8) Transientelastografi ($\geq 5,95$ kPA) ve APRI karşılaştırmalı meta-analiz çalışmasında sensitivitenin düşük ve spesifisitenin yüksek olduğu görülmüş ve APRI ye anlamlı üstünlüğü görülmemiştir. (9)

160 KF'li hastada yapılan bir çalışmada TE ve TE+APRI'nin F3F+ fibrozis tespitinde iyi performansa sahip olduğu bildirilmiştir (10).

CFTR modülatörlerin hepatoobilier klinik durumlar üzerine de kısaca değinen Bay Sogni yapılan küçük örneklem gruplu, kontrol grubu olmayan çalışmalar sonucunda kayıtlı hepatoobilier komplikasyonda azalma (11) ve karaciğer steatozunda azalma (12) görüldüğünü belirtmiştir.

Kutney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pankreatik yetmezliği olan KF hastalarında CFTR modülatör kullanan ve kullanmayanlar karşılaştırıldığında proton yoğunluklu magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ölçümlerinde hepatik yağ fraksiyonunun modülatör kullananlarda daha az olduğu bildirilmiştir (13).

CFTR modülatör kullanımı ile safra yolu yan etkilerine yönelik yapılan bir çalışma için Bay Sogni sonuçların hayal kırıcı olduğunu belirtmiştir. CFTR modülatör kullanıma başlanmasıyla yapılan bir aylık gözlem sonuçlarında özellikle ilk hafta içinde akut kolesistit ve bilier kolik komplikasyonlarına yol açtığı görülmüştür (14).

CFTR modulatörlerin ekzokrin pankreatik fonksiyonlar üzerine yapılan çalışmalara göz atıldığında, fekal elastaz-1 düzeylerini arttırdığı, serum immunoreaktif tripsinojen düzeyini azalttığı, akut pankreatit sıklığını ve şiddetini azalttığını gösteren örneklem boyutu küçük ve kontrol grubu olmayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunlardan McNamara'nın çalışmasında Lumikaftor ve Ivakaftor kullanımı ile fekal elastaz-1 düzeylerinin arttığı, IRT konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (15).

Akshintala 'nın yaptığı 15 akut pankreatit atakları olan KF erişkin hastadan oluşan vaka serisinde CFTR modulatör kullanımına başlanım sonrası ilk 1 aylık gözlemde atakların kesildiği görülmüştür (16).

Alkol, kannabis, tütün riskli davranışlardandır. Bunlardan alkol kullanımına ilişkin yapılan 952 erişkin KF hastasına yapılan çalışmada kullanılan AUDIT anketi (alkol kullanım bozukluğu tarama testi) sonucunda genç yaş, erkek cinsiyet, bekar olma, erken yaşta alkol kullanımına başlamanın, fazla alkol tüketimi ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir (17).

Referanslar

1. Witters P et al. Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension is common in cystic fibrosis-associated liver disease Hepatology 2011, Volume53, Issue3, P: 1064-1065
2. Witters P et al Liver disease in cystic fibrosis presents as non-cirrhotic portal hypertension J. CystFibrosis, 017 Sep;16(5):e11-e13. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.006.
3. Hillaire S et al LiverTransplant 2017
4. Koh C et al. Adult-onset cystic fibrosis liver disease: Diagnosis and characterization of an underappreciated entity,Hepatology 2017, Aug;66(2):591-601. doi: 10.1002/hep.29217
5. Boelle PY et al Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients,Hepatology 2019, Apr;69(4):1648-1656.doi: 10.1002/hep.30148
6. Pals FH et al. Cirrhosis associated with decreased survival and a 10-year lower median age at death of cystic fibrosis patients in the Netherlands, J CystFibros 2019, May;18(3):385-389.doi: 10.1016/j.jcf.2018.11.009.
7. cipolli M et al J cuystfibros 2020
8. colombo C et al Hepatology Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome,2002 Dec;36(6):1374-82.doi: 10.1053/jhep.2002.37136.
9. Lam S et al, Transient Elastography in the Evaluation of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis Canadian Association of Gastroenterology 2019, Volume 2, Issue 2, May 2019, Pages 71-80, <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy029>
10. Lewindon PJ et al. Accuracy of Transient Elastography Data Combined With APRI in Detection and Staging of Liver Disease in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis,ClinGastroentrHepatology <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.015>

11. Bessonova L et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor ,Thorax 2018
12. Hayes D Jr et al. Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy,J Pediatr GastroenterolNutr 2015, 2015 May;60(5):578-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000765.
13. Kutney et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy is associated with reduced hepatic steatosis in cystic fibrosis patients,World J hepatology 2019, Dec 27; 11(12): 761–772.
14. Safirstein J et al, Biliary disease and cholecystectomy after initiation of elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor in adults with cystic fibrosis J cystFibros 2020
15. McNamara JJ et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study,LancetREspiraMed 2019
16. Akshintala VS et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators reduce the risk of recurrent acute pancreatitis among adult patients with pancreas sufficient cystic fibrosis, Pancreatology 2019, Dec;19(8):1023-1026. doi: 10.1016/j.pan.2019.09.014
17. LoweryeM et al. J cystfİbro 2020

Keynote: Update on New Treatments for Cystic Fibrosis

Kistik Fibrozda Yeni Tedaviler Üzerine Güncellemeler

Domian Downey ‘nin sunduğu bu oturumda, Kistik Fibroz (KF) tedavi yöntemlerinde son 10 yılda evrim niteliğinde değişiklikler yaşandığını bildirmiştir. Geleneksel tedavide CFTR protein disfonksiyon etkilerini azaltmaya yönelik tedavi izlenirken, güncel çalışmalarla CFTR modülatör oluşturmaya yönelim izlenmiştir.

CFTR aktivitesini arttırmaya yönelik iyon geçişinin artmasına yol açan potentiatörler, CFTR protein hareket ve iskeletine yönelik korrektorlar ve immatür CFTR protein sayısını arttırmaya yönelik gen tedavileri bunlardan birkaçını oluşturmaktadır.

İlk CFTR modülatörlerinden Ivacaftor için KF ve G551D mutasyonlu hastalarda yapılan 9 yıl önceki çalışmada, Ivakaftor kullanımıyla plasebo ile karşılaştırıldığında FEV₁ düzeylerinde %10’luk artma ve terdeki klor değerlerinde 45-50 mmol/l azalma izlendiği görülmüştür (1).

Ivakaftorun sürdürülebilirliğine yönelik yapılan G551D mutasyonlu ivakaftor kullanan grupla F508 del mutasyonu izlenen kontrol grubunun karşılaştırılmasında 3 yıllık gözlemde FEV₁ düzeylerinde yavaş düşüş izlenmiştir (2) (Şekil 1).

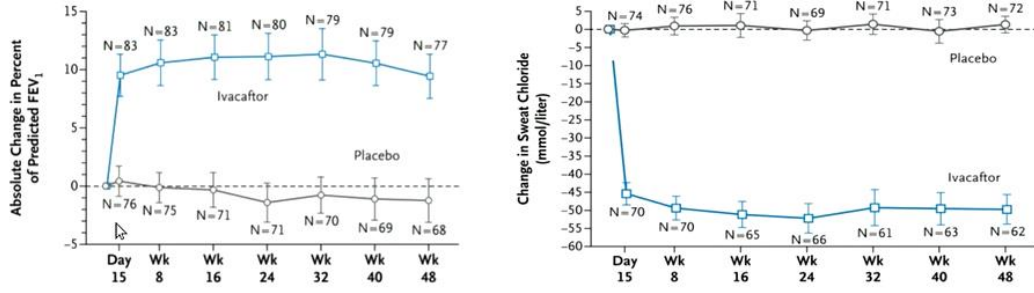
Homozigot F508 del CFTR mutasyonlu hastalarda Lumakaftor ve Ivakaftor kombine tedavisinin etkinliğinin incelendiği çalışmada pulmoner alevlenmelerde azalma, FEV₁ değerlerinin sabit devam ettiği, ancak zaman içinde azaldığı izlenmiştir (3).

Lumakaftor /Ivakaftorun KF' li hastalarda klinik yansımasına bakıldığında bazal FEV₁ düzeyi %40-90 arasında olanların %40 ında %5 lik FEV₁ değerlerinde artış yaptığı; FEV₁ değerlerinin <%40 ve> %90 olduğu gruplarda ise alınan yanıtın yeterince iyi olmadığı gözlenmiştir (4).

Tezakaftor/Ivakaftor kombinasyonun diğer dual preparatlarla karşılaştırıldığında benzer klinik yanıtlar alındığı, FEV₁ de %4 lük artış izlendiği ancak tolerasyonun daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bu kombinasyon 3' lü Elexakaftor/ Tezakaftor /Ivakaftor un da temelini oluşturmaktadır (5). Üçlü tedavinin, 2'li (Tezakaftor/Ivakaftor) ile homozigot F508 del mutasyonlu KF'li hastalarda yapılan karşılaştırmasında bazal FEV₁ değerlerinde %10'luk dramatik yükseliş izlendiği görülmüştür (6).

Üçlü tedavinin KF'li tekli F508 del allel mutasyonlu hastalarda yapılan çalışmasında yine bazal FEV₁ değerlerde artma ve pulmoner alevlenmelerde azalma olmuştur (Şekil 1) (6). CFTR modülatörlerine yönelik prelinik ve faz 2 düzeyinde olan çoklu preparatların çalışmaları devam etmektedir.

Çalışma Gruplarına dahil edilemeyen nadir görülen mutasyonlara ve KF'li hastalara yönelik Hit- CF Europe araştırma projesi geliştirilmiştir. Bu çalışmada organoidlerin (hastaların bağırsak doku örneğinin laboratuvar kültürü) üzerinde ilaçların etkileri gözlenmektedir. CFTR modülatör dışında antiinfektif, mukosilier aktivite arttırıcılar ve antiinflamatuvar tedavilere yönelik de ilaç çalışmaları sürmektedir.



Şekil 1. Öngörülen FEV₁ ve Sweat Klorür Konsantrasyonunun Yüzdesinde Başlangıca Göre Mutlak Değişim

Referanslar

1. Ramsey et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation, Engl J med 2011; 365: 1663-1672
2. Sawicki et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data, Am J RespCritCaremed 2015;192 : 836-842
3. Konsta et al. LancetRespMed. 2017; 5:107-11
4. Burgel P-R et al. Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis, J cystFibr 2020; in progres
5. Harry Gm et al. efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with CF homozygous for the F508 del mutation: a double-blind ,randomisedphase 3 trial, TheLancet volume 394/ 2019 /1940-1948
6. Middleton PG et al. Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor for CF with a single Phe 508 del Allele, the NEJM ,november 2019

Keynote: Living with Cystic Fibrosis: Challenges in Treatment Adherence and Social Emotional Well-being

Kistik Fibroz ile Yaşam: Tedaviye Uyum & Sosyal ve Duygusal İyilik Halindeki Zorluklar

Mandy Bryon'un hazırladığı bu sunumda tedaviye uyum yaşlara göre değerlendirilmiştir. Okul öncesi 2-5 yaş, çocukların 'hayır' demeyi ve reddetmeyi öğrendiği yaş aralığını oluşturmaktadır. Ebeveynlerin çocukları üzerinde kontrolünü kaybetmeye başladığı, tedaviye uyumda zorlukların yaşandığı dönemdir. Bu dönemde ebeveynler, depresyon ve suçluluk duygusuyla çocuklarının zaten acı çektiğini ve daha fazla acı çektirmek istemediğini düşünerek onları günlük fizyoterapi gibi rutinlerini yapmaya zorlamak istememektedirler. Ancak tedavinin önemine inanan aileler, daha iyi uyum göstermektedirler.

6-9 yaş grubundaki Kistik Fibroz'lu (KF) çocukların farkındalık bilinci olup, hastalıklarına ilişkin soruları sormaya başladığı dönemi oluşturur. Bu durum hastalıkları ile ilgili negatif / tiksindirici çağrışımlara neden olup, tedavi gibi hastalığı hatırlatan durumlardan kaçınmaya neden olabilmektedir. Aileler, çocukların günlük rutinlerini yaptırma zorluk çekebilirler. KF doğrudan veya dolaylı evde gerginliğe sebep olabilmektedir, ancak ev dengesi ve düzeni olan ailelerde uyum daha kolaydır.

10-17 yaş ergenlik öncesi yaş grubunda normal görünmek isteme, hastalıklarını ve tedavilerini utandırıcı bulmakta ve sosyal ortamlarda kabul görmeyeceğini düşünmektedirler. Bu durum kendilerini anormal hissettiren tedavilerini ihmal etmelerine sebep olmaktadır. Bunlardan ötürü özgürlüklerinin kısıtlandığını düşünmekte, bu yüzden tedavilerini unutmakta veya kaybetmektedirler.

Adölesan kızlar dış görünüşlerine daha hassas yaklaşır. Hava yolu temizliğinden kaçınmaya, az ilaç almaya, yağlı beslenmeye başlarken; adölesan erkekler günlük tedavi dozlarını kaçırmayı kabul edilir bulabilirler. Adölesanlar, tedavilerinin etkin olduğuna yönelik inançları zayıftır, bu durum uyumlarını güçleştirmektedir. Spesifik tedavilerine yönelik bilgilendirme yapılması uyumu kolaylaştırır. Hastalığın ciddiyetini göz ardı edenlerde uyum güçtür.

17-24 yaş genç erişkin dönem kasıtlı olarak tedavinin ihmal edildiği, KF tedavi rejimine karşı isyanın olduğu, normal yaşam aktivitelerine daha fazla zamanın ayrılmak istendiği dönemdir. Zaman yetersizliği, umursamazlık, isteksizlik bu dönemde tedavi uyumunu güçleştiren zorluklardır. Pediatrik takipten çıkıldığı, erişkinliğe adım atıldığı bu dönemde daha özgür hissederler. Bu dönemde hastalar iyi hissettiklerinde tedaviyi bırakıp, kötüleştiklerinde tekrar tedaviye başladıkları; kısa ve hızlı etkileri olan tedavileri kullanıp diğerlerini ihmal ederler. Optimist ve umutlu olan hastaların tedaviye uyumu kuvvetlidir.

24 yaş ve üzeri sağlık durumlarına yönelik kaygı ve anksiyetesi olan, hastalığının ciddiyetinin farkında olan ve tedavisinin etkin olduğunu düşünen hastaların tedaviye uyumu vardır. Çocuğu, ailesi, işi olan erişkinlerde de tedaviye uyum mevcuttur. Ancak duygusal stres, ailesel çatışmaları olan erişkinlerin tedaviye uyumu zayıftır.

İngiltere'de KF'lilere yapılan bir çalışmada stres, düşük ruh hali, anksiyete, uyku problemleri en sık yaşadıkları durumları oluşturmaktadır.

Panik atak, obsesif kompulsif bozukluk, post-travmatik stres bozukluğu, demoralizasyon, kendine zarar verme, raporlanan zorlukların başında gelmektedir.

Psikolojik rahatsızlıklara yönelik olarak yeni modölatör terapiler mevcuttur. İyi ve mutlu olacağına dair zorlamak, lazerus sendromu (yeniden diriliş) açıklamak, tedavilerle iyi ve sağlıklı olacağına dair motive etmek önemlidir. Depresyon ve demotivasyon tedaviye uyumu güçleştirmektedir.

Çıkarımlar:

- *Pseudomonas*'ı hedefleyen farklı sınıflarda FDA onaylı, çalışma aşamasında veya endikasyon dışı kullanılan inhale antibiyotikler mevcuttur
- Yapılan klinik alışmalar sonucunda erken kistik fibroz alevlenmeye yönelik erken tedaviye yanıt görölen gruplarda 14 günlük tedavinin 10 güne üstünlüğüünün olmadığı, erken yanıt kriterlerine uymayan grupta yapılan çalışmalarda ise 21 günlük tedavinin 14 güne göre üstün olduğu belirtilmiştir
- Obliteratif Portal Venopati (OPV), yeni tip klinik tablolardan biridir. Vaskülaritede değişikliğe yol açmasıyla karaciğerde yetmezlik oluşturmadan portal hipertansiyon klinik tablosunu oluşturmaktadır.
- CFTR aktivitesini arttırmaya yönelik iyon geçişinin artmasına yol açan potentiatörler, CFTR protein hareket ve iskeletine yönelik korrektorlar ve immatür CFTR protein sayısını arttırmaya yönelik gen tedavileri yeni modölatör tedavilerden birkaçını oluşturmaktadır.
- CFTR modölatör kullanımı ile yapılan çalışmalar sonucunda hepatobilier komplikasyonda azalma ve karaciğer steatozunda azalmalar görölmektedir. CFTR modölatörlerin egzokrin pankreatik fonksiyonlar üzerine etkinliğinin test edildiği çalışmalarda, fekal elastaz-1 düzeylerini arttırdığı, serum immunoreaktif tripsinojen düzeyini azalttığı, akut pankreatit sıklığını ve şiddetini azalttığını gösteren örneklem boyutu küçük ve kontrol grubu olmayan çeşitli çalışmalar mevcuttur.
- CFTR modölatörleri ile yapılan çalışmalarda FEV₁ düzeylerini arttırdığı, atak sayılarında azalmalara yol açtığı ve ter klor düzeylerinde azalma göröldüğu izlenmiştir.
- Yaş gruplarına göre kistik fibroz'lu hastalarda tedaviye uyum değişiklik göstermektedir.

Oturum Adı: Image-based guidelines and recommendations in respiratory diseases

Oturum Numarası: 308

Özetleyen: Dr. Öğr. Üy. Neslihan ÖZÇELİK

Kurum: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

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

Özet:

Akciğer Hastalıklarında Görüntü Tabanlı Tanısal Rehberler ve Öneriler

Jan Van Meerbeeck ve Rudolf M. Huber'in oturum başkanlığı yaptığı sunumda dört konuşmacı, tesadüfen saptanan soliter pulmoner nodül (SPN) yönetiminde tavsiyeler, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) tanısında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) değerlendirilmesi ve klinik uygulamalardaki yeri, akciğer kanserinin evrenmesinde, pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon tanısında uygun görüntüleme yöntemlerinin kullanımının açıklanması ile ilgili sunumlar gerçekleştirdiler.

Sunum 1: Adriana Dubbeldam; Pulmoner nodüllerin rastlantısal veya taramaya dayalı bulguları: ne yapmalı?

Soliter pulmoner nodül (SPN), akciğer parenkimi ile çevrili, beraberinde herhangi patolojinin eşlik etmediği, 3 cm'den küçük nodüller lezyon olarak tanımlanır. Pulmoner nodüller çok sık karşımıza çıkar, <1 mm nodüller %75, <4 mm nodüller %25 oranında görülebilir. Nodüllerin %20-30'u periferik lenf nodları iken yaklaşık %15'i ise kalsifik granülomlardan oluşur. SPN'ler solid, subsolid ve buzlu cam şeklinde görülebilir. Rastlantısal olarak veya tarama amaçlı yapılan görüntülemelerde saptanabilirler. Yüksek riskli veya düşük riskli hastalarda karşımıza çıkabilirler. Nodülün karakterini belirleyen bulgulardan ilki boyuttur. Boyut arttıkça malignite riski artmaktadır. 5 mm altında malignite riski çok düşükken 30 mm civarında malignite riski de %80'lere çıkmaktadır. Bu nedenle nodül boyutunun doğru ölçümü çok önemlidir. Fleischner Society Pulmoner Nodül Rehberinde (1) yer aldığı gibi ince kesitli bir bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde parenkim kesitinde, uzun ve dik kısa eksenlerin ortalaması alınmalıdır. Takiplerde volüm ve boyutta 2 mm ve üzerindeki değişiklik büyüme olarak ifade edilmelidir. Multiple nodüllerde en belirgin olan nodül dikkate alınmalı, subsolid lezyonlarda ise nodülün solid komponenti ölçülmelidir. Boyut yanında nodülün şekil ve karakteristik özellikleri de önemlidir. Örneğin nodül içindeki kalsifikasyon türleri, nodülün

şekli (lobüle- irregüler- spiküler lezyonlar) malignite hakkında fikir verebilir. Nodül içinde hava bronkogramı içermesi yine malignite açısından anlamlıdır. Yerleşim yeri de bize malignite açısından fikir verebilir (Tablo 1). Malign nodüller daha çok üst lobda ve sağda yer almaktadır. Nodül hacminin ikiye katlanma süresi; malign lezyonlarda 30-400 gün arasındadır. İki yıldan daha uzun süre stabil kalan lezyonlar benign lehinedir, ancak lepidik adenokarsinomun da yavaş büyüme paterni olduğu unutulmamalıdır. Nodülün malignite riskini hesaplamak için internet üzerinden ulaşılabilen BROCK Üniversitesinin geliştirdiği risk modeli kullanılabilir (2). Nodül takibinde bugün için kullanılan rehberler; Fleishner, Lung-RADS, ACCP ve BTS rehberleridir.

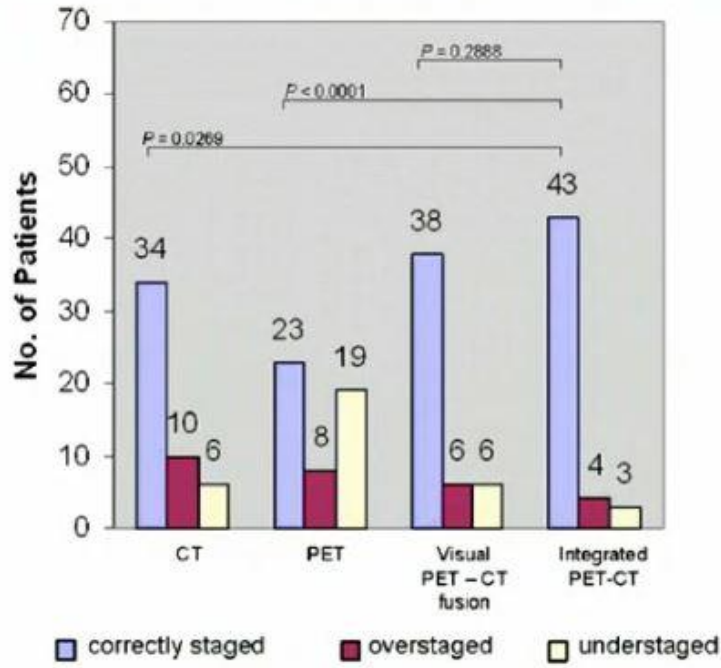
Tablo 1. Malignite için güçlü belirleyiciler

Hasta Özellikleri	Nodül Özellikleri
İleri yaş	Nodül boyutu >8 mm
Ailede akciğer kanseri öyküsü	Kısa sürede hacmin ikiye katlanması (<400gün)
Sigara öyküsü	Üst lob lokalizasyonu
	Spiküler uzantıları olması
	Subsolid tip

Anahtar Noktalar: *Nodül içerisinde hava bronkogramı içermesi malignite açısından önemlidir. *Pür buzlu cam / Subsolid nodüller solid nodüllere göre daha fazla malignite potansiyeli taşır. *Tek başına lokalizasyon malignite için fikir veremez.

Sunum 2: Walter De Wever; Akciğer kanseri evrelemesinde görüntüleme yöntemlerinin mantıksal kullanımı.

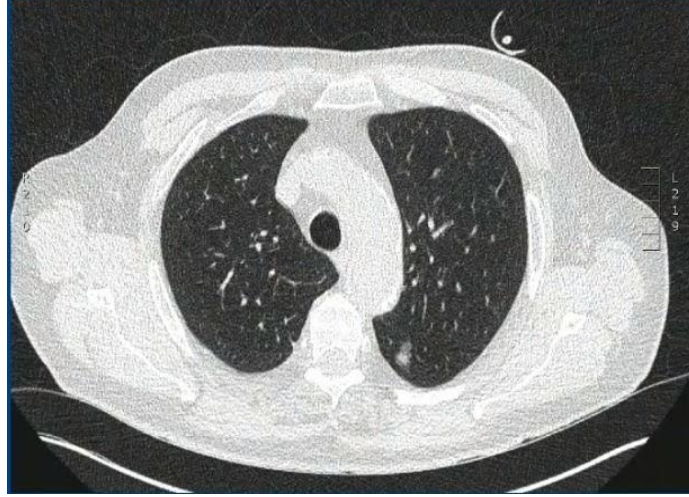
Sunumun amacı akciğer kanseri evrelemesinde farklı görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ve buna yönelik rehberlerin anlaşılabilmesidir. Akciğer kanseri evrelemesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (CT), ultrason, manyetik rezonans (MR), kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisidir (PET). Bunların seçiminde önemli olan rehberlere uygun, ulaşılabilirliğimiz ve deneyimli uzmanlar tarafından yorumlanabilir olmasıdır. Bu konudaki rehberler; The American College of Chest Physicians Lung Cancer Guidelines (3rd Edition) (2013) ve NICE 2019 rehberidir. Hastalara öncelikle **T evrelemesi** için kontrastlı CT çekilmelidir. MR yöntemi rutinde kullanılmaz ancak vasküler tutulum, brachial plexus tutulumu ve superior sulcus tümörlerinde yol göstericidir. PET rezolüsyonu çok iyi olmadığından primer tümör değerlendirmesinde kullanılmaz ancak küratif tedavi verilecek hastalar mutlaka metastaz açısından bu yöntemle değerlendirilmelidir. Wever ve ark. çalışması göstermiştir ki entegre edilmiş PET ve CT görüntülerinin doğruluk oranı tek başına PET ve tek başına CT'den daha yüksektir (Şekil 1).



Şekil 1. CT, PET ve görsel olarak ilişkili PET-CT ile karşılaştırıldığında entegre PET-CT için tümör (T) durumunun doğruluğu (<https://doi.org/10.1007/s00330-006-0284-4>)

N evrelemesi için CT’de 1 cm üzerinde lenf nodu görülmesi metastaz açısından uyarıcı olmalıdır. Yine PET-CT entegre görüntülemesinin sensitivite ve spesifitesi burada daha yüksektir (3). **M evrelemesinde**, M1a açısından CT ile değerlendirme yapılması önerilir. Uzak metastaz taraması açısından PET-CT önerilir. Beyin metastazı için kontrastlı beyin MR ile değerlendirme yapılmalıdır. Bütün bunların yanında PET’in dezavantajı olarak enfeksiyon durumlarında yanlış pozitiflik olabileceği unutulmamalıdır.

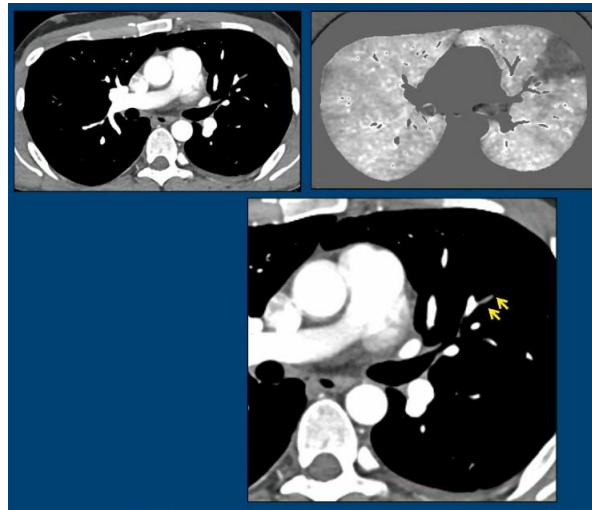
Sunumun sonunda sol alt lobda buzlu cam karakterinde nodülü olan bir hastaya yaklaşım olgu olarak sunulmuştur. Bu vakada rehberlere göre takip önerilmektedir. Ancak hastanın 3 yıl önceki görüntülemesine göre büyüme paterni gösterdiği için operasyon kararı verilmiş ve patolojik tanısı Lepidik tip Adenokarsinom olarak sonuçlanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Sol akciğerde buzlu cam nodül izleniyor.

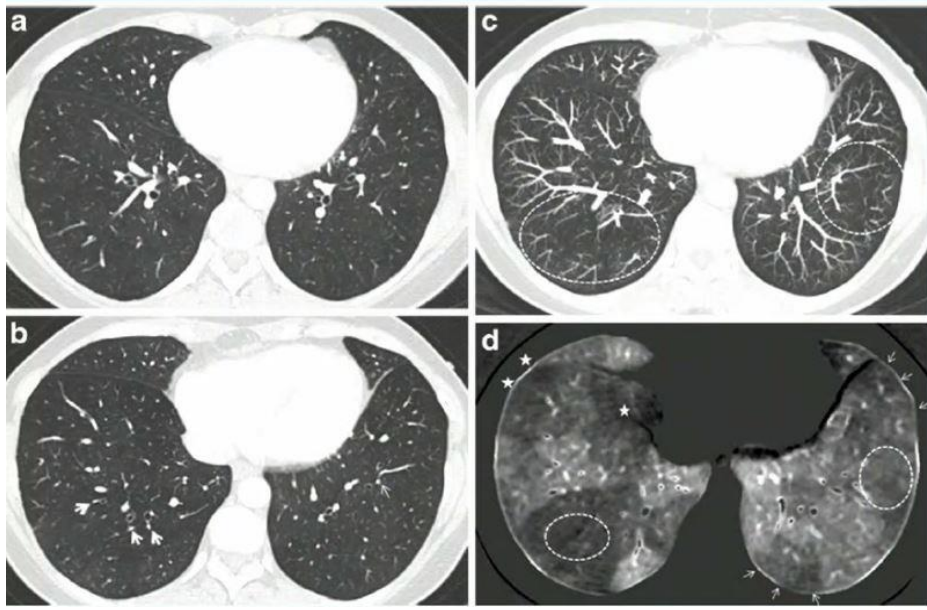
Sunum 3: Martine Remy-Jardin; Pulmoner emboli ve arteriyel hipertansiyonun değerlendirilmesi için görüntüye dayalı öneriler: Ne? Ne zaman? Nasıl?

Sunumun amacı Pulmoner emboli (PE) ve pulmoner hipertansiyonda (PH) bilgisayarlı tomografi (CT) ile akciğer perfüzyon görüntülemesinin önemi ve dual-enerji CT'nin PH'taki yerinin vurgulanmasıdır. Dual-enerji CT'nin temel prensibi aynı anatomik bölgenin iki ayrı **enerji** düzeyinde görüntülemesini yapmak ve dokuların farklı **enerji** seviyelerindeki farklı davranışlarını ortaya koyarak birbirinden ayırt etmektir. Perfüzyon CT kullanılarak ana pulmoner arterlerde görülemeyen embolilerin CT üzerinde perfüzyon defektlerini tespit ederek PE tanısı koyulabilir (Şekil 3).



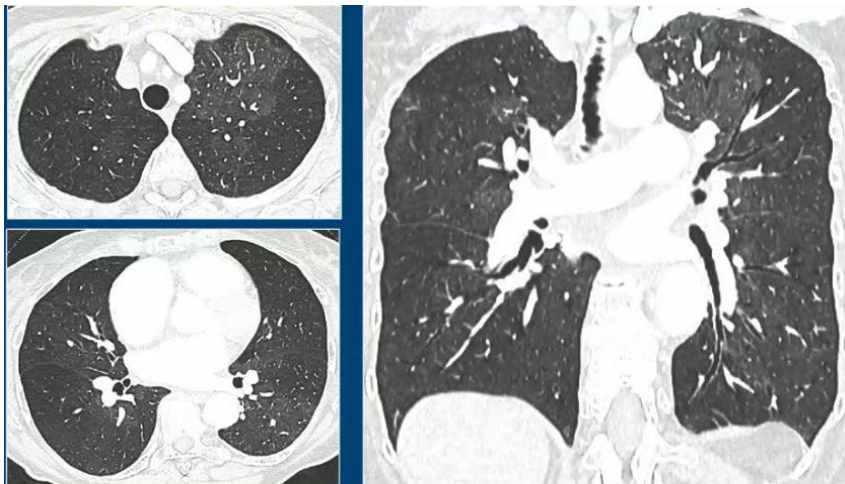
Şekil 3. Sol üstte CT kesitinde dikkat çekmeyen emboli sağ üstte perfüzyon CT görüntüsünde lingular segmentteki defekt sayesinde fark ediliyor.

Pulmoner hipertansiyon tanısında da segmental dallarda sebat eden embolilere bağlı gelişen PH'a perfüzyon CT sayesinde tanı koyulabilir (Şekil 4).

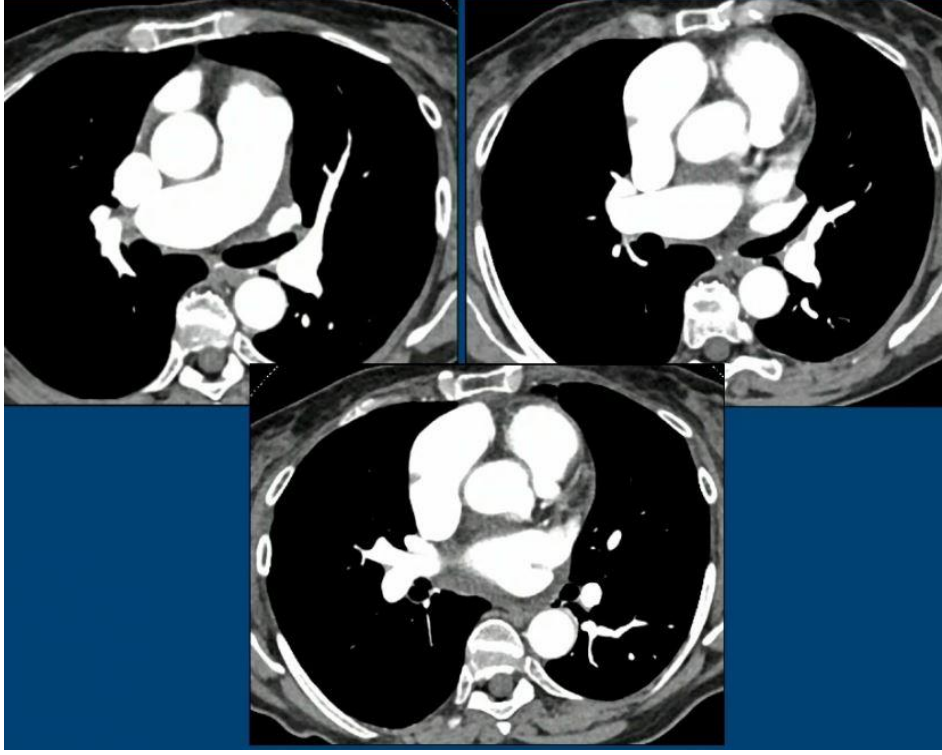


Şekil 4. Distal dallarda yer alan kronik embolilere bağlı perfüzyon defekti sağ altta perfüzyon CT kesitinde görülmektedir.

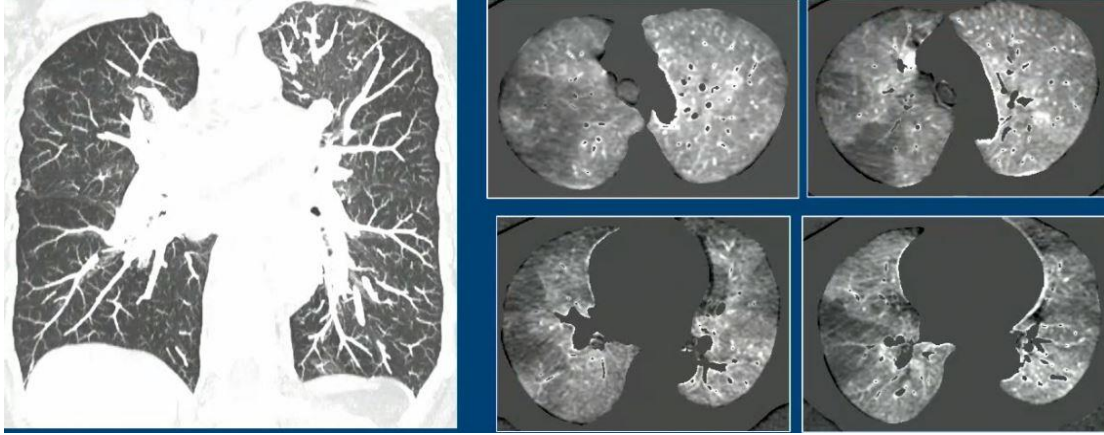
OLGU: Prekapiller PH nedeni ile sunulan bir olguda CT kesitlerinde mozaik atenüasyon dışında patoloji izlenmiyor (Şekil 5). Mediasten kesitlerinde majör bir patoloji izlenmiyor (Şekil 6). Ancak perfüzyon CT görüntülerine bakıldığında parankimde perfüzyon defektleri izleniyor (Şekil 7).



Şekil 5. Parenkimde mozaik atenüasyon alanları izleniyor.

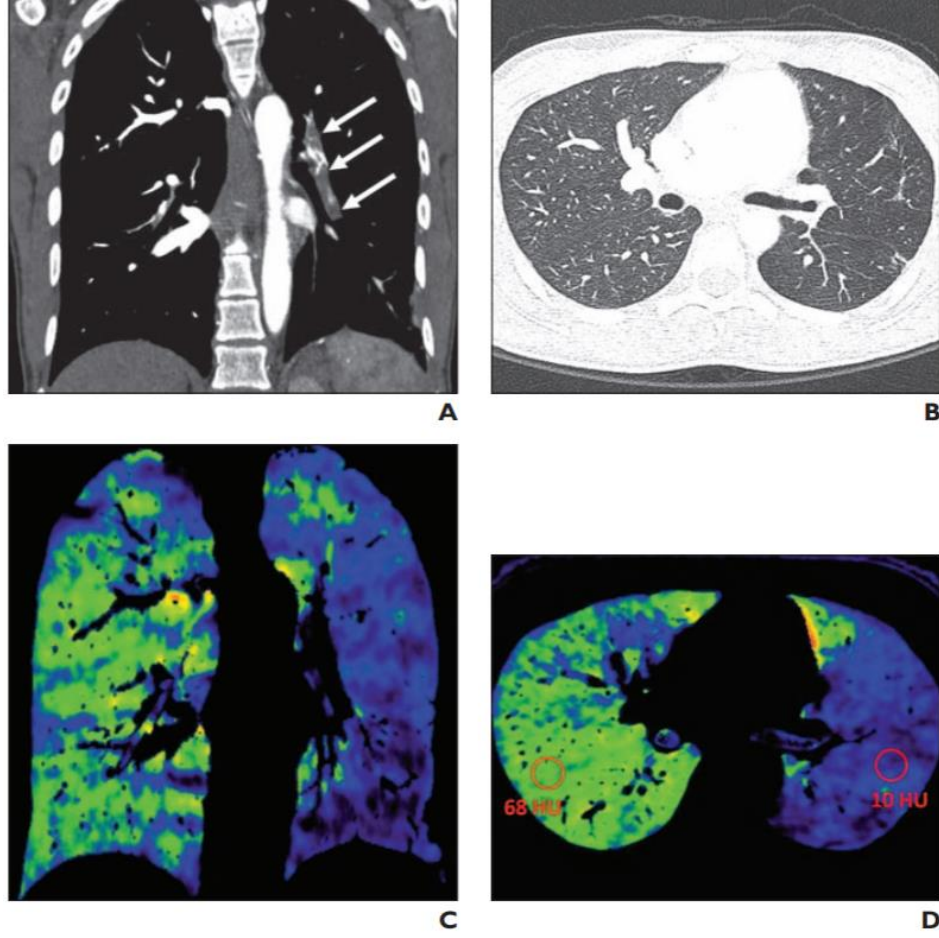


Şekil 6. Aynı hastanın mediasten kesitinde patoloji izlenmiyor



Şekil 7. Aynı hastanın perfüzyon sintigrafisinde Kronik PH düşündürülen perfüzyon defektleri izleniyor.

Bir başka yöntem olan **Dual-enerji CT** ile değerlendirme yine aynı şekilde perfüzyon defekti olan parenkim alanlarını bize gösterir (Şekil 8).



Şekil 8. **A.** Sol alt lob pulmoner arteri tama yakın oklude eden emboli görüntüsü. **B.** Akciğer parenkiminde sol üst ve alt lobda mozaik atenüasyon görünümü. **C ve D.** Dual-enerji CT kesitlerinde Sol akciğerde neredeyse tama yakın azalmış perfüzyon olduğu görülüyor (4).

Burada dikkat edilmesi gereken parenkimde izlenen bu perfüzyon defektleri, her zaman olası ek patolojileri ekarte etmek adına (örn, amfizem) her zaman CT parenkim kesiti ile birlikte değerlendirilmelidir.

Sunum 4: Athol Wells; İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) için revize edilmiş tanı kriterleri.

Sunumda ATS/ERS/JRS/ALAT ortak çalışması olan İPF tanısı için klinik uygulama rehberi ele alınmıştır. Buradaki tanı algoritmasında Bilgisayarlı tomografi (CT) ayırım noktasıdır. Klasik olağan interstisyel pnömoni (UIP) ve alternatif tanılar CT ile ayırt edilebilmektedir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) bulguları kesin UIP, Olası UIP ve UIP ile uyumsuz patern olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır. Bu gruplara yönelik öneriler aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

Etiyolojisi bilinmeyen, yeni tanı interstisyel akciğer hastalığı, klinik olarak IPF şüphesi var ve HRCT 'de Kesin UIP paterni var ise;

- Bronkoalveolar Lavaj yapılması önerilmez
- Cerrahi akciğer biyopsisi yapılması önerilmez
- Transbronşiyal biyopsi yapılması önerilmez
- Kriyobiyopsi yapılması önerilmez

Etiyolojisi bilinmeyen, yeni tanı interstisyel akciğer hastalığı, klinik olarak IPF şüphesi var ve HRCT 'de Olası UIP, Belirsiz UIP ve alternatif tanı olasılığı var ise;

- Bronkoalveolar Lavaj önerilir
- Cerrahi akciğer biyopsisi yapılması önerilir
- Bu aşamada transbronşiyal biyopsi ve kriyobiyopsi için rehberde yorum yapılmamıştır.

Burada dikkat edilmesi gereken noktanın 2011 rehberinde yer alan 'possible UIP' tanımı ile 2018 rehberinde yer alan 'probable UIP' tanımlarının karıştırılmaması olduğu özellikle vurgulanmıştır. Bu terim ile İPF'nin tipik kliniğini düşündüren (>60 yaş, sigara içicisi, erkek cinsiyet, altta yatan hastalığı olmayan) hasta grubu işaret edilmektedir.

Ortak rehber ve Fleischner rehberinin ayırım noktaları; HRCT 'de Olası UIP, Belirsiz UIP ve alternatif tanı olasılığı var ise ortak rehber multidisipliner yaklaşım ile cerrahi biyopsi kararı ve yine multidisipliner yaklaşım ile İPF veya İPF değil kararı verir. Ancak Fleischner rehberine göre cerrahi biyopsiye gerek olmadan multidisipliner yaklaşım ile IPF veya IPF değil kararı verir.

Özet olarak; son yayınlanan ortak rehber, daha önceki Fleischner rehberine benzerdir ancak iki nokta klinisyenlere zorluk çıkarmaktadır. Birincisi 'Olası UIP' herşeyi kapsayan bir terimdir. Klinik verilerin entegrasyonu ile bu CT bulgusu, biyopside kesin (definite), olası (probable) ve olası (possible) UIP'ye işaret etmektedir. Tomografi bulgularını merkeze oturtmuş olan algoritma 'kesin İPF'ye giden en iyi yoldur. Bununla birlikte klinisyenler daha sonra İPF teşhisini kabul edip etmeme konusunda karar vermeli ve tedavi başlatmalıdır. Eğer öyleyse, İPF şüphesi olan ve BT'de 'olası UIP' olan hastaların çoğunda cerrahi biyopsi yapılmayacaktır.

Referanslar

1. MacMahon, H., Naidich, D. P., Goo, J. M., Lee, K. S., Leung, A. N., Mayo, J. R. et al. (2017). Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology*, 284(1), 228-243.

2. URL:<https://www.uptodate.com/contents/calculator-solitary-pulmonary-nodule-malignancy-risk-in-adults-brock-university-cancer-prediction-equation>
3. Silvestri, G. A., Gonzalez, A. V., Jantz, M. A., Margolis, M. L., Gould, M. K., Tanoue, L. T., et al. (2013). Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5), e211S-e250S.
4. Edward T. D. Hoey, Saeed Mirsadraee, Joanna Pepke-Zaba, David P. Jenkins, Deepa Gopalan, and Nicholas J. Dual-Energy CT Angiography for Assessment of Regional Pulmonary Perfusion in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Initial Experience Sreaton *American Journal of Roentgenology* 2011 196:3, 524-532
5. Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J. Et al. (2018). Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 198(5), e44-e68.

Oturum Adı: Lung health and respiratory function at all ages

Oturum Numarası: 309

Özetleyen: Dr. Öğr. Üy. Neslihan ÖZÇELİK

Kurum: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

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

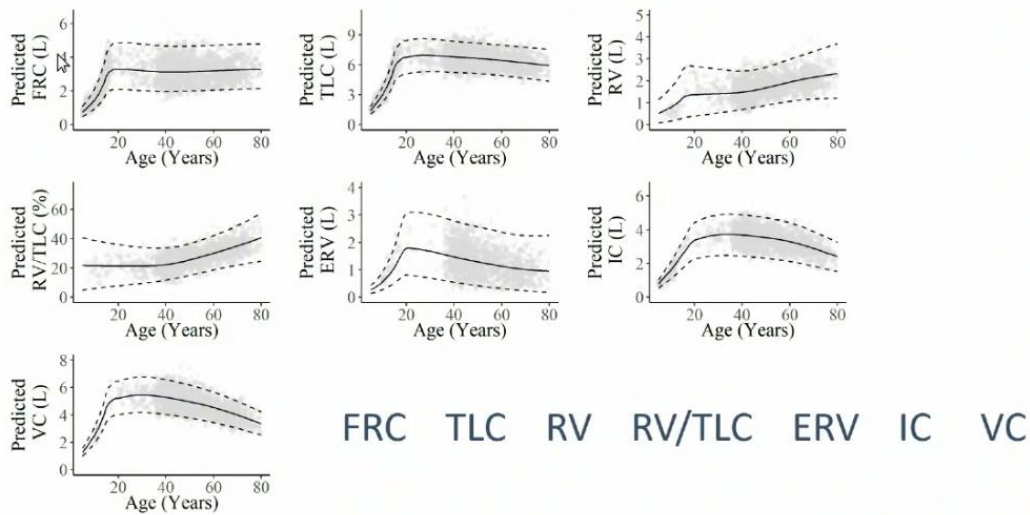
Özet:

Her yaşta akciğer sağlığı ve solunum fonksiyonu

Daiana Stolz ve Thomas Geiser'in oturum başkanlığı yaptığı sunumda dört konuşmacı, yenidoğanlardan yaşlılara kadar her yaşta akciğer sağlığını ve solunum fonksiyonunu iyileştirme yöntemlerini tanımlamak; solunum fonksiyonunu değerlendirmek için yeni teknikleri tanımlamak; solunum fizyolojisinin hastalarda solunum fonksiyonu ve akciğer sağlığını değerlendirmede kullanımı ile ilgili sunumlar gerçekleştirdiler.

Sunum 1: Sanja Stanojevic; ERS bildiri: Global Lung Function Initiative (GLI): Akciğer hacimlerinin ölçümü için global multi-etnik referans değerlerin türetilmesi

Küresel Akciğer Fonksiyonu Girişimi (Global Lung Function Initiative (GLI)), dünyanın dört bir yanından araştırmacılar ve sağlık uzmanlarından solunum fonksiyonu sonuçlarını toplayarak Spirometri için referans denklemler oluşturmaktadır. Neden referans denklemler gereklidir? Örneğin çocukların hızlı büyüme dönemlerinde akciğer gelişimi yeterli düzeyde ve eş zamanlı olmayabilir veya normal yaşlanma sürecinde akciğer fonksiyonlarında azalma meydana gelmektedir. Bu nedenle yaş, ağırlık ve cinsiyete göre normal akciğer fonksiyon değerlerinin sağlıklı popülasyonda ne olduğunu bilmemiz gereklidir. Bu amaçla GLI'nin yaptığı çalışmada 33 ülkedeki 72 merkezden 160.000'den fazla veri noktasından 3 ve 95 yaş arası normal popülasyonun solunum fonksiyon verileri bir araya getirildi ve denklemler üretildi. Bunun sonucunda normal referans değerler elde edildi (Şekil 1). GLI, akciğer fonksiyonunun uygun bir şekilde yorumlanmasına izin verir ve tüm yaş gruplarında sabit kesme (cut-off) değerler yerine normalin alt limiti ve normalin üst limitini (LLN/ULN) belirleyerek daha doğru tahminler sağlar (1). Bu çalışmanın kısıtlılıkları ise, Kafkas ırkından az katılım olması, 20-40 yaş arası popülasyon katılımının az olması ve kullanılan ekipman farklılıklarının olması olarak belirtilmiştir.



Sekil 1. GLI çalışması sonucunda yaş gruplarına göre akciğer fonksiyonlarını gösteren grafikler (1).

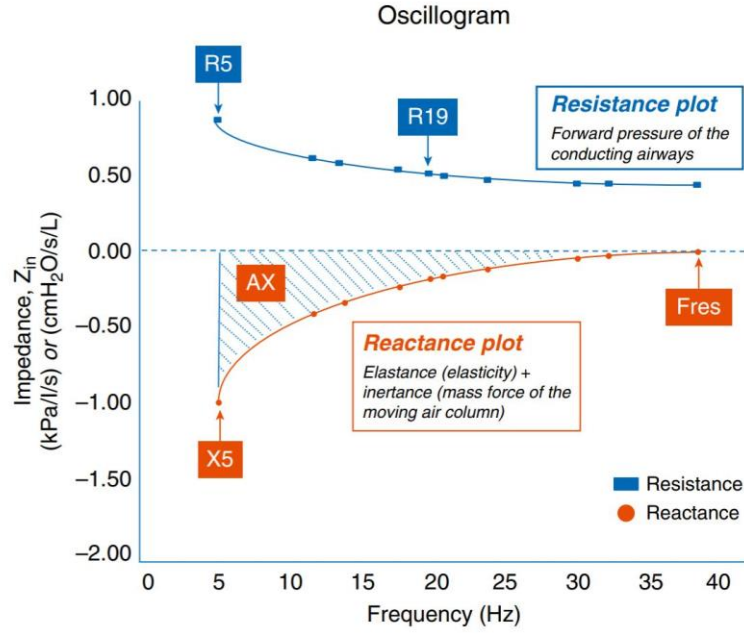
Sunum 2: Laura Graciela Gochicoa Rangel; Pediatrik akciğer hastalıklarında solunum fonksiyon testinin değerlendirilmesi

Sunumun amacı çocuklarda solunum fonksiyon testi endikasyonları ve değerlendirilmesini içermektedir. Pediatrik popülasyonda solunum fonksiyonu değerlendirme endikasyonları hastalığın altta yatan mekanizmasına göre değişmekle birlikte; astım, kronik öksürük, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, nöromuskuler hastalıklar, bronşit ve reaktif hava yolu hastalığı, obezite hipoventilasyon, primer silier diskinezi gibi hastalıklardır. Normal akciğer büyüme ve gelişme takibi için de solunum fonksiyonları değerlendirilebilir. Çocuklarda solunum fonksiyonlarını değerlendirirken büyüme ve gelişme durumu, yaşa göre farklı cihazların kullanılması gerektiği, test yapılan merkezde tüm pediatrik yaş gruplarına göre ekipmanların erişilebilir olması ve yeni teknolojilerin takip edilmesi önemlidir. Tüm bu standartlar göz önüne alınarak solunum fonksiyon testleri için laboratuvarlar kurulmalıdır. Örneğin kırsal alanda düşük kaynakları olan bir merkezde; mekanik değerlendirme el spirometresi veya flowmetre ile, gaz değişimi oksimetre ile ve egzersiz kapasitesi altı dakika yürüme testi (6MWT) ile ölçülebilir. Bir üst merkezde ise mekanik değerlendirme spirometre/ bronş provakasyon testleri, gaz değişimi oksimetre-kapnografi-karbonmonoksit difüzyon testleri, egzersiz kapasitesi 6MWT- treadmill desatürasyon testleri ve gerekirse ekshale nitrik oksit testleri ile yapılabilir. Özelleşmiş merkezlerde ise mekanik değerlendirme; osilometre, nitrojen washout, maksimal respiratuvar basınç testi, pletismografi ile, gaz değişimi karbon monoksit ve nitrik oksit difüzyon testleri, kapnografi ile, egzersiz kapasitesi kardiyopulmoner egzersiz testi-6MWT- treadmill desatürasyon

testleri ve gerekli durumlarda ekshale nitrik oksit, ekshale organik komponentlerin ölçümü ile yapılabilir.

Sunum 3: Omar S. Usmani; Yetişkinlerde yeni akciğer fonksiyon testleri ile zorlu spirometri

Rutin hayatta kullandığımız spirometre bugün 175. yaşını kutluyor. Bu süre içerisinde özellikle vital kapasite (VK)'nin sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. 1950'li yıllarda ise FEV ve FEV₁ Tanımları yapılarak tanısal anlamda kullanılmaya başlanılmıştır. O günden bugüne bir çeşit 'tanı karışıklığı' yaşanmaktadır. Bugün için hala kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) için kesin bir FEV₁/VC kestirim değeri tanımlanamamıştır. FEV₁/FVC sabit oranı özellikle yaşlılarda fizyolojik olarak azalan akciğer kapasitesine bağlı, yanlış tanı oranını artırmaktadır. Normalin alt sınırına göre tanı konulması önerilmiş ancak bu durum da sigara içen –FEV₁ değeri normal KOA hastaları için 'tanısal gri zon' oluşturmaktadır. Genel olarak bakıldığında Spirometre 'normal-fizyolojik olmayan' bir nefes manevrası üzerine kurulmuştur. CRYSTAL çalışması göstermiştir ki FEV₁, hasta tarafından bildirilen sonuçlarla zayıf korelasyon gösterir (2). Yine NETT ve ECLIPSE çalışmaları göstermiştir ki FEV₁ KOA hastalarında egzersiz performansını ile korelasyon göstermiyor (3,4). Sonuç olarak FEV₁, KOA gibi çeşitli klinik manifestasyonları olan bir hastalığın heterojenitesini tariflemek için yetersiz kalıyor. Küçük hava yollarını değerlendirmede gündeme gelen başka bir yöntem de osilometridir (5). Bu yöntemde hava yolu mekaniğini belirlemek için akciğerler içindeki hareketli havanın salınan basınç / akış sinyalleri kullanılır. Büyük hava yollarından yüksek osilasyon frekansları elde edilirken küçük hava yollarından düşük osilasyon frekansları elde edilir. Bu da distal havayolunu değerlendirme imkânı sağlamaktadır. Temel akciğer mekaniğini gösteren çıktısına ise 'osilogram' denir (Şekil 2).

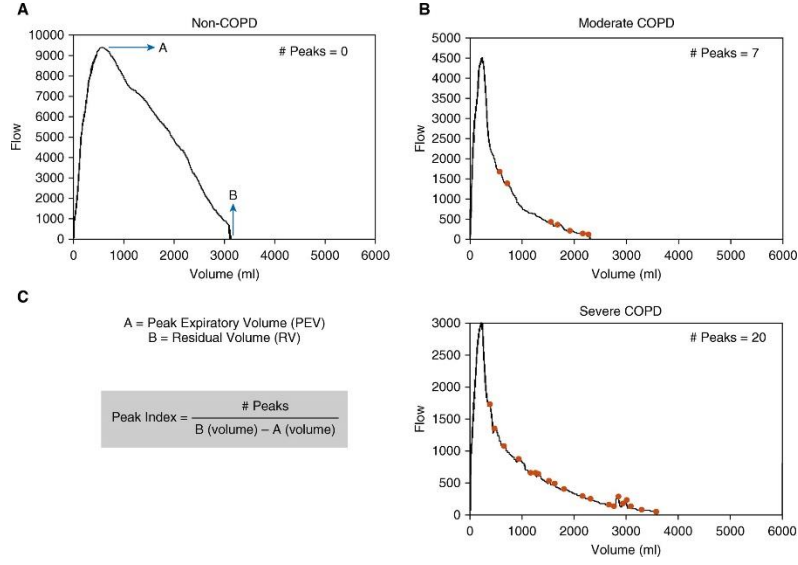


Şekil 2. Temel akciğer mekaniği indekslerini gösteren bir osilogram; resistance (R), reactance (X), resonant frequency (Fres), and area under the reactance curve (AX) (5).

Küresel Akciğer Fonksiyonu Girişimi (Global Lung Function Initiative (GLI)) tarafından, Osilometri için tüm dünyada referans aralıkları belirlenmesi için çalışmalar devam etmektedir. Literatürde osilometri ve spirometriyi karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar göstermiştir ki osilometrinin astım kontrolünü belirlemede daha sensitiftir, astım ve KOAH ayırımında kullanışlıdır, KOAH'ta ekspiratuvar akış kısıtlanmasını daha erken tespit eder (6,7,8). Astım ve KOAH'ın ötesinde toksik inhalasyon durumlarının tespitinde (9), akciğer transplantasyonunda akut rejeksiyonun gösterilmesinde (10), HIV hastalarının solunum fonksiyon değerlendirmesinde (11) ve interstisyel akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde (12) de kullanışlıdır.

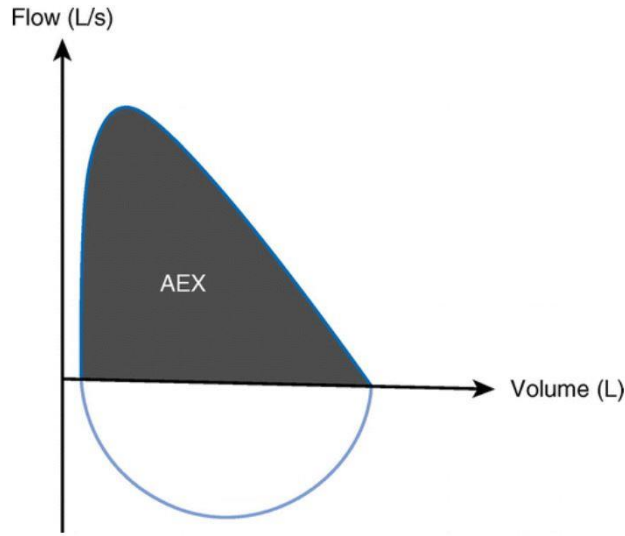
Astım ve KOAH patofizyolojisine bakıldığında farklı dönemlerde fizyolojik olarak ventilasyon heterojenitesi mevcuttur. Bu ventilasyon heterojenitesinden faydalanılarak gama sintigrafi yöntemi ile büyük ve küçük hava yolu değerlendirmesi yapılabilmektedir (13). Sintigrafide bu görünüme 'Ventilasyon Yamaları' (patchiness of ventilation) adı verilir. Örneğin bu yamalı görünüm akut astım atağındaki ventilasyon bozukluğunda görülebilir. Ventilasyondaki heterojeniteyi göstermenin bir başka yolu da 'Multiple Breath N₂ Washout Test'tir. Astım ve KOAH ayırımında da kullanılabilen bu test; hava yolu inflamasyonu, astım semptomları ve kontrolü, sigara içenlerde distal hava yolu değişikliklerinin saptanması da sağlamaktadır (14,15).

Mevcut spirometrik testlerin güncel kullanımına baktığımızda hava yolu obstruksiyonu ve heterojeniteyi gösteren ‘Peak Index’ ve ‘AEX’ karşımıza çıkmaktadır. Spirometride akım-volüm eğrisindeki tüm iniş çıkışlar bilgisayar programı yardımı ile hesaplanarak oluşturulan model ile Peak İndeksi elde edilmektedir (Şekil 3). Peak İndeksi, akciğer hastalığı, solunum yolu hastalığı, akciğer fonksiyonu düşüşü ve mortalitenin; bilgisayarlı tomografi ölçümleriyle ilişkili bir spirometri metriğidir (16).

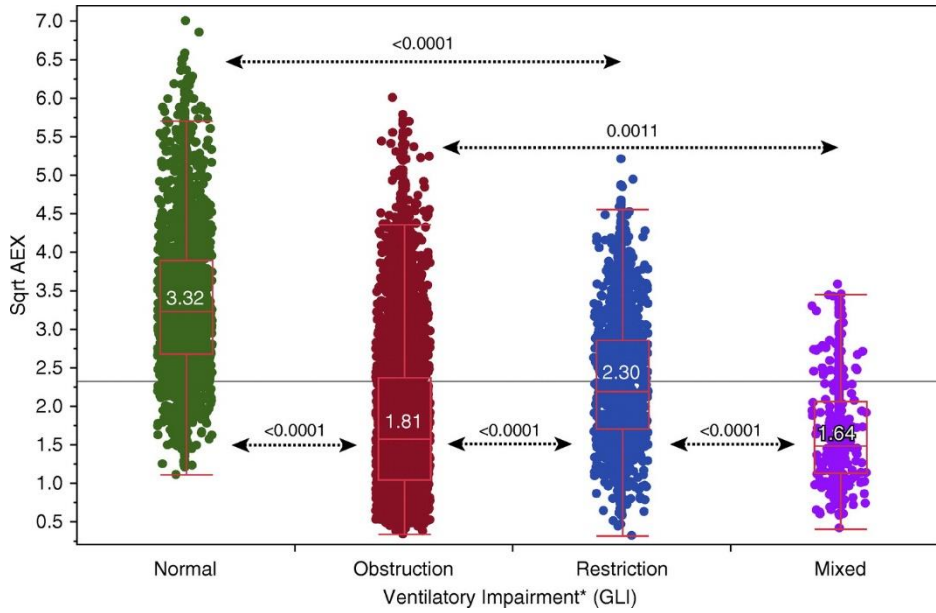


Şekil 3. KOAH hastalığı ilerledikçe akım-volüm eğrisinde peak sayısının arttığı görülüyor.

AEX’ ise ekspiratuvar akım-volüm eğrisi altında kalan alan hesabıdır (Şekil 4). Geleneksel spirometrik ölçümlerle birlikte akciğer fonksiyonu değerlendirmesine yeni bir yaklaşım sunan AEX, normal, obstrüktif, restriktif ve mixt bozukluklar arasında iyi bir ayırım yapabilir (Şekil 5) (17).



Şekil 4. Ekspiratuvar akış-hacim eğrisi altındaki alanın tasviri (AEX; $L^2 \cdot s^{-1}$ olarak), bir zorunlu solunum manevrası sırasında ekspire edilen hacme karşı anlık akışların integral fonksiyonu. AEX = ekspiratuvar akış-hacim eğrisi altındaki alan.

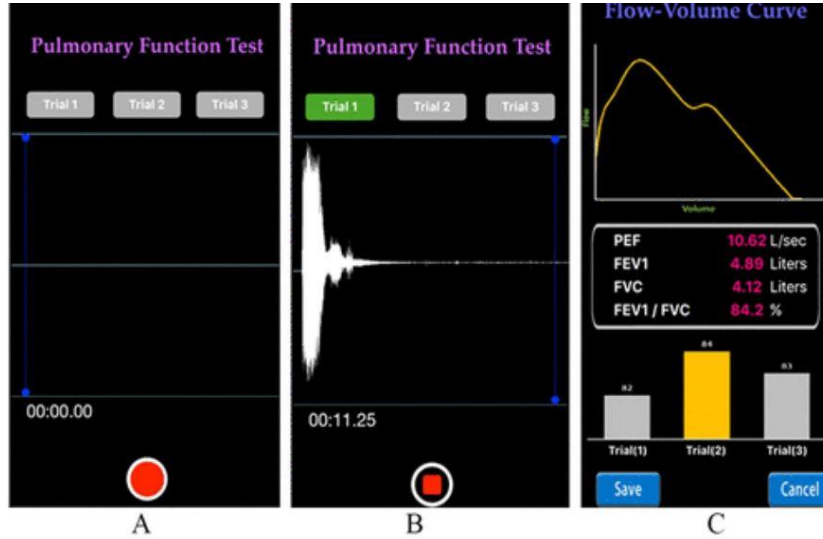


Şekil 5. Box-and-whisker plots of the square root of the area under the expiratory flow-volume curve (Sqrt AEX) for Global Lung Initiative (GLI)-defined obstruction, restriction, mixed ventilatory defects, or normal patterns.

COVID-19 pandemi sürecinde genel olarak hastaların uzaktan konsültasyonlar ile takip edilmesi gerekliliği doğmuştur. Solunum hastalıkları alanında yeni gelişen teknolojilerin kullanımı bu alanda kolaylık sağlayacaktır. Geliştirilmiş akıllı telefon uygulamaları, cep telefonu ile solunum fonksiyon testi yaparak değerlendirme imkânı sunmaktadır (Şekil 6-7) (18).



Şekil 6. Akıllı telefon uygulaması ile SFT imkânı



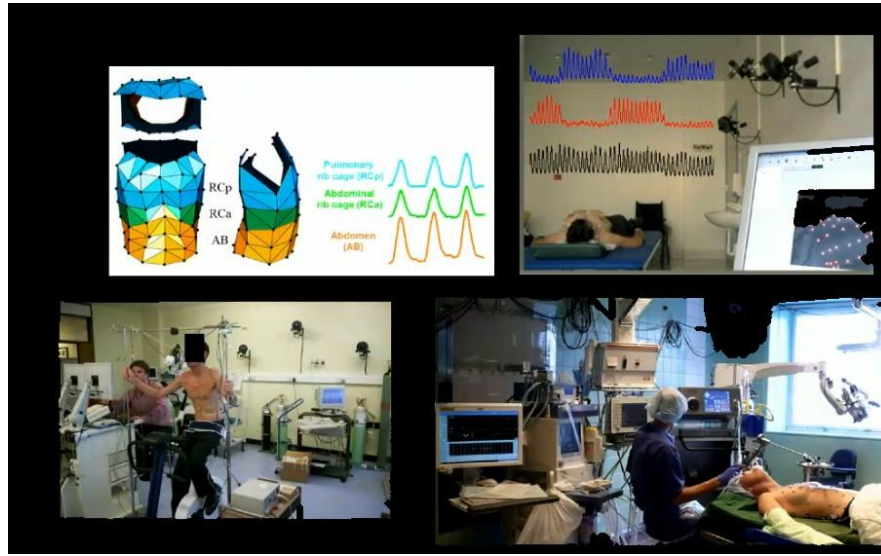
Şekil 7. Geliştirilmiş akıllı telefon uygulaması: (A) ölçüm başlatma, (B) güçlü ekshalasyonu kaydetme ve (C) sonuç hacim-akış eğrisi ve tahmini FVC, FEV₁, PEF ve FEV₁ / FVC.

COVID-19 hastalığı geçirenlere solunum fonksiyon testi yapılması önerilmiyor. Hastalık sonrası 30 günlük süre geçmesi beklenmeli ve yapılan testler tam koruyucu kişisel ekipman kullanılarak yapılmalıdır. ERS'nin bu konudaki önerileri MCgowan ve ark. yazmış olduğu raporda mevcuttur (19).

Sunum 4: Andrea Aliverti; Yaşlılara yeni solunum fonksiyon teknolojilerini uygulamak ve gelecekteki akciğer rejenerasyonu potansiyeli

Sunumun amacı solunum hastalıklarında inovatif gelişmeler, giyilebilir sensör teknolojileri ve solunum hastalıklarının fonksiyonel görüntülemesine yönelik bilgilendirme ve solunum yapı ve fonksiyonuna yönelik biyomühendislik gelişmeleri ile ilgili yenilikleri aktarmaktır.

1. Zorlu Osilasyon tekniği; Multifrekans analizine dayanan bir tekniktir. PEEP oto titrasyonu ve solunum fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılır. Özellikle çocuklar, uyum sorunu olan yetişkinler için solunum analizinde kolaylık sağlamaktadır. Rezistans; hava yolu, doku ve akciğer direncini gösterirken, Reaktans inspirasyon ve ekspirasyon değerlendirilmesi ile solunum analizine imkân vermektedir.
2. Göğüs duvarı yüzeyinin solunum esnasında torako-abdominal ölçümler ile şekil değişikliklerinin tespiti sayesinde solunum monitörizasyonu ventilasyonun non-invaziv olarak izlenmesini sağlar. Bu göğüs duvarına yerleştirilen sensörler- sensörlü kemerler ile yapılır. Bu yöntemle bir örnek 'opto-elektronik pletismografi'dir. Spontan nefes alışverişi, nöromuskuler hastalıklarda solunum takibi, koopere olamayan hastalarda solunum takibi, non invaziv mekanik ventilasyon ve egzersiz ile ölçümler sırasında solunum takibinde kullanılır (Şekil 8).



Şekil 8. Opto-elektronik pletismografi uygulama görüntüleri.

3. Fonksiyonel Görüntüleme: Manyetik Rezonans (MR); İn hale edilen gaz dağılımı göstermede kontrastlı MR, Volümler arası parankimal değişikliklerin izlenmesi için ise kontrastsız MR tetkiki kullanılmaktadır. Kontrast madde olarak hiperpolarize gaz veya oksijen kullanılır. Özellikle kistik fibrozis gibi hastalıklarda parenkim değerlendirmesi için kullanılmaktadır.
4. Yapay Zekâ; programa tanıtılan kurallar ve verilen girdi data yapay zekâ ile işlemlendirilerek klinik sorulara cevap verebilecek bir şema kurulur. Makine öğrenmesi ve Derin Öğrenme yöntemleri bu şemanın içinde kullanılan yöntemlerdir. Medikal görüntüleme yapılan tüm alanlara bu programlar uygulanabilir. Akciğer

görüntüleme alanında ise akciğer röntgeni, ultrasonografi, tomografi ile nodül takibi, hava yolu segmentasyonu, patolojinin tespiti ve klasifikasyonu için kullanılabilir. Akciğer görüntülemelerinin otomatik olarak raporlanması da buna dahildir. Yalnızca görüntüleme yöntemleri değil; solunum fonksiyon testlerinin standardizasyonu, zorlu osilasyon tekniğinde hastalığın tespiti, nefes analizi, akciğer seslerinin analizi, polisomnografi raporlanması ve telemonitör cihazları için kullanılabilir. Akıllı telefon uygulamaları ve buradan alınan datanın toplanarak yorumlanması ve hastaneye-hekime iletilmesi gibi programlar geliştirilmiştir.

5. Gelecek trend uygulamalar ise; bağlantılı ve bilişsel cihazlar ile olacaktır. Burada giyilebilir sağlık teknolojilerinin önemi büyüktür. Bu biyomedikal sensörler aktivite sayaçları, akıllı saatler, akıllı giysiler, vücutta ölçüm yapabilen yapışkan yamalar ve yutulabilecek kadar küçük akıllı implantlardır.

Bütün bunların yanında hassas medikal ve tahmin araçları çağında, akciğer fonksiyonundaki azalmanın erken belirleyicilerini daha doğru bir şekilde tanımlamak için daha karmaşık tanı modelleri geliştirilmektedir.

Referanslar

1. Philip H. Quanjer, Sanja Stanojevic, Tim J. Cole, Xaver Baur, Graham L. Hall, Bruce H. Culver et al. The ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal* Dec 2012, 40 (6) 1324-1343; DOI: 10.1183/09031936.00080312
2. Kostikas, K., Greulich, T., Mackay, A. J., Lossi, N. S., Aalamian-Mattheis, M., Nunez, X. et al. (2019). Treatment response in COPD: does FEV1 say it all? A post hoc analysis of the CRYSTAL study. *ERJ open research*, 5(1).
3. Brown, C. D., Benditt, J. O., Sciruba, F. C., Lee, S. M., Criner, G. J., Mosenifar, Z. et al. (2008). Exercise testing in severe emphysema: association with quality of life and lung function. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 5(2), 117-124.
4. Agustí, A., Calverley, P. M., Celli, B., Coxson, H. O., Edwards, L. D., Lomas, D. A. et al. (2010). Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory research*, 11(1), 122.
5. Usmani OS. Calling Time on Spirometry: Unlocking the Silent Zone in Acute Rejection after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 15;201(12):1468-1470. doi: 10.1164/rccm.202003-0581ED. PMID: 32209030; PMCID: PMC7301740.
6. Jabbal, S., Manoharan, A., Lipworth, J., & Lipworth, B. (2016). Utility of impulse oscillometry in patients with moderate to severe persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(2), 601-603.

7. Dellaca, R. L., Santus, P., Aliverti, A., Stevenson, N., Centanni, S., Macklem, P. T. et al. (2004). Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *European Respiratory Journal*, 23(2), 232-240.
8. Usmani, O. S., & Barnes, P. J. (2012). Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of medicine*, 44(2), 146-156.
9. Berger, K. I., Turetz, M., Liu, M., Shao, Y., Kazeros, A., Parsia, S. et al. (2015). Oscillometry complements spirometry in evaluation of subjects following toxic inhalation. *ERJ Open Research*, 1(2).
10. Cho, E., Wu, J. K., Birriel, D. C., Matelski, J., Nadj, R., DeHaas, E. et al. (2020). Airway Oscillometry Detects Spirometric-Silent Episodes of Acute Cellular Rejection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, (ja).
11. Ronit, A., Mathiesen, I. H., Gelpi, M., Benfield, T., Gerstoft, J., Pressler, T. et al. (2017). Small airway dysfunction in well-treated never-smoking HIV-infected individuals. *European Respiratory Journal*, 49(3).
12. Naglaa, B. A., & Kamal, E. (2016). Role of IOS in evaluation of patients with interstitial lung diseases. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 65(4), 791-795.
13. Usmani, O. S., Biddiscombe, M. F., & Barnes, P. J. (2005). 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), 1497-1504.
14. Downie, S. R., Salome, C. M., Verbanck, S., Thompson, B., Berend, N., & King, G. G. (2007). Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. *Thorax*, 62(8), 684-689.
15. Verbanck, S., Schuermans, D., Paiva, M., Meysman, M., & Vincken, W. (2006). Small airway function improvement after smoking cessation in smokers without airway obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(8), 853-857.
16. Bhatt, S. P., Bodduluri, S., Raghav, V., Bhakta, N. R., Wilson, C. G., Kim, Y. I. et al. (2019). The peak index: spirometry metric for airflow obstruction severity and heterogeneity. *Annals of the American Thoracic Society*, 16(8), 982-989.
17. Ioachimescu OC, Stoller JK. An Alternative Spirometric Measurement. Area under the Expiratory Flow-Volume Curve. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 May;17(5):582-588. doi: 10.1513/AnnalsATS.201908-613OC. PMID: 31899663; PMCID: PMC7193817.
18. Chung, H., Jeong, C., Luhach, A. K., Nam, Y., & Lee, J. (2019). Remote Pulmonary Function Test Monitoring in Cloud Platform via Smartphone Built-in Microphone. *Evolutionary Bioinformatics*, 15, 1176934319888904.
19. URL: <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h>

Oturum Adı: Keynote: European Reference Network for Rare Lung Disease (ERN-LUNG): Acting for Improved Cross Border Management of Rare Diseases

Nadir Görülen Akciğer Hastalıkları Avrupa Referans Ağı: Nadir Hastalıkların Gelişmiş Uluslararası Yönetimi

Oturum numarası: 311

Özetleyen: Dr. Dilara ÖMER TOPÇU

Kurum: Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: dilaraomerr@gmail.com

Özet:

Oturum başkanları: Vincent Cottin, Marlies S. Wijsenbeck

Kompleks akciğer hastalıkları, multidisipliner çalışmayı gerektiren erken tanının önem arz ettiği hastalıklardır. 2016 yılında ise nadir görülen akciğer hastalıklarına yönelik Avrupa Referans Ağı (ERN), ERN-LUNG kolu oluşmuştur. ERN-LUNG ile İPF, sarkoidoz, kistik fibroz, non- kistik fibroz bronşektazi, alfa-1 antitripsin eksikliği, pulmoner hipertansiyon gibi çoklu kompleks nadir görülen hastalıkların ele alınması amaçlanmıştır.

Avrupa referans ağının bilim adamları için öncelikli hedefi; bilgi, öneri, deneyimlerin paylaşıldığı sadece klinik değil araştırma, eğitim, veri tabanı oluşturma ve kılavuz geliştirmeye yönelik çalışmalar oluşturmaktır.

Avrupa Referans ağı-Nadir görülen akciğer hastalıkları: Ağ koordinasyon raporu 2020

Gerrot Rohde'nin sunumunu gerçekleştirdiği bu oturum, ERN-LUNG topluluğuna davet niteliğindedir. 2016 yılında kuruluşunda 20 üye ile başlayan üye sayısı, 2017 de 12 ülkeden 60 kişiye ulaşmıştır. Türkiye'de, destekleyen iki avrupa birliği dışı ülkelerden biridir.

Keynote: Phenotypic Spectrum in Primary Ciliary Dyskinesia

Primer Silier Diskinezi Fenotipik Spektrum

Heymut Orman'ın sunduğu bu oturumda primer silier diskinezi, gen defektleri ve tanı yöntemleri üzerine değinilmiştir. Primer silier diskinezi (PSD) tek gen hastalığı olmayıp klinik ve genetik olarak heterojen bir grubu özetlemektedir. Siliaların farklı ünitelerine etki

eden 40'tan fazla gen defekti mevcuttur. Çoğu PSD varyantları otozomal resesif kalıtılırken, yeni X-resesif katılan RPGR, PIH1D3 gen defektleri ve FOXJ1 otozomal katılan de novo hastalık mekanizmaları raporlanmıştır. PSD 'nin havayolu hastalığı belirtileri doğumdan hemen sonra başlamaktadır. Silia ve flagella fonksiyon kısıtlılığına bağlı üst ve alt solunum yolu dışında sağ/sol asimetri, infertilite, ependimal silia hareketsizliğine bağlı hidrosefali gibi klinik bulgular karşımıza çıkabilmektedir. Klinik olarak asimetri göstermeyen PSD gen defektleri de mevcut olup bu hastaların tanı alması gecikmektedir.

FOXJ1, siliogenezdeki majör regülatör gendir. Otozomal dominant de novo FOXJ1 mutasyonuna sahip hastalarda ciddi hava yolu hastalığı ve hidrosefalinin olduğu görülmüştür. PSD'de bir tarama yöntemi olan nazal NO üretimi, bu mutasyona sahip hastalarda normal olarak izlenmiştir. Avrupanın çoğu merkezinde elektron mikroskopi, PSD'de tanı aracı olarak kullanılmaktadır, ancak silier defektlerin %50 si elektron mikroskopisinde görülebileceği unutulmamalıdır.

Yüksek hızlı videomikroskopi ile silier aktivite değerlendirmesi tanısal amaçlı yapılabilmektedir ancak enfeksiyon gibi sekonder silier anormalliklere bağlı yanlış tanımlar oluşabilmektedir. Yeni gelişen metodlardan immünflorasan mikroskopi ile çoğu PSD varyantları saptanabilmektedir. Akciğer fonksiyonlarında hızlı düşme görülen hastalarda yapılan genetik analizler de PSD varyantlarını tanımlamada yardımcıdır. CCDC39, CCDC40 a bağlı oluşan mikrotübül hasarları hızlı %FEV₁ düşüklüğü yapan defektlerdendir.

Keynote: Genomically-Guided Therapies: A New Era for Cystic Fibrosis

Kistik Fibroz Tedavisinde Yeni Çağ: Genom Tedavisi

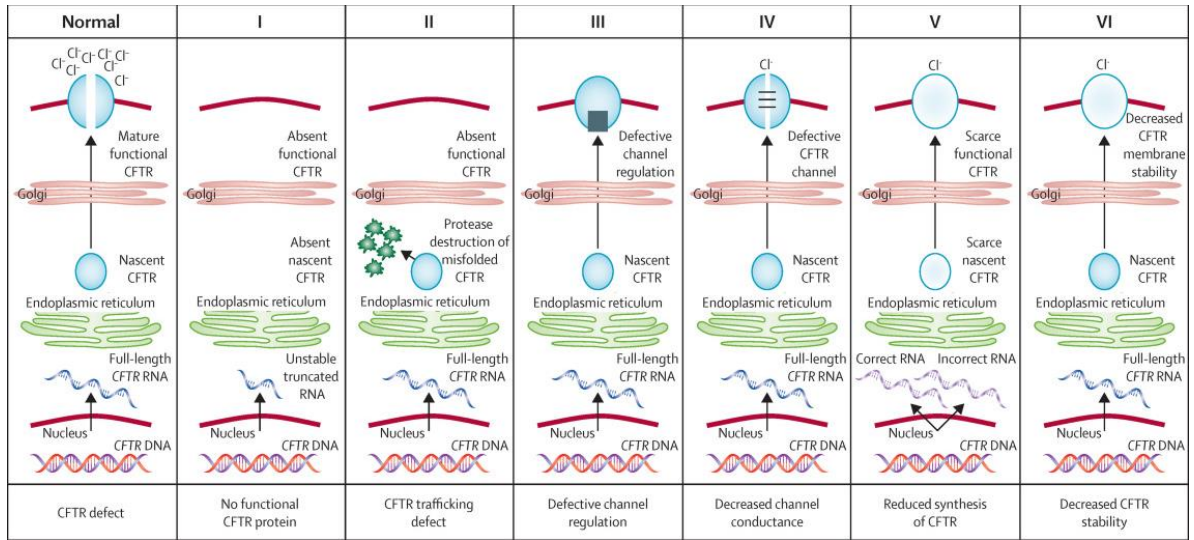
Marcus Mall'ın sunduğu bu oturumda; CFTR gen keşfi ve CFTR disfonksiyonuna yol açan farklı mutasyonlardaki moleküler mekanizmaların bulunması ile CFTR modülatör ilaçların buluşuna ve bu ilaçların klinik etkilerine değinmiştir.

Kistik fibroz, CFTR gen mutasyonu ile ortaya çıkan kronik progresif multiorgan tutulum gösteren bir hastalıktır.

Gen tedavileri için CFTR disfonksiyonunun moleküler mekanizmalarını anlamak gerekmektedir. CFTR proteinin fonksiyonel olmadığı, kanal regülasyonunda hasarın olduğu, CFTR protein sentez azalmasının görüldüğü, CFTR protein stabilizasyonun olmadığı durumlar bu mekanizmalardan bir kaçını oluşturmaktadır (Şekil 1) (1).

CFTR proteininin yanlış katlanım hasarına sebep olan 2000 çeşit CFTR mutasyonu mevcut olup, en çok bilineni F508del'dir.

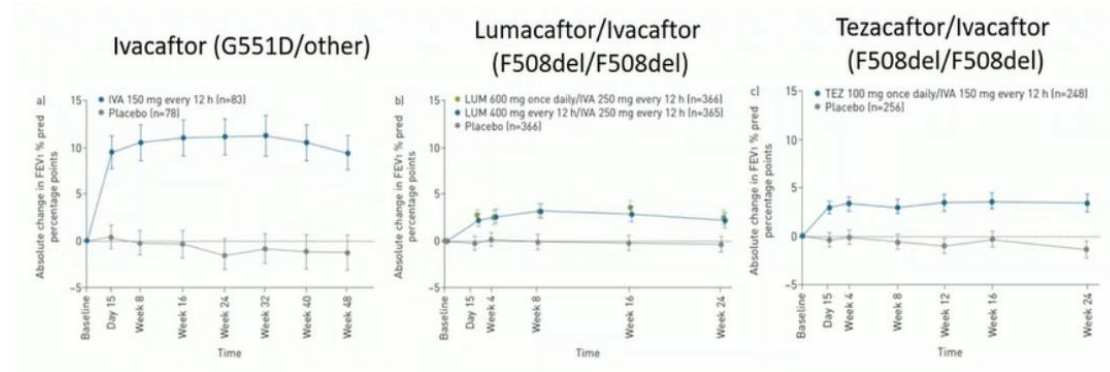
Hastalığın tanımlanmasından bu yana multidisipliner semptomatik tedavi yaklaşımlarından, genetik alandaki gelişmelerle yeni gen tedavi çalışmaları mevcuttur. Mutant CFTR, klor kanallarını aktive eden aktivatör ilaçlar (Ivakaftor), F508del mutasyonunda görülen CFTR proteininin yanlış katlanımına yönelik korrektor (Lumakaftor, Tezakaftor, Eleksakaftor) bunlardan birkaçını oluşturmaktadır.



Şekil 1. CFTR disfonksiyonunun moleküler mekanizmaları (1).

G551D mutasyona sahip hastalarda Ivakaftor'un etkilerinin incelendiği bir çalışmada ter kloru düzeylerinde azalma ve % FEV₁ değerlerinde artış izlenmiştir.

Lumakaftor/Ivakaftor ve Tezakaftor/Ivakaftorkombinasyon tedavilerinin F508del mutasyonuna sahip hastalara etkisini inceleyen farklı çalışmalarda %FEV₁ düzeylerinde artış izlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. F508del mutasyonlu bireylerde Lumakaftor/Ivakaftor ve Tezakaftor/Ivakaftorkombinasyon tedavilerinin %FEV₁ seviyelerine etkisi.

F508del mutasyonunda çoklu protein katlanma kusuru mevcut olduğundan, farklı CFTR korrektor kullanımının daha efektif olduğu düşünülmektedir (2).

3'lü (Tezakaftor,Ivakaftor, Eleksakaftor) tedavisinin Kistik Fibroz (KF) tekli F508 del mutasyonlu hastalara yapılan çalışmada ter klorunda 40 mmol/l ye yakın düşüş, %FEV₁ de artış ve alevlenmelerde azalma izlenmiştir (3).

3' lü tedavinin KF'li homozigot F508del mutasyonlu hastalara yapılan çalışmada yine terdeki klor oranında azalma ve %FEV₁ de artış izlenmiştir (4).

Referanslar

1. Bell SC, Mall MA et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective, *Lancet Resp Med.* 2020, Jan;8(1):65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
2. Keating D et al. VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles, *N Engl J Med* 2018; 379:1612-1620 ,DOI: 10.1056/NEJMoa180712
3. Middleton P, Mall MA et al , Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele,*NEJM* 2019, _Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
4. Heijerman HGM et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial, *Lancet* 2019, _Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

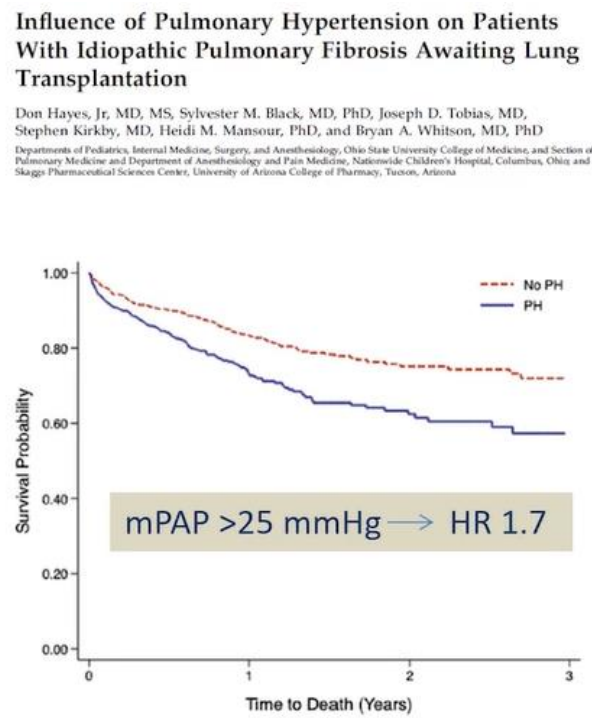
Keynote: Why Should We Care for The Vessels in İnterstitial Lung Disease?

Fibrotik Akciğer Hastalıklarında Vasküler Yapıyı Neden Önemsemeliyiz?

Horst Olschewski'nin sunumunu gerçekleştirdiği bu bölümde; idiopatik pulmoner fibrozlu hastalarda pulmoner hipertansiyon varlığının sağ kalımı azalttığı bildirilmiştir. UNOS veri

tabanında akciğer transplantasyonu adayı olan 6120 İPF hastasında yapılan bir çalışmada mPAP>25 olanlarda risk oranı 1.7 izlenmiştir (1) (Şekil 1). Viyana’da akciğer transplantasyonu yapılan KOAH, İPAH, İPF, donör hastaların akciğerleri incelendiğinde vazokonstriksiyona bağlı morfolojik yanıt görüldüğü gözlenmiştir. Bunlara, alfa SMA’ların (kontraktil protein) boyaması yapıldığında İPF’liler de daha fazla olduğu görülmüştür (2). Translasyonel tıp aracılığıyla nedene yönelik fibrotik akciğer üzerinden oluşturulan bleomisin, radyasyon, silika, asbest modelleri dışında intrinsik fibrotik aktivitesi olan, çoğunlukla akciğeri etkileyen Fra-2 fazla ekspresyonunun yapıldığı fare modellerinde perivasküler infiltrat ve vasküler remodelling izlenmekte ve pulmoner fibrozise ilerlemektedir (3). Konuya yönelik güncel çalışmalarda Fra-2 eksprese eden kemik iliği makrofajlarının akciğer fibroblastını, myofibroblasta döndürmede in vivo, in vitro etkili olduğu gösterilmiştir.

Fra-2 modeli ile yapılan diğer bir çalışmada ise meprin beta geninin vasküler remodellingte mediatör olduğu bulunmuştur. Pulmoner arteryal hipertansiyonun erken dönemde ANP ve sağ ventriküler sistolik basınçta artma ile başladığı gösterilmiştir (Şekil 1) (4).



Şekil 1. Ortalama pulmoner arter basıncı kullanılarak İdiyopatik Pulmoner Fibroz’lu hastalarda pulmoner hipertansiyonu (mavi çizgi) ve pulmoner hipertansiyonu olmayan (kırmızı çizgi) karşılaştıran Kaplan-Meier sağ kalım fonksiyonları

Referanslar

1. Hayes et al. Influence of pulmonary HT on patients with IPF awaiting lung transplantation Ann Thoracic Surg 2016;101:246-252
2. Hoffmann et al. Compartment specific expression of collagens and their processing enzymes in intra pulmonary arteries of IPAH patients AJRCCM 2014 190:98-111
3. Eferl et al. Development of pulmonary fibrosis through pathway involving the transcription factor Fra-2/AP-PNAS 2008;105:10525-10530 1
4. Biasin et al. Meprin beta, a novel mediator of vascular remodelling underlying pulmonary hypertension J pathol 2014;233:7-17

Keynote: Immun Defects, Rare Pulmonary Infections and Rare Lung Diseases

Primer İmmün Yetmezliklerde Nadir Görülen Pulmoner Enfeksiyonlar ve İnterstitiyel Akciğer Hastalıkları

John R Hurst' ün sunduğu bu oturumda primer immün yetmezlikler içinde primer antikor eksikliği (PAE) hastalıklarının (XLA, CVID) yaygın olduğuna değinmiştir. PAE'lerde rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar ve bir kısım hastada otoinflamatuar, otoimmün komplikasyonlar izlenebilmektedir. Granulomatöz-lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLİAH), akciğeri tutan otoimmün hastalıklardan biridir. PAE 'nde immunglobulin (Ig) replasmanı ile etkin tedavi mevcuttur. Primer immün yetmezlikli hastalarda akciğer enfeksiyonları, bronşektazi, GLİAH vb. görülebileceği gibi, ağır, inatçı, nadir, tekrarlayan enfeksiyonlarda primer immün yetmezlik akla getirilmelidir. Göğüs hastalıkları uzmanları ve klinik immunologların uyum içinde çalışması önem arz etmektedir.

İmmünoglobulin replasman tedavisi alan yaygın, değişken immün yetmezlik (CVID) hastalarında prognoz normalleri gibidir. Ancak %15'lik grupta otoimmün, otoinflamatuar sitopeni, splenomegali, GLİAH gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (1).

GLİAH, CVID hastalarda görülen bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Akciğerde lenfositik infiltrat ve/veya granulomun eşlik ettiği hastalıkta, ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konur. Erken dönemde yaygın nodüller, buzlu cam alanları ile başlayan süreç fibrozise kadar ilerleyebilir. Sistemik steroidler ilk seçenek tedaviyi oluşturmaktadır (2). Semptomatik, akciğer fonksiyonlarında azalması olan hastalarda sistemik steroid kullanımında uzlaşmış olsa da asemptomatik, akciğer fonksiyon değerlerinde kaybı olmayan durumlarda takip eden uzman görüşü belirleyicidir (2). eGLILDnet, 2019 da kurulan

göğüs hastalıkları uzmanları, immünolog, radyolog, patoloğ, hastaların ve araştırmacıların dahil olduğu topluluktur. GLİAH a yönelik araştırma, tartışma, tedavi uzlaşısı geliştirme ve prospektif veritabanı oluşturmak adına kurulmuştur (3).

Referanslar

1. Resnick ES et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood 2012;119:1650-1657
2. Hurst JR et al. BLF/UKPIN Consensus Statement on the definition , diagnosis, and management of GLILD in covid . J allergyclin. ImmunolPractç2017 ;938-945
3. Hurst JR, Warnatz K; ERS eGLILDnetClinicalResearchCollaboration.ILD in PrimaryImmunodeficiency: towards a brighterfuture. EUR Resp. J. 2020; 55(4):2000089

Çıkarımlar:

- Avrupa Referans ağının nadir görölen akciğér hastalıklarına yönelik oluşturulan kolu (ERN-LUNG) ile İPF, sarkoidoz, kistik fibrozis, Non-kistik fibröz bronşektazi, alfa-1 antitripsin eksikliği, pulmoner hipertansiyon gibi çoklu kompleks nadir görölen hastalıkların ele alınması amaçlanmıştır.
- Primer silier diskinesi (PSD) klinik ve genetik olarak heterojen bir grubu özetleyen 40 tan fazla gen defekti görölen hastalık grubudur. PSD için çoklu tarama yöntemi bulunmakta olup, yeni gelişen metodlar ile çoğu PSD varyantları saptanabilmektedir.
- CFTR gen keşfi ve CFTR disfonksiyonuna yol ačan farklı mutasyonlardaki moleküler mekanizmaların bulunması ile CFTR modölatör ilaçlar bulunmuştur, yapılan klinik çalışmalarda bu genom tedavilerinin FEV₁ değerlerinde artma, ter klor oranlarında azalma ve alevlenmelerde azalmaya yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur.
- Fibrotik akciğér hastalıklarında pulmoner hipertansiyon gelişiminin sağ kalımı azalttığı bildirilmektedir.
- GLİAH, COVID hastalarda görölen bir interstisyel akciğér hatalığıdır. Akciğérde lenfositik infiltrat ve/veya granulomun eşlik ettiği hastalıkta, ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konur. Erken dönemde yaygın nodöler, buzlu cam alanları ile başlayan süreç fibrozise kadar ilerleyebilir. Sistemik steroidler ilk sečenek tedaviyi oluşturmaktadır.

Oturum Adı: State of the art session: Sleep and breathing disorders From screening to optimal management

Oturum Numarası: 316

Özetleyen: Uzm. Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜ

Kurum: Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: drozgeaydinguclu@gmail.com

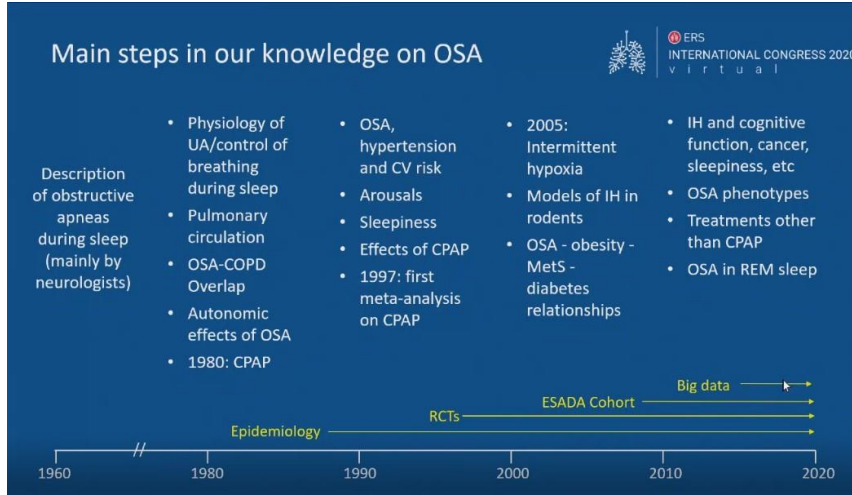
Özet:

The Sadoul Lecture: Obstructive sleep apnea- past, present, and future

Maria Bonsignore

Günümüze kadar OSAS konu başlığında 33,747 çalışma, 2019 yılında 2,700 üzerinde makale literatürde bulunmaktadır. Deneysel araştırmalar ile aterogenez, oksidatif stres ve sempatik aktivasyon gibi OSAS'ın kardiyovasküler sistem üzerine zararlı etkilerini, gözlemsel araştırmalar ile tedavi edilmeyen ağır OSA olgularında artan kardiyovasküler mortalite ve morbidite ve CPAP'ın koruyucu etkisini değerlendirmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar ile gündüz uyku hali olmayan olgularda koroner arter hastalığı ile birlikte OSA olan olgular ile akut koroner sendromu olan OSA olgularında CPAP kullanımının kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (SAVE-RICCADSA, ISAACC).

OSA ile ilgili yeni ölçümler, OSA fenotipleri ve komorbiditeler üzerine etkileri, OSA'nın kognitif fonksiyon ve demans üzerine etkileri, rezidüel uyku hali ve yeni tedaviler, kişiselleştirilmiş tedavi-ilaç ya da diğer CPAP dışı tedavi yöntemleri, solunum hastalıkları ile birliktelik gösteren OSA'nın klasik OSA'dan farklılıkları, pedyatrik OSA'nın yetişkin OSA riskini arttırıp attırmadığı gelecek ile ilgili OSA konusunda merak edilen başlıklardır (Şekil 1).



Şekil 1. OSA üzerine bilgileri içeren temel basamaklar

Screening for sleep disordered breathing: in whom and how

Sophia E. Schiza

Toplum bazlı, skorlama hedefli prevalans çalışmalarına OSA göre erkeklerde %27, kadınlarda %23 oranında görülmekte iken OSAHS göre erkeklerde %6, kadınlarda %4 oranında görülmektedir. OSA'nın artmış sistemik kan basıncı, pulmoner hipertansiyon, aritmi, kalpte remodeling ile birlikte konjestif kalp yetmezliği, diyabet, dislipidemi, koroner arter hastalığı, inme ve kardiyovasküler mortalite gibi metabolik ve kardiyovasküler etkileri bulunmaktadır. Hafif OSA varlığının-özellikle AHI 11-15 aralığında- sistemik arteriyel hipertansiyon bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Bazı bölgelerde OSA az tanınan ve tanı koyulan bir hastalık olarak nitelendirilmektedir. Jackson Heart Health Study'ye göre %24 olgunun AHI'si >15 olarak saptanmıştır. On-line OSA hastalık iletişim ağı katılımcıların %65'i 2 yıldan fazla tanınış gecikme yaşadığını belirtmiştir. Birinci basamak sağlık hizmeti ele alındığında, hastaların 3'te biri OSA için yüksek riskli olmasına rağmen çoğu hasta uyku ile ilişkili solunum bozukluğu açısından sorgulanmamaktadır (Tablo 1 ve 2).

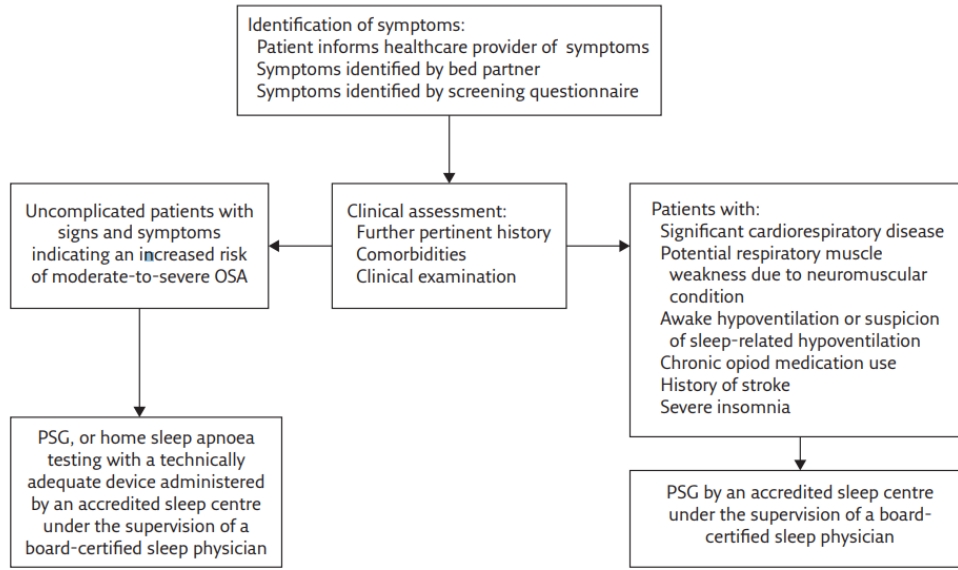
Tablo 1. OSA semptomları açısından sorgulanması gereken yüksek riskli hasta grubu

Obesity (BMI > 35)
Congestive heart failure
Atrial fibrillation
Treatment refractory hypertension
Type 2 diabetes
Nocturnal dysrhythmias
Stroke
Pulmonary hypertension
High-risk driving populations
Preoperative for bariatric surgery

Tablo 2. OSA ile ilişkili sorgulanması gereken durumlar

Is the patient obese?
Is the patient retrognathic?
Does the patient complain of daytime sleepiness?
Does the patient snore?
Does the patient have hypertension?

Diyabet olgularında obezite, artmış boyun çevresi ve bel çevresi ile birlikte OSA prevalansı (%58) olarak bildirilmiştir. CPAP tedavisinin kan şekeri regülasyonu üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu konsensusuna göre diyabetik olguların mutlaka horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali semptomlarının sorgulanması önerilmektedir. Obez, orta yaşlı ve erkek cinsiyet OSA için majör risk faktörü olup motorlu araç kullananlarda bu riskli grup BMI, boyun çevresi, komorbiditeler ve trafik kazası öyküleri açısından sorgulanmalıdır (Şekil 1). Gebelik döneminde %10-32 olguda OSA görülebilmektedir. OSA gebelikte gestasyonel diyabet, hipertansiyon ve preeklampsi gibi maternal mortalite ve morbidite ile fetal gelişimi etkileyen klinik durumlara yol açabilmektedir.



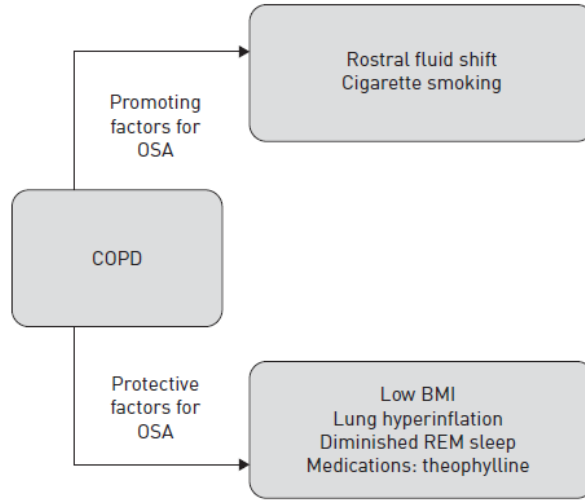
Şekil 1. Profesyonel sürücülerde OSA açısından tarama

Cinsiyete göre OSA semptomlarında farklılıklar olabileceği, kadınlarda dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk, sabah baş ağrısı, uykusuzluk, duygu durum değişiklikleri, irritabilite, uyku bölünmesi ve sık uyanma semptomlarının erkeklere göre daha sık görüldüğü horlama ve gündüz uyku hali semptomlarının her iki cinsiyette benzer sıklıkta olduğu bildirilmiştir.

Obezite hypoventilasyon sendromu (OHS) olgularında gündüz hiperkapniden önce uyku sırasında hypoventilasyon gelmektedir, bu nedenle gündüz hiperkapni varlığı zaten gelişmiş bir OHS'yi temsil etmektedir. Normal pH düzeyine rağmen artmış bikarbonat varlığı (>27 mm/L) kronik hiperkapniyi desteklemektedir.

Tablo 3. KOAH olgularında uyku bozukluğu ile ilişkili semptom ve bulgular

<p>Sleep-related symptoms such as snoring, gasping and choking, as well as nocturia or morning headache Increased daytime sleepiness Signs of obesity including BMI >30 kg·m⁻² in men and >35 kg·m⁻² in women, neck circumference >43 cm in men and >41 cm in women Reduced daytime pulse oxygen saturation (<93%) at rest or during exercise Daytime hypercapnia Signs of pulmonary hypertension or right heart failure, such as peripheral oedema Polycythaemia Patients who use opioids and/or hypnotic medications Comorbidities such as atrial fibrillation, end-stage renal disease, type 2 diabetes, heart failure, difficult to treat hypertension and stroke</p>
--



Şekil 2. Overlap sendromunun prevalansını etkileyebilecek KOAH ve OSA arasındaki etkileşimler

OSA tanısından kullanılabilir tarama anketleri olarak gündüz aşırı uyku halini değerlendiren Epworth uykululuk ölçeği ile OSA riskini değerlendiren Berlin anketi ve STOP-BANG ölçeği bulunmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Obstrüktif Uyku Apnesini Tanımlama Yöntemleri

Metric	Description	Additional information	Sensitivity, % ^a	Specificity, % ^a
Questionnaire				
Berlin Questionnaire	Eleven items grouped in 3 domains: snoring/apneas, fatigue/sleepiness, and obesity/hypertension. Range, 0-3; 0 indicates the lowest risk and 2-3 indicate high risk of OSA.	Developed for assessing sleep apnea risk in the primary care setting.	77 (73-81)	44 (38-51)
STOP-Bang questionnaire	Eight items assess snoring, sleepiness, apneas, hypertension, obesity, neck girth, age, and sex. Range 0-8; 0 indicates the lowest risk of OSA.	Developed for sleep apnea screening in the preoperative setting.	90 (86-93)	36 (29-44)
Epworth Sleepiness Scale	Self-administered assessment of sleep tendency in 8 common situations. Range 0-24; 0 indicates the least sleepy and greater than 10 indicates excessive sleepiness.	Widely used for assessing sleepiness and response of sleepiness to therapy; not useful in screening for OSA.	47 (35-59)	62 (56-68)

OSA riskinin değerlendirildiği yeni bir skorlama yöntemi olan new simple clinical score (NoSAS) ile yapılan iki ayrı validasyon çalışmasında negatif prediktif değeri sırasıyla %90 ve %98 olarak sonuçlanmıştır. Bu skorlamada boyun çevresi >40 cm, obezite, horlama, yaş >55, erkek cinsiyet varlığı parametreleri üzerinden bir risk değerlendirmesi yapılmaktadır (Marti Soler H, Lancet 2016).

Oksijen desaturasyonu ile nazal flow ölçümü yapan iki kanallı portable uyku testi ile eş zamanlı polisomnografinin değerlendirildiği bir çalışmada 2 kanallı yöntemin sensitivitesinin %88 spesivitesinin %82 olduğu saptanmıştır. Asemptomatik OSA için tarama yapmanın yararları ve zararları arasındaki dengeyi değerlendirmek için yetersiz veri bulunmaktadır.

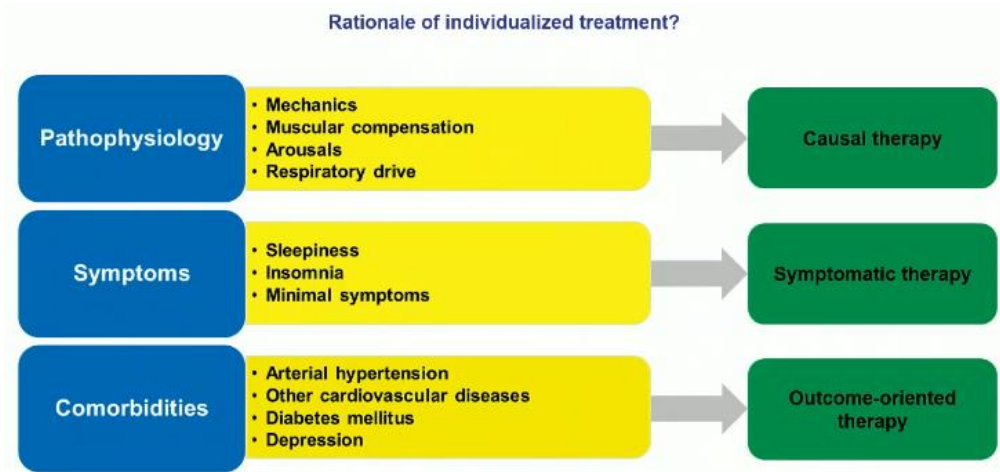
Çıkarımlar:

- OSA, önemli mortalite ve morbidite ile yaygın, multifaktöryel bir hastalıktır, ancak hala yetersiz teşhis edilmekte ve yeterince tedavi edilmemektedir.
- Tedavi ile bu sonuçlar iyileşmektedir ve bu özellikler OSA'yı tarama için ideal bir aday yapmaktadır.
- OSA tanısında taramaya yönelik güvenli, basit, hızlı, düşük maliyetli ve uygulaması kolay anketler bulunmaktadır ve bunlardan bazıları iyi bir özgüllük ve duyarlılığa sahiptir.
- Asemptomatik OSA için tarama yapmanın yararları ve zararları arasındaki dengeyi değerlendirmek için yetersiz veri bulunmaktadır.

Personalized treatment in sleep disordered breathing

Winfried J. Randerath

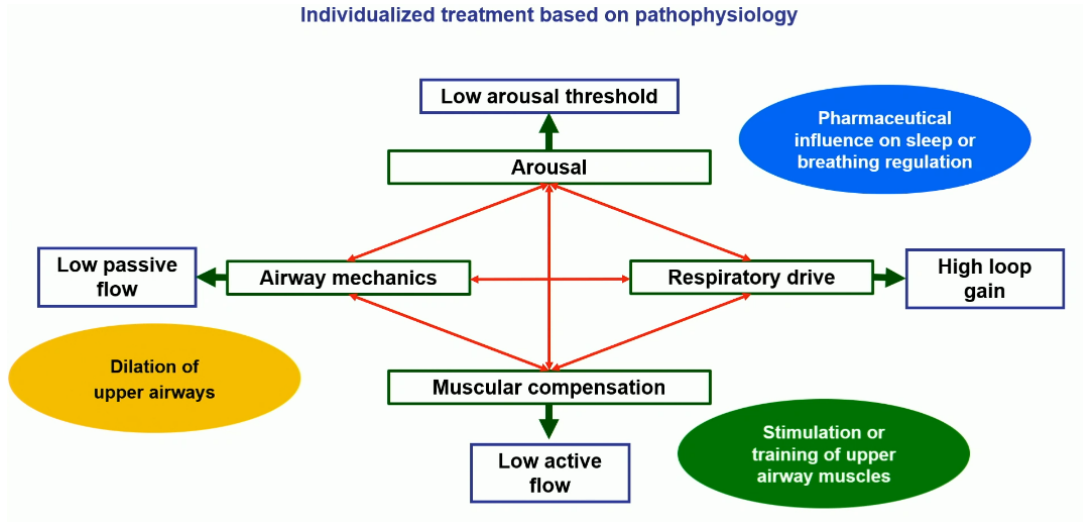
Mevcut tedavi planı OSA'da AHI'ye bağımlı olarak düzenlenmektedir ancak AHI ile semptom ve komorbiditeler arasında tutarsızlıklar mevcuttur. Bu nedenle kişiselleştirilmiş tedavi gündeme gelmektedir. Günümüzde uygulanan tedavi uygulamaları beraberinde birtakım problemler getirmektedir. Tanıda semptomlar ve AHI baz alınarak tedavi planı yapılması, bilinçsizce PAP tedavisi planı, tedavi uyumunun önemsenmemesi, tedavide yetersiz yanıt, komorbiditelerin iyiye doğru gitmemesi bu problemlerden bazılarıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Kişiselleştirilmiş tedavinin gerekçesi

Kişiselleştirilmiş tedavi ile patofizyolojiye yönelik nedensel tedaviler, aşırı uyku hali, uykusuzluk gibi semptomlara yönelik semptomatik tedavi ve komorbiditelere yönelik sonuç

odaklı tedaviler planlanabilmektedir. Kişiselleştirilmiş tedavide hastanın üst hava yolu morfolojisi, arousal eşiği, loop gain ve kas yanıtı önem arz etmektedir. OSA olmayan obez olgularda artmış yanıtı bulunmaktadır. Obez olgularda OSA olgularına göre daha fazla kas yanıtı olgusu, obez olmayan olgulara göre obezlerde artmış loop gain varlığı tespit edilmiştir. OSA olgularında artmış arousal eşiği bildirilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Kişiselleştirilmiş tedavinin patofizyoloji odaklı uygulaması

Farmakolojik tedavide nonadrenalin uptake inhibitörleri ve antimuskarinerjik ajanların değerlendirildiği çift kör randomize kontrollü araştırmada gece yatmadan önce oral olarak uygulanan noradrenerjik ve antimuskarinik ajanların kombinasyonunun OSA şiddetini büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

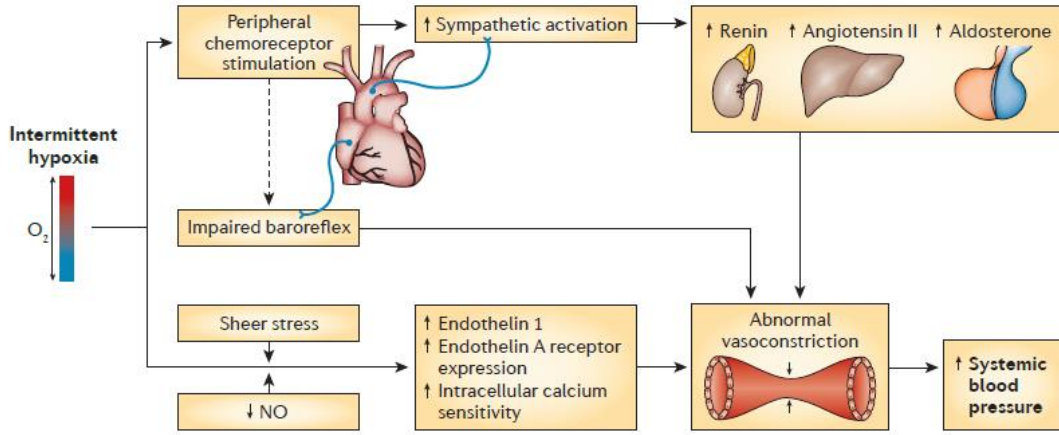
Çıkarımlar:

- OSA'da AHI'ye bağımlı olarak düzenlenlenen tedavide AHI ile semptom ve komorbiditeler arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır.
- Kişiselleştirilmiş tedavi ile patofizyolojiye yönelik nedensel tedaviler, aşırı uyku hali, uykusuzluk gibi semptomlara yönelik semptomatik tedavi ve komorbiditelere yönelik sonuç odaklı tedaviler planlanabilmektedir.
- Kişiselleştirilmiş tedavide hastanın üst hava yolu morfolojisi, arousal eşiği, loop gain ve kas yanıtı önem arz etmektedir

Sleep disordered breathing, CVD and Continuous Positive Airway Pressure

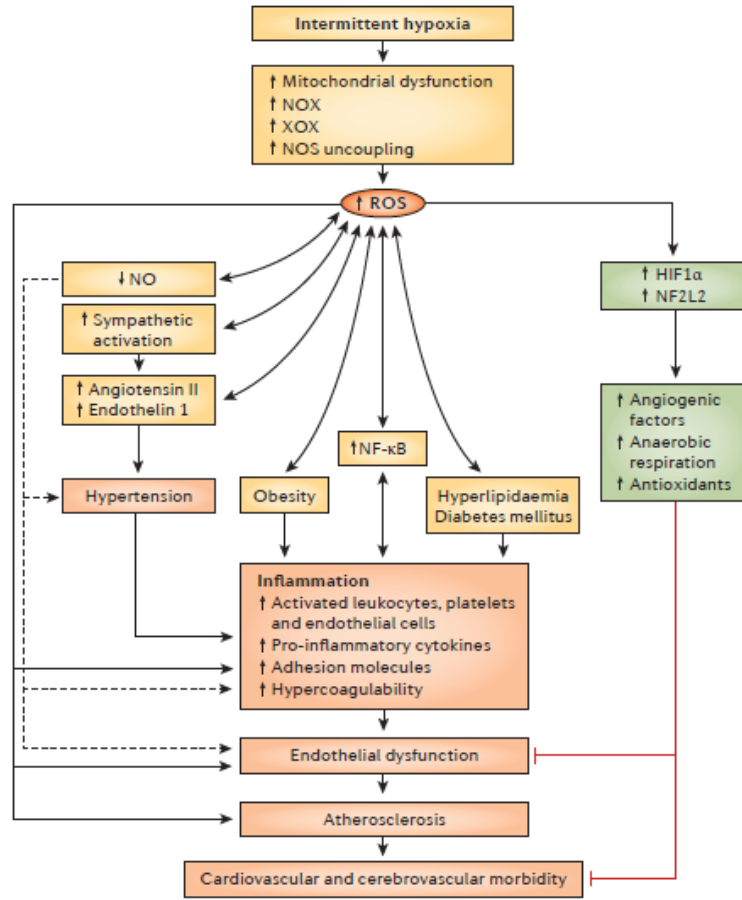
Patrick Lévy

İntermittan hipoksi, kan oksijen içeriğindeki azalmalara (hipoksik ventilatör yanıt) göre solunumsal yanıtı ve karbondioksit düzeyine göre (hiperkapnik ventilatör yanıt ventilatör yanıt) kan basıncındaki kısmi artışları kontrol eden periferik kemoreseptörleri (karotis gövdelerinde bulunur) aktive etmektedir. Bu kemorefleksler anjiyotensin II ve aldosteron sistemini aktive eder ve vazokonstriktör aktiviteyi arttırmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. İntermittan hipoksiye sekonder otonom sinir sistemi aktivasyonu ile kan basıncı yüksekliğinin şematik değerlendirilmesi

İntermittan hipoksi, reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretimini tetikleyerek, mitokondriyal disfonksiyonu indükleyerek, NADPH oksidaz (NOX) ve ksantin oksidazı (XOX) aktive ederek ve nitrik oksit sentaz (NOS) ayrılmasını indükleyerek oksidatif strese yol açmaktadır. ROS'un nitrik oksit (NO) ile etkileşimi, NO'nun biyoyararlanımını azaltırken oksidatif stresi daha da artırmakta ve böylece hipertansiyon, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, hiper-koagulasyon ve ateroskleroza tetiklemektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Oksidatif stres, OUAS'ta sempatik aktivasyonu, hücresel ve sistemik inflamasyonu ve vasküler komorbiditeleri etkilemektedir

OSA, sekonder hipertansiyonun bilinen bir nedenidir. OSA ile inme, aritmi, ani ölümler ve kardiyovasküler mortalite arasında ilişki bulunmaktadır. OUA olan non-sleepy hipertansif hastalarda 1 yıllık CPAP tedavisi kullanımı kan basıncında küçük bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu etki yalnızca CPAP'ı gecelik 5,6 saatten fazla kullanan hastalarda belirgindir (Tablo 1).

Tablo 1. Tedavi uyumu ile kan basıncında değişimin takibi

Hours	Systolic Blood Pressure			Diastolic Blood Pressure			Epworth Sleepiness Scale Score		
	Coeff (SE)	95% CI (P Value)		Coeff (SE)	95% CI (P Value)		Coeff (SE)	95% CI (P Value)	
≤3.60	0.07 (1.692)	-3.98, 4.12 (P = 0.9688)		-1.38 (1.060)	-3.92, 1.15 (P = 0.1926)		-0.208 (0.3693)	-1.09, 0.68 (P = 0.5745)	
3.61 to 5.65	-1.43 (1.461)	-4.93, 2.06 (P = 0.3273)		-1.18 (0.912)	-3.37, 1.00 (P = 0.1964)		-1.225 (0.3235)	-2.00, -0.45 (P = 0.0002)	
>5.65	-3.73 (1.372)	-7.02, -0.45 (P = 0.0069)		-3.51 (0.857)	-5.57, -1.46 (P = 0.0001)		-1.357 (0.3013)	-2.08, -0.64 (P < 0.0001)	

Barbé ve arkadaşlarının OSA olan non-sleepy hasta kohortunda CPAP tedavisinin hipertansiyon veya kardiyovasküler olay insidansı üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında gündüz uykululuğu olmayan OSA olgularında, usual-care ile

karşılaştırıldığında CPAP kullanımı, hipertansiyon veya kardiyovasküler olay insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmadığı saptanmıştır.

McEvoy ve arkadaşları tarafınca SAVE çalışmasında koroner arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık öyküsü olan orta ila şiddetli OSA olguları rastgele olarak CPAP ve usual care (CPAP grubu) veya tek başına usual care şekilde randomize edilmiş, intention-to-treat popülasyonda gerçekleştirilen primer analizde (CPAP grubunda 1346 hasta ve usual-care grubunda 1341 hasta), CPAP kullanımının usual-care grubuna göre önceden belirlenmiş birincil sonlanım noktasında daha düşük bir oranla sonuçlanmadığı gözlemlendi (bir bileşik kardiyovasküler nedenlerden ölüm, miyokardiyal enfarktüs, felç veya kararsız anjin, kalp yetmezliği veya geçici iskemik atak nedeniyle hastaneye yatış) (HR with CPAP, 1.10; %95CI (0,91-1,32); P = 0.34). Önceden belirlenmiş birden çok alt grupta anlamlı bir etkinin olmadığı gözlemlendi. Primer sonlanım noktası için olumsuz sonuca rağmen, CPAP yaşam kalitesi, ruh hali, gündüz uykululuk ve iş üretkenliği üzerinde önemli bir faydalı etkiye sahipti (Tablo 2).

Tablo 2. Primer ve sekonder kardiyovasküler sonlanım noktası

End Point	CPAP Group (N=1346)	Usual-Care Group (N=1341)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)			
Primary composite end point ^a	229 (17.0)	207 (15.4)	1.10 (0.91–1.32)	0.34
Secondary end points				
Components of primary end point				
Death from cardiovascular causes	25 (1.9)	30 (2.3)	1.22 (0.58–2.07)	0.50
Myocardial infarction	44 (3.3)	39 (2.9)	1.00 (0.74–1.34)	0.95
Stroke	62 (4.6)	68 (5.1)	0.92 (0.68–1.25)	0.64
Hospitalization for heart failure	17 (1.3)	17 (1.3)	0.98 (0.50–1.92)	0.96
Hospitalization for unstable angina	22 (1.6)	20 (1.5)	1.09 (0.52–2.27)	0.70
Hospitalization for transient ischemic attack	16 (1.2)	9 (0.7)	1.75 (0.77–3.95)	0.18
Other vascular end points				
Composite of ischemic cardiovascular events ^b	207 (15.4)	191 (14.2)	1.07 (0.88–1.31)	0.49
Composite of major cardiovascular events ^c	117 (8.7)	120 (8.9)	0.96 (0.74–1.23)	0.72
Composite of cerebral events ^d	40 (3.0)	74 (5.5)	1.06 (0.77–1.45)	0.72
Composite of cardiac events ^e	167 (12.4)	157 (11.7)	1.06 (0.85–1.31)	0.52
Revascularization procedures	69 (5.1)	74 (5.5)	1.33 (0.98–1.79)	0.07
Death from any cause	40 (3.0)	43 (3.2)	0.91 (0.59–1.40)	0.67
New-onset atrial fibrillation ^f	22 (1.6)	15 (1.1)	1.46 (0.76–2.81)	0.26
Newly diagnosed diabetes	66 (4.9)	76 (5.7)	0.85 (0.61–1.19)	0.35

^a The primary composite end point included death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure, unstable angina, and transient ischemic attack.

^b The composite end point of ischemic cardiovascular events included cardiovascular death, myocardial infarction, ischemic stroke, and hospitalization for either an ischemic coronary (angina) or cerebral (transient ischemic attack) event.

^c The composite end point of major cardiovascular events included cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke.

^d The composite end point of cerebral events included any stroke and hospitalization for transient ischemic attack, including fatal events; this composite end point was not prespecified in the trial protocol.

^e The composite end point of cardiac events included any myocardial infarction and hospitalization for unstable angina, atrial fibrillation, or heart failure, including fatal events; this composite end point was not prespecified in the trial protocol.

^f New-onset atrial fibrillation was confirmed through electrocardiography.

Obstrüktif uyku apnesinin ve CPAP ile tedavisinin akut koroner sendrom olgularının klinik gelişimi üzerindeki etkisinin değerlendirildiği ISAACC çalışmasında akut koroner sendromlu non-sleepy hastalar arasında, OSA varlığının kardiyovasküler olayların artmış prevalansı ile ilişkili olmadığı ve CPAP ile tedavinin bu prevalansı anlamlı ölçüde azaltmadığı saptanmıştır.

Lu ve arkadaşlarının erişkin OSAS olgularında PAP tedavisinin kardiyovasküler olaylar ve ölüm ile olan ilişkisini değerlendirdiği çalışmalarında tedavi edilmeyen veya sham tedavi grubu ile karşılaştırıldığında PAP kullanımının, uyku apnesi olan hastalarda azalmış kardiyovasküler sonuç veya ölüm riski ile ilişkisinin olmadığını saptamışlardır.

CPAP tedavisi, CPAP süresi 4 saat/geceden fazla CPAP kullanan olgular arasında önemli olumsuz kardiyovasküler olaylar ve inme riskini azaltabileceği bildirilmiştir.

Grace ve arkadaşlarının çalışmasında OSA tedavisine yanıt modellerinde, ilk klinik fenotip ve PAP uyumu ile farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma, uykusuzlukla ilişkili semptomları olan kişilerin, bu şikayetler için ek hedefe yönelik tedaviye ihtiyaç duyabileceği ve çeşitli OSA fenotipleri olan hastaları tanımlayan kişiselleştirilmiş bir yönetim yaklaşımına duyulan ihtiyacın altını çizmektedir.

Diego ve arkadaşlarının çalışmasında OSAS alt tiplerin farklı kardiyovasküler sonuçlara neden olduğu, aşırı uyku hali olan olguların sadece OSAS olmayan hastalarla değil, aynı zamanda diğer alt tiplerde de benzer AHI'ye sahip diğer olgulara kıyasla artmış kardiyovasküler riske sahip olduğu saptanmıştır.

Çıkarımlar:

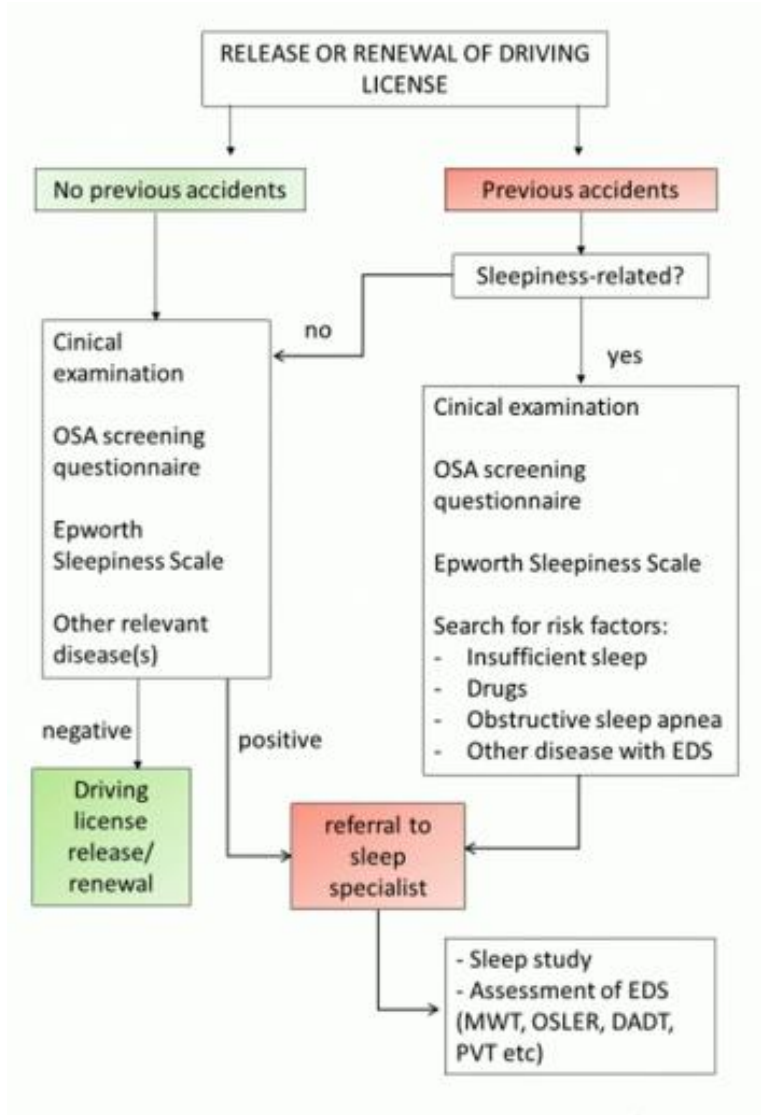
- İntermittan hipoksi hipertansiyon, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, hiperkoagülasyon ve aterosklerozu tetiklemektedir.
- CPAP tedavisi, CPAP süresi 4 saat/geceden fazla CPAP kullanan olgular arasında önemli olumsuz kardiyovasküler olaylar ve inme riskini azaltabileceği bildirilmiştir.
- OSAS alt tiplerin farklı kardiyovasküler sonuçlara neden olduğu, aşırı uyku hali olan olguların sadece OSAS olmayan hastalarla değil, aynı zamanda diğer alt tiplerde de benzer AHI'ye sahip diğer olgulara kıyasla artmış kardiyovasküler riske sahip olduğu saptanmıştır.

ERS statement on sleepiness and fitness to drive in patients with obstructive sleep apnoea

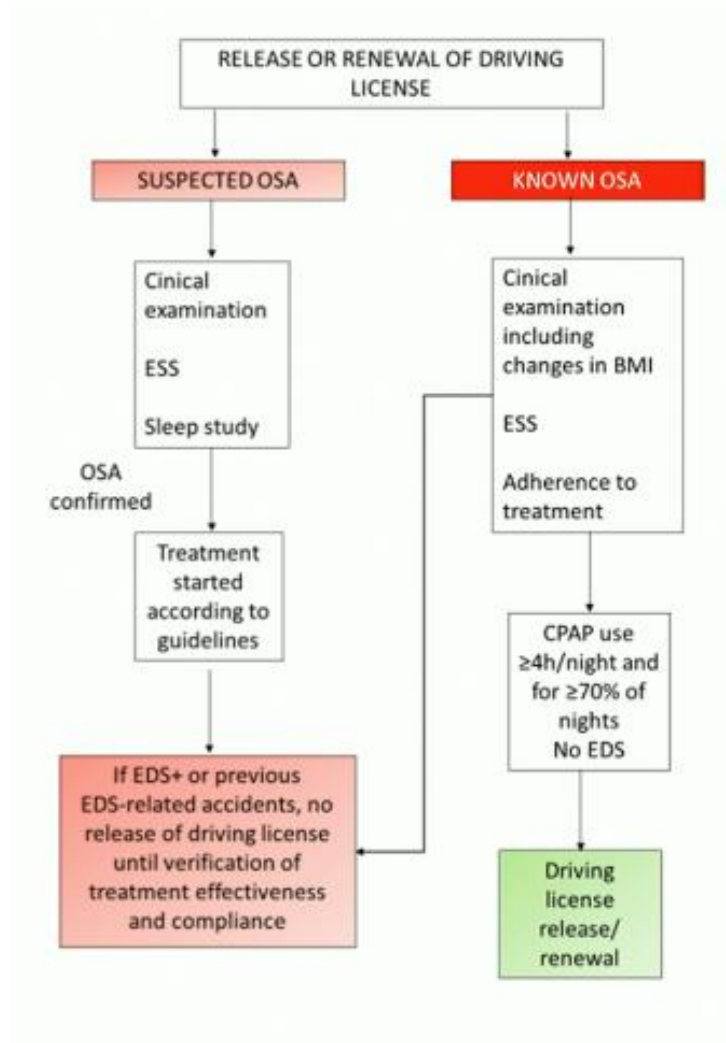
Walter McNicholas

Ağır vasıta sürücülerinde yorgunluk ve uykululuğa bağlı olarak %20-25 oranında trafik kazaları bildirilmiştir. OSA uykululuk ile ilişkili en sık görülen medikal durumdur. OSA olgularında trafik kazası görülme oranı 2,4 kat artmış olarak bildirilmiştir. CPAP kullanımı ile sürücülerin trafik kazası riskinin azaldığı tespit edilmiştir. Gündüz aşırı uyku hali olan orta-ağır OSAS olgularının yeterli tedavi ile sürücülüğe devam edebileceği, ancak periyodik medikal değerlendirme ve grup 2 sürücüler için daha katı değerlendirmelere ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. İşveren zorunlu gördüğu OSA tedavisine uyum göstermeyen sürücülerin kaza riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.

AHI'nin OSA'da gündüz uyku halini değerlendirmek için iyi bir prediktör olmadığı; gündüz aşırı uyku halinde obezite, depresyon, metabolik değişkenler, komorbiditeler ve genetik alt yapının da patogeneizde rolü olduğu da akılda tutulmalıdır. Yeni valide anketlerin genel popülasyon, sürücüler ve yüksek riskli popülasyonlar baz alınarak hedef popülasyonlarda değerlendirilmesi, tarama anketleri ile nokturnal pulse oksimetrisinin kombinasyonu taramada gelecek araştırmalarında öncelikli olmalıdır. Sürücü simülatörleri ile objektif ve subjektif uyku hali değerlendirilebilmekte ancak gerçekte sürüş esnasındaki performansı ve kaza olasılığını ön görmede yetersizdir. OSA olgularının sürücü güvenilir olabilirliğinin değerlendirilmesinde de simülatörler kullanılabilir (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. OSAS açısından şüpheli sürücülerin değerlendirilmesi



Şekil 2. OSAS tanısı olan sürücülerin ehliyet için değerlendirilmesi

Çıkarımlar:

- OSA olgularında trafik kazası görülme oranı 2,4 kat artmış olarak bildirilmiştir
- CPAP kullanımı ile sürücülerin trafik kazası riskinin azaldığı tespit edilmiştir.
- Sürücü simülatörleri ile objektif ve subjektif uyku hali değerlendirilebilmekte ancak gerçekte sürüş esnasındaki performansı ve kaza olasılığını ön görmede yetersizdir. OSA olgularının sürücü güvenilir olabirliğinin değerlendirilmesinde de simülatörler kullanılabilir.
- Valide anketler ile OSAS riski açısından sürücüler değerlendirilmeli, yüksek riskli olarak sonuçlanması halinde uyku ile ilgili uzmana yönlendirilmelidir.
- OSAS tanısı olan sürücülerin gecede ≥ 4 saat/gece ve tüm gecelerin %70'inde düzenli CPAP kullanımı mevcut ve gündüz aşırı uyku hali yok ise ehliyetinin verilebilmesi ya da yenilenebilmesi uygundur.

Referanslar

1. Rashid, Nur HA, et al. "The Value of Oxygen Desaturation Index for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review." *The Laryngoscope* (2020).
2. Marti-Soler, Helena, et al. "The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study." *The lancet Respiratory medicine* 4.9 (2016): 742-748.
3. Chai-Coetzer, Ching Li, et al. "A simplified model of screening questionnaire and home monitoring for obstructive sleep apnoea in primary care." *Thorax* 66.3 (2011): 213-219.
4. Taranto-Montemurro, Luigi, et al. "The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity. A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial." *American journal of respiratory and critical care medicine* 199.10 (2019): 1267-1276.
5. Mazzotti, Diego R., et al. "Symptom subtypes of obstructive sleep apnea predict incidence of cardiovascular outcomes." *American journal of respiratory and critical care medicine* 200.4 (2019): 493-506.
6. Taranto-Montemurro, Luigi, et al. "The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity. A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial." *American journal of respiratory and critical care medicine* 199.10 (2019): 1267-1276.
7. Pien, Grace W., et al. "Changing faces of obstructive sleep apnea: treatment effects by cluster designation in the Icelandic Sleep Apnea Cohort." *Sleep* 41.3 (2018): zsx201.
8. Sánchez-de-la-Torre, Manuel, et al. "Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial." *The Lancet Respiratory Medicine* 8.4 (2020): 359-367.
9. McEvoy, R. Doug, et al. "CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea." *New England Journal of Medicine* 375.10 (2016): 919-931.
10. Barbé, Ferran, et al. "Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial." *Jama* 307.2
11. Burks, Stephen V., et al. "Nonadherence with employer-mandated sleep apnea treatment and increased risk of serious truck crashes." *Sleep* 39.5 (2016): 967-975. 0 (2012): 2161-2168.
12. Tregear, Stephen, et al. "Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis." *Journal of clinical sleep medicine* 5.6 (2009): 573-581.

Oturum Adı: Will the pulmonologist still play a role in the management of screen-detected pulmonary nodules?

Oturum Numarası: 317

Özetleyen: Uzm. Dr. Tuba ÇİFTÇİ KÜSBECİ

Kurum: Yozgat Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

E-mail: ciftcituba@gmail.com

Özet:

Pulmoner nodüllerde göğüs hastalıklarının yerinin tartışıldığı oturumda dört konuşmacı konuya farklı açılardan yaklaşmış olup, ortak kanı göğüs hastalıkları uzmanlarının başrolde olduğu yönündedir.

The challenge for the endoscopist

Erik H.F.M. van der Heijden

Görüntüleme ile saptanan nodüller belirti ve bulgu göstermez, 5-30 mm arasında ve %23-36 oranında solid nodüller olarak saptanırlar. 600 günden daha az ikiye katlanma zamanı olan, malignite riski %10 üzerinde olan, 8 mm üstündeki solid nodüllerde veya semi-solid nodüllerde görüntüleme eşliğinde biyopsi düşünülmelidir (1). Biyopside en sık kullanılan teknik bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde biyopsi olup, sensitivitesi %91, negatif prediktif değeri ise %80 oranındadır (2). Transbronşiyal teknoloji, floroskopi eşliğinde bronkoskopiden, radial EBUS, elektromanyetik navigasyon bronkoskopi, koni ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) eşliğinde üç boyutlu (3D) görüntüleme ve robotik işlemlere doğru bir gelişim göstermiştir. EBUS komplikasyon oranları bronkoskopiden düşüktür (3). CBCT ve floroskopi birlikteliği navigasyon başarısı en yüksek tekniktir (4). 20 mm altındaki nodüller için 3D görüntüleme başarılı biyopsi için gerekli görülmüştür. Robotik bronkoskopi için FDA onaylı Monarch ve Ion olmak üzere iki sistem kullanılmaktadır. Göğüs hastalıkları uzmanları bu yeni araçları kullanmak için yeni beceriler edinmelidir.

Issues other than tissue: non-invasive biomarkers of early stage lung cancer

Torsten Gerriet Blum

Biyobelirteç, terapötik müdahaleler dahil olmak üzere normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya bir maruziyet veya müdahaleye biyolojik tepkilerin göstergesi olarak ölçülen bir özellik olarak tanımlanır. Moleküler, histolojik, radyografik veya fizyolojik özellikler biyobelirteç türleridir (5). Akciğer kanseri için biyobelirteçler risk belirleyici ve erken teşhis olarak kategorize edilebilir. İnsidental nodül saptanan popülasyonda biyobelirteçlerden faydalanabilirsek yanlış pozitif bulguları azaltabilir ve gereksiz teşhislerden kaçınabiliriz. İnvaziv ve non-ınvaziv biyobelirteçlerin her ikisinin de örnekleme sorunu veya heterojeniteleri gibi kendi içinde gerekçeleri mevcuttur. Non-ınvaziv biyobelirteçler sorunun kaynağını göstermede yetersizdir. Vücut sıvıları kaynaklı biyobelirteç adayları şunlardır; circulating tumour cells (CTC), circulating tumour DNA (ctDNA), cell-free DNA (cfDNA), messenger RNA (mRNA), micro RNA (miRNA), proteinler / peptit parçaları, metabolik ürünler, uçucu organik bileşikler. Likit biyopsilerde yeni biyobelirteçlerden tümör eğitilmiş trombositler oldukça ümit vadedicidir. Dolaşımdaki trombosit kanser hücrelerini absorbe ederek pro-tumoregenic trombosit aktivasyonu gerçekleşir. Bu tümör eğitilmiş trombositler erken evre akciğer kanseri için biyobelirteç olarak kullanılabilir. Hücre dışı veziküller ve özellikle ekzozomlar kanser teşhisinde ve terapötik hedefler olarak rol oynayabilir. Uçucu organik bileşikler metabolizma ürünü ve oksidatif stres kaynaklı olabilir, non-ınvaziv biyobelirteçlerdendir ancak yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Radyomikler, yapay zekaya dayalı aşamalı bir süreçtir ve oldukça ümit vaat edicidir. Erken evre akciğer kanseri teşhisinde kullanılan biyobelirteçlerde, örnekleme ve analizlerin standardize edilmemiş olması, substrat eksikliğinden kaynaklanan yanlış negatif bulgular gibi çeşitli sorunlar mevcuttur. Ancak klinik değerlendirme ve yardımcı araçları kullanma ve benign tanıları dışlayarak bu sorunları çözmeye yaklaşabiliriz. Sonuç olarak biyobelirteçlerin kullanımı hala gelişme aşamasındadır ve ümit vermektedir.

Radiologic early detection of early thoracic cancers: the role of artificial intelligence

Wieland Voigt

Günümüzde radyologlar artan iş yüküne bağlı bulguları gözden kaçırma, bakılacak daha fazla parametre olması, lezyonların güvenli takibi ve okuyucular arası bias gibi zorluklarla karşı

karşıyadır. Akciğer kanseri taramasında yapay zekâ (AI) tabanlı önemli uygulamalar bu açıdan fark yaratmaktadır. Yapay zekâ uygulamaları, tespit edilen pulmoner nodüllerin taranması, karakterizasyonu ve izlenmesini geliştirmeye yardımcı olacaktır. Anahtar uygulamalar, bilgisayar destekli tespit (CAD), radyomik ve radyogenomiktir. CAD, radyolog tarafından gözden kaçırıldığında akciğer kanserini erken aşamada tespit edebilir ve yararlı olabilir. Bir çalışmada radyolog tarafından bakılmış BT görüntüleri ile CAD taramaları karşılaştırılmıştır. Radyolog tarafından ilk saptandığı anda CAD sistemlerinin nodül yakalama oranı %74 ile %78 arasında iken, geriye dönük taramalarda CAD ile nodül saptanma oranı %56-70 arasında bulunmuştur. Radyolog tarafından saptanmış %20 civarında nodülü de CAD sistemlerinin atladığı görülmüştür (6). Bu açıdan bakıldığında CAD sistemleri akciğer kanserini erken evrede saptayabilir ancak ikinci okuyucu olarak kullanışlı olabilir. Radyomik iş akışındaki ikinci okuyucu adımları, nodül segmentasyonu, özellik çıkarma ve makine öğrenme algoritmaları ile işlemeyi içerir. Radyomikler radyoloğun mikroskopu gibi iş görebilirler. Yapay zekâ tabanlı uygulamalar pulmoner nodül yönetimini iyileştirme potansiyeline sahiptir.

The challenge for the pathologist and pulmonologist: liquid biopsy in the diagnosis of early stage lung cancer

Joanna Chorostowska-Wynimko

Likit biyopsi, biyobelirteçlerin evrensel kaynağıdır. İçeriğinde DNA, RNA, protein ve metabolitler barındırır ki bu da bize ne olduğu olacağı ve olabileceği hakkında bilgi verir ve tabi ki en iyi kanıt tümör hücresinin kendisidir. Akciğer kanseri erken teşhisine yönelik stratejiler test öncesi ve test sonrası risk değerlendirmesi olarak ele alındığında risk biyobelirteçleri ve erken teşhis biyobelirteçleri olarak ikiye ayrılabilir. Risk biyobelirteçleri teşhise kadar geçen süre ile ilgili olmayıp risk spektrumu göstergesidir. Akciğer kanseri tespiti için görüntüleme gerekliliğini azaltabilir ancak görüntüleme gereken hastalarda kanser atlanmasına da neden olabilir. Avrupa kökenli hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanseri riskinin, 5p15.33 TERT-CLPTM1L1 bölgesindeki genetik varyasyonla ilişkili bulunduğu bir çalışmaya bakarak daha önce akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilen en önemli varyantların, yalnızca tütüne maruz kalma durumunda risk verip gen ortamının önemini vurguladığını söyleyebiliriz (7). Erken teşhis biyobelirteçleri hastalığın varlığını gösterir, klinik tanıya daha yakındır ve teoride oldukça spesifik olabilir. miRNA ve BT taraması karşılaştırılan bir çalışmada, tanı değerlerine bakıldığında spesifite ve pozitif prediktif

değerin miRNA'da daha yüksek olduğu ancak 2 cm üstündeki nodüllerde miRNA sensitivitesinin arttığı gösterilmiştir (8). Erken biyobelirteçler henüz pratik olmamakla beraber akciğer kanserinin erken teşhisinin geleceğidir.

Çıkarımlar:

- Pulmoner nodül yönetimi konusunda göğüs hastalıkları uzmanları başrolü üstlense de radyoloji, patoloji, cerrahi gibi multidisipliner yaklaşımlara açık olmalı ve yeni gelişmeler konusunda kendilerini sürekli geliştirmelidir.
- Mevcut kanıtlar, akciğer kanseri taraması ile ilgili AI tabanlı yaklaşımların gelecekteki kanser gelişimi riski, benignite ve malignite tahmini yapma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Yöntemin daha ileri bilimsel doğrulaması ve teknik standardizasyonu için pulmoner nodül yönetimi üzerine büyük ölçekli klinik araştırmalar gereklidir.

Referanslar

1. Callister M BTS guideline pulmonary nodules, Thorax 2015 Ijsseldijk, Journal of Thoracic Oncology 2019 Vol. 14 No.4: 583-595
2. Callister M BTS guideline pulmonary nodules, Thorax 2015 Ohno Am 1 Roentgenol 2003;180:1665-9
3. Oki M, Saka H, Ando M, Asano F, Kurimoto N, Morita K, Kitagawa C, Kogure Y, Miyazawa T. Ultrathin Bronchoscopy with Multimodal Devices for Peripheral Pulmonary Lesions. A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Aug 15;192(4):468-76. doi: 10.1164/rccm.201502-0205OC. PMID: 26039792.
4. Folch EE, Labarca G, Ospina-Delgado D, Kheir F, Majid A, Khandhar SJ, Mehta HJ, Jantz MA, Fernandez-Bussy S. Sensitivity and Safety of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Lung Cancer Diagnosis: Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2020 Oct;158(4):1753-1769. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.534. Epub 2020 May 23. PMID: 32450240.
5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
6. Liang, Mingzhu, et al. "Low-dose CT screening for lung cancer: computer-aided detection of missed lung cancers." Radiology 281.1 (2016): 279-288.
7. Hung, Rayjean J., et al. "Lung Cancer Risk in Never-Smokers of European Descent is Associated With Genetic Variation in the 5p15. 33 TERT-CLPTM1L1 Region." Journal of Thoracic Oncology 14.8 (2019): 1360-1369.
8. Wang, Weidong, et al. "Early Detection of Non-Small Cell Lung Cancer by Using a 12-microRNA Panel and a Nomogram for Assistant Diagnosis." Frontiers in oncology 10 (2020): 855

Oturum Adı: Innovations in airway innervation: treatments for chronic cough

Oturum Numarası: 318

Özetleyen: Dr. Öğr. Üy. Feride MARIM

Kurum: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: feridemarim@hotmail.com

Özet:

Differential diagnoses of chronic cough

Why does my patient have chronic cough?

Imran Satia, oturumda yaptığı ilk konuşmada; 8 haftadan uzun süren kronik öksürükle (KÖ) ilgili genel bilgiler vermiş ve ayırıcı tanıya değinmiştir. KÖ yeni bir hastalık değildir. Laennec, KÖ benzeri terimlere 1821’de yazdığı kitapta yer vermiştir. Bu semptomların daha çok idiyopatik olup, sağlıklı kişilerde görüldüğünü ve çok düşük dozda afyonla gerilediğini belirtmiştir (1).1837’de ise William Stokes kronik kuru bronşit terimini kullanmıştır. Belirgin bir organik hastalık veya muayene bulgusu olmadan görüldüğünü belirtmiş ve bunu nöronal irritasyonla ilişkilendirmiştir. Bu bulgular ve tanımlamalar ilginç olarak günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. KÖ’ye neden olabilecek ve KÖ ile ilişkili olabilecek durumlar iyi değerlendirilmelidir. KÖ’nün olası nedenleri Tablo 1’de belirtilmiştir. İncelemeler sonucu KÖ için bir neden bulunmazsa açıklanamayan ya da idiyopatik KÖ olarak değerlendirilir. Hilton ve ark. KÖ ile başvuran hastaların boyun (%75), sternum (%35), göğüs (%30) ve karında (%5) çoğunlukla irritasyon, gıdıklanma ve hoş olmayan bir his hissettiklerini bildirmişlerdir. Bu hastalarda öksürük sigara, parfüm kokusu gibi çevresel faktörlerle; sıcaklık değişimiyle; gülmek gibi mekanik faktörle; yemek yemekle; düz uzanmak, stres gibi çeşitli faktörlerle tetiklenmektedir (2). Bazı hastalarda KÖ ile ilişkili birden fazla sebep bulunabilmektedir. Olası herhangi bir sebep tedavi edilse bile, öksürük devam edebilmektedir. Bu hastalar için öksürük hipersensitivite sendromu (ÖHS) tanısı kullanılmaktadır. KÖ için birçok sebep ve tetikleyici olabilmektedir. Açıklanamayan ya da refrakter KÖ varlığında ÖHS tanısı mutlaka akılda tutulmalıdır.

Cough reflex hypersensitivity: A treatable trait?

Eva Millqvist, KÖ ile başvuran ve bunu tetikleyebilecek birçok sebep bulunan bir vaka ile konuşmasına başlamıştır. Böyle vakalarda iyi bilinen alerji gibi sebepler dışlandıktan sonra öksürük refleks hipersensitivitesi (ÖRH) değerlendirilmelidir. ÖRH, nöropatolojik bir hastalıktır. Araştırmalarda öksürük refleks duyarlılığı (ÖRD) için, kapsaisin inhalasyonu ile öksürük provokasyon testi yapılmaktadır. Kapsaisin inhalasyonu, vagal sinir üzerindeki TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) reseptörünü uyararak öksürüğe neden olmaktadır ve ÖRD'nin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Kesitsel bir çalışmada kronik açıklanamayan öksürüğü olan 56 hastanın 33'ünde ÖRD tespit edilmiştir ve bu hastalarda daha uzun süreli şikayetlerin olduğu görülmüştür (3). ÖHS ya da diğer adıyla öksürük refleks hipersensitivite sendromu (ÖRHS) için tedavi edilebilir başlıca nedenler hedeflenmelidir. Bunun için astım ilaçları, reflü ilaçları, öksürük nöromodülatör ajanlar gibi farmakolojik tedaviler ve konuşma bozukluğu olanlarda non-farmakolojik öksürük kontrol terapileri kullanılmaktadır. Pregabalin, gabapentin ve morfin öksürükte nöromodülatör ajanlar olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. KÖ ile başvuran hastada iyi bir öykü ve fizik muayene sonrasında tedavi edilebilir nedenler değerlendirilmelidir. Yoksa nöromodülatör ajanlar kullanılmalıdır. TRP reseptör blokörlerinin zaman içinde etkili olmadığı görülmüştür. P2X3 blokörleri (Gefapixant) ve kapsaisin ile desensitizasyon ise gelecek tedaviler için umut vaat edicidir (4).

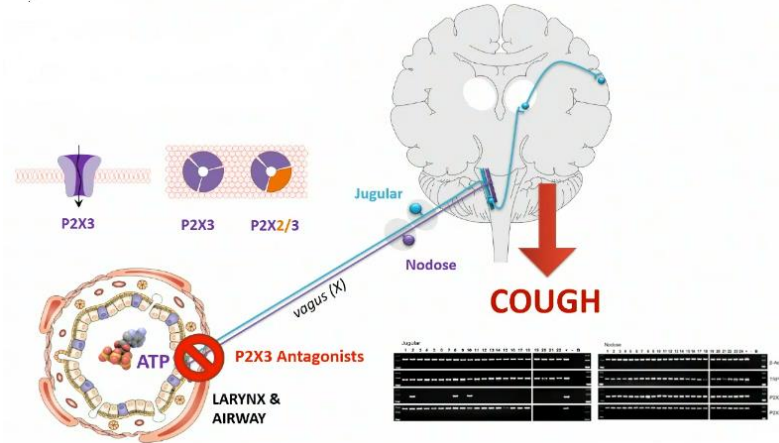
Novel treatments of chronic cough

Jaclyn Smith ise konuşmasında KÖ için yeni tedavilere yer vermiştir. KÖ için geleneksel tedaviler olan düşük doz morfin, gabapentin ve pregabalin yan etkileri nedeniyle tolere edilmesi zor ilaçlardır. Medikal tedaviye alternatif olarak konuşma ve dil terapileri de öksürük refleksinin yönetilmesinde yararlı olabilmektedir (5). Larinks veya hava yollarında gelişen kimyasal değişiklikler vagus siniriyle santral sinir sistemine iletilmekte ve boğazda irritasyon ve öksürük gelişmektedir. KÖ gelişiminde çoğunlukla bu ileti yolağı sorumludur ve tedaviler de buna yönelik olmalıdır. P2X3 ve P2X2/3 kanalları ATP ile aktive olarak periferik sinir uçlarından iletinin vagal sinir aracılığıyla santral sinir sistemine iletilmesini ve öksürük refleksinin oluşmasını sağlamaktadır (Şekil 1) (6). P2X3 blokörü olan Gefapixant, plaseboya göre kronik öksürüğü önlemede oldukça başarılıdır; ancak hastaların çoğunluğunda tat bozukluğu yapmaktadır. İki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada Gefapixant'ın ≥ 30 mg dozdan itibaren kronik öksürüğü engellemede etkili olduğu,

tat bozukluğu yan etkisinin ise ≥ 150 mg dozda daha belirgin olduğu ve düşük dozlarda daha tolere edilebilir olduğu görülmüştür (7). P2X2/3'e göre P2X3'e daha selektif olan ilaçlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir ve bu ilaçların daha az tat bozukluğuna neden olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Antitussif tedaviye yönelik gelecek vaat eden farklı fazlarda ilaç çalışmaları ise halen devam etmektedir (Tablo 2).

Tablo 1. Kronik Öksürüğün Olası Nedenleri

Lung Diseases	Nasal/Throat Diseases	Gastro-Intestinal Diseases	Other Causes
<ul style="list-style-type: none"> • Asthma/CVA • Eosinophilic Bronchitis • COPD • Interstitial Lung Disease (IPF/Sarcoid) • Bronchiectasis • TB/NTM • Foreign Body • Tracheobronchomalacia • Lung Cancer 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergic Rhinitis • Non-Allergic Rhinitis • Sinusitis • Inducible/Exercise Laryngeal Obstruction 	<ul style="list-style-type: none"> • GERD • Oesophageal Dysmotility 	<ul style="list-style-type: none"> • ACE Inhibitor • Persistent Smoking • Occupational Exposure • Environmental Irritants



Şekil 1. P2X3 reseptörleri ve blokörlerinin havayolundaki duyuşal sinirlerle ilişkişisi

Tablo 2. Antitussif Tedaviye Yönelik İlaç Çalışmaları

Patient Group	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Refractory or Unexplained Chronic Cough		P2X3 BAY1817080 Bayer	P2X3 Gefapixant Merck
		P2X3 S-600918 Shionogi	
		P2X3 antagonist Bellus	
		NR-1 antagonist Nektar	
		Nicotinic agonist Athena	
		TRPM8 agonist Axalbio	
Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	NaV blocker Nocion	NMDA antagonist Itenprodi Algemron	Cromolyn Respiant
		Nalbuphine Trevi Therapeutics	

Çıkarımlar:

- Kronik öksürüğe neden olan ve kronik öksürükle ilişkili olabilecek birçok sebep ve hastalık mevcuttur. Bu hastalarda iyi bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. Açıklanamayan ya da refrakter kronik öksürük varlığında ise ‘öksürük refleks hipersensitivite sendromu’ tanısı mutlaka akılda tutulmalıdır.
- Morfin, gabapentin ve pregabalin gibi geleneksel tedaviler yan etkileri nedeniyle zor tolere edilebilmektedir. P2X3 blokörü olan Gefapixant ile özellikle idiyopatik kronik öksürük tedavisinde olumlu sonuçlar alınmaktadır.
- Öksürük nedeniyle konuşma bozukluğu olan hastalarda konuşma ve dil terapileri de yarar sağlamaktadır.
- Antitussif tedavide gelecek vaat edebilecek farklı ilaçlara yönelik çalışmalar halen devam etmektedir.

Referanslar

1. Laennec, R. Y. H. (1821). *Treatise of Diseases of the Chest*. From the french by Forbes J.
2. Hilton E, Marsden P, Thurston A, Kennedy S, Decalmer S, Smith JA. Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough. *Respir Med*. 2015 Jun;109(6):701-7. doi: 10.1016/j.rmed.2015.03.011.
3. Ternesten-Hasséus E, Larsson C, Larsson S, Millqvist E. Capsaicin sensitivity in patients with chronic cough- results from a cross-sectional study. *Cough*. 2013 Feb 28;9(1):5. doi: 10.1186/1745-9974-9-5.
4. Ternesten-Hasséus E, Johansson EL, Millqvist E. Cough reduction using capsaicin. *Respir Med*. 2015 Jan;109(1):27-37. doi: 10.1016/j.rmed.2014.11.001.
5. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax*. 2006 Dec;61(12):1065-9. doi: 10.1136/thx.2006.064337.
6. Kwong K, Kollarik M, Nassenstein C, Ru F, Udem BJ. P2X2 receptors differentiate placodal vs. neural crest C-fiber phenotypes innervating guinea pig lungs and esophagus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Nov;295(5):L858-65. doi: 10.1152/ajplung.90360.2008.
7. Smith JA, Kitt MM, Butera P, Smith SA, Li Y, Xu J, et al. Gefapixant in two randomised dose-escalation studies in chronic Cough. *Eur Respir J*. 2020 55: 1901615; DOI: 10.1183/13993003.01615-2019

Oturum Adı: Smoking, nicotine and COVID-19 myths and facts. What is the evidence?

Oturum Numarası: 319

Özetleyen: Dr. Öğr. Üy. Feride MARIM, Uzm. Biy. Halime YILDIRIM

Kurum: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

E-mail: feridemarim@hotmail.com, hlmyildirim93@gmail.com

Özet:

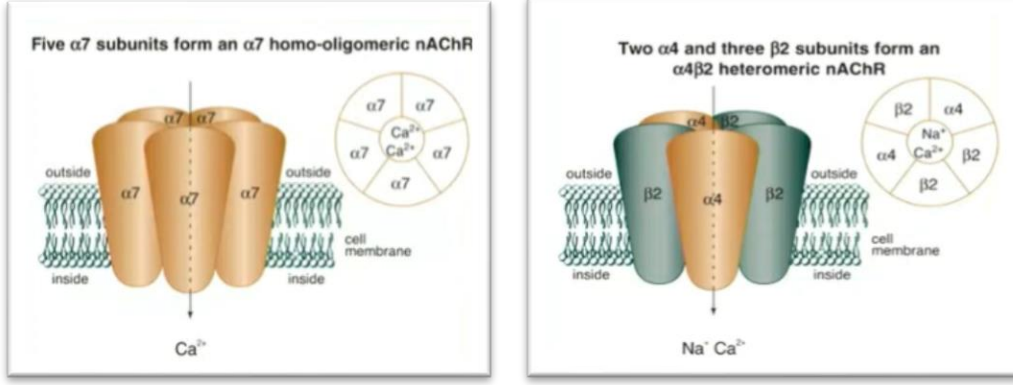
Is smoking a major risk factor for COVID-19 infection and severe disease?

Filippos T. Filippidis oturumun açılış konuşmasında sigara ve COVID-19 ilişkisini ele almıştır. Sigara, diğer tütün ürünleri ve çevresel sigara dumanı maruziyeti olanlarda bakteriyel ve viral pnömoni riski yüksektir. Sigara ve nargile gibi ürünler de SARS-CoV-2'ye maruziyet riskini arttırmaktadır. COVID-19 hastalarında sigara ile ilgili araştırma yapmanın zorlukları mevcuttur. Hastaların eksik verilerinin olması ya da sigara içme durumunun uygun şekilde kayıt altına alınamaması, örneklem seçimlerindeki güçlükler ve çoğu çalışmanın kalitesinin düşük olması bunlarda en önemlileridir (1). Bu sorunlar nedeniyle istatistiksel veriler de etkilenmektedir. Niedzwiedz ve ark.'nın yaptığı çalışma göstermiştir ki; İngiltere'de sigara içenlerin SARS-CoV-2 için test edilme oranı %50'nin üzerinde hiç sigara içmeyenlere göre daha fazladır (2). Hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerin COVID-19 nedeniyle daha fazla hastanede yatarak tedavi almak zorunda kaldığı, daha şiddetli hastalık bulgularının olduğu ve mortalitelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (1). DSÖ de Haziran 2020'de sigara içenlerde hastalık ciddiyetinin ve mortalitenin yüksek olduğunu açıklamıştır. Aktif sigara içenlerin sigarayı bırakması tavsiye ve teşvik edilmelidir.

Is nicotine the hidden link between COVID-19 and smoking?

Patricia Russo sunumunda, nikotinin farklı yönlerinin derinlemesine keşfi, pozitif yönlerinin ve negatif davranışlarının ortaya konulması konuları hakkında bilgi ve tecrübelerini paylaşmıştır.

Nikotin, bağımlılığı indükleyen tütünün psikotropik bileşenidir. Nikotin, nikotik reseptöre (nAChR) bağlandıktan sonra biyolojik etkisini ortaya koymaktadır (Şekil 1).



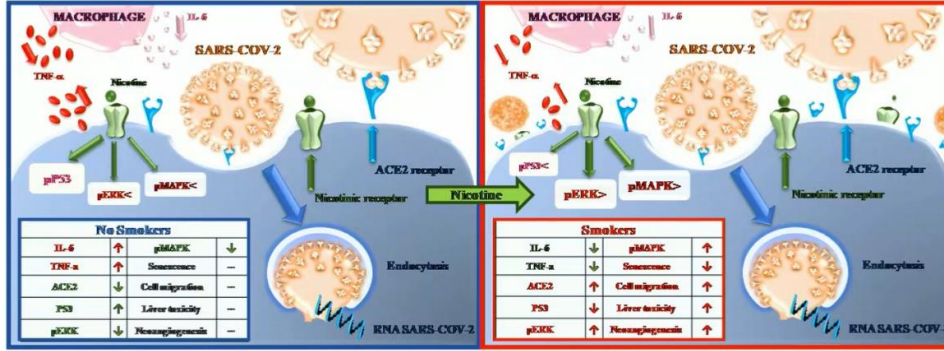
Şekil 1. Nikotinik reseptöre (nAChR) genel bakış.

Fonksiyonel nAChR hem nöronal hem de non-nöronal hücrelerde sergilenmektedir. Non-nöral hücrelerde nikotin;

- neoanjyogenez
- hüresel proliferasyon
- göç ve metastaz
- epiteliyal-mezenkimal transisyon
- ilaca bağlı apoptozun inhibisyonu
- anti-apoptotik yollar ile ilişkilendirilmiştir.

Son zamanlarda sigara veya nikotinin SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkilendirildiği birçok farklı çalışma bulunmaktadır. SARS-CoV-2’de nikotinin enfeksiyona karşı koruyucu rolünün tartışıldığı bir çalışmada, halen sigara içme durumunun SARS-CoV-2 ile enfeksiyona karşı koruyucu gibi gözüktüğü belirtilmiştir (Şekil 2) (3). Bu çalışmayı destekleyen başka bir araştırmada ise nikotinin, nAChR’ye bağlanan SARS-CoV-2 ile sterik veya allosterik olarak rekabet edeceği öne sürülmüştür (4). Russo ve ekibinin çalışmalarında ise, insan broşiyal epiteliyal hücreler (HBEpC) kullanılarak, sitokeratin 18 pozitif normal hücreler ve nikotinik reseptörleri (nAChR) siRNA’larla susturulan hücreler incelenmiştir. Western blot analizi sonuçları neticesinde nikotin ile muamele edilen normal hücrelerde α7-nAChR artışı tespit edilmiştir. Nikotine bağlı ACE2 ekspresyonunun ELISA ve Western blot sonuçlarına göre ise HBEpC hücrelerinde ACE2 seviyesinde kontrol grubuna göre artış tespit edilmiştir. Bunların yanında, nikotinin Akt-1’in fosforilasyonunu ve fosfo-Akt seviyesini arttırdığı görülmüştür. Ayrıca nikotin maruziyet zamanlamasına bağlı olarak HBEpC veya si-mRNA-α7-HBEpC hücre proliferasyonu değerlendirilmiş, buna göre nikotinin hücre proliferasyonunu arttırdığı, α7-nAChR susturulduğunda hücrelerin daha yavaş büyüdüğü ve

nikotinin hücre proliferasyonunu indüklediği görülmüştür. Bunun yanında nikotinin hücre migrasyonunu indüklediği de ortaya konulmuştur. Bazı araştırmacılar, IL-6 ve TNF- α miktarını düşürmesi sebebiyle nikotinin COVID-19'a karşı olabildiğini belirtmektedir. Olds ve arkadaşlarının çalışmasında, nikotin maruziyetinin nasıl akciğer hücrelerine COVID-19 giriş riskini arttırdığını açıklayan bir hipotez kurulmuştur (5).



Şekil 2. Nikotin maruziyetinin akciğer hücrelerine COVID-19 giriş riskini artırma mekanizması (3).

Özetle, nikotin $\alpha 7$ -nAChR, ACE2, fosfo-S6 ribozomal proteinler, Akt1, fosfo-Akt ve fosfo-p44/42 MAPK'nin up-regülasyonu, hücre toksisitesinin redüksiyonu, devamlı hücre proliferasyonu ve migrasyonu, gecikmiş senesans ve pro-inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunu indüklemektedir. Bunun yanında si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC veya α -BTX (bir $\alpha 7$ nikotin antagonisti) varlığında ACE2 artışı gözlenmemektedir. Bu sebeple ACE2 artışının spesifik olarak $\alpha 7$ -nAChR aracılığıyla olduğu öne sürülmektedir.

Çıkarımlar:

- COVID-19 ve sigara ilişkisi üzerine çalışma yapmanın çeşitli kısıtlılıkları vardır ve kaliteli çalışmalar yapılamamaktadır.
- Sigara içenlerde, içmeyenlere göre COVID-19'a bağlı hastanede yatış, ciddi hastalık seyri ve mortalite oranları daha yüksektir.
- Sigara kullanımının $\alpha 7$ -nAChR sinyalizasyonu yoluyla SARS-CoV-2'nin hücre alım mekanizmalarını arttırabildiği öne sürülmektedir.
- Olası bir $\alpha 7$ -nAChR down-stream mekanizması fosfo-Akt ve fosfo-p44/42 MAPK'nin indüksiyonu olabilir.
- Sigara kullanımı, beyni de içeren çeşitli organ sistemlerinde COVID-19 patofizyolojisi ve klinik sonlanımı etkileyebilir.

Referanslar

1. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction*. 2020 Oct 2. doi: 10.1111/add.15276.
2. Niedzwiedz CL, O'Donnell CA, Jani BD, Demou E, Ho FK, Celis-Morales C, et al. Ethnic and socioeconomic differences in SARS-CoV-2 infection: prospective cohort study using UK Biobank. *BMC Med*. 2020 May 29;18(1):160. doi: 10.1186/s12916-020-01640-8.
3. Miyara M, et al. Low rate of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios*. Published online May, 2020, 9.
4. Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *C R Biol*. 2020 Jun 5;343(1):33-39. doi: 10.5802/crbio.8.
5. Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS J*. 2020 Mar 18;10.1111/febs.15303. doi: 10.1111/febs.15303.

Oturum Adı: Rheumatology: understanding connective tissue disease in patients with interstitial lung disease

Oturum Numarası: 320

Özetleyen: Uzm. Dr. Ümran ÖZDEN SERTÇELİK

Kurum: T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

E-mail: umranozdensertcelik@yahoo.com

Özet:

Interstitial lung disease (ILD) and multicompartiment assessment of CTD: where should the respiratory physician begin?

Christopher P. Denton romatolog olarak romatolojik hastalıkların interstisyel akciğer hastalığı (İAH) bulgularını ve bunları nasıl tanıyacağımızla ilgili genel bilgileri içeren bir sunum gerçekleştirdi. Bazı romatolojik hastalıklar farklı klinik semptom ve bulgularla gelebileceği ve bu hastalıkların bazı spesifik pulmoner tutulumları olabileceği vurgulanmıştır. Örneğin; Romatoid Artrit (RA) için UIP paterni, sistemik skleroz (SS) için NSİP, Sjögren sendromu için LİP gibi. Romatolojik hastalıklarda genel olarak semptomlar; yorgunluk, artralji, alopesi, anemi, raynaud fenomeninden bir veya birkaçının görülebileceği belirtilmiştir. Özellikle raynaud fenomeni sistemik sklerozda %95 oranında görülmekle birlikte kapilleroskopi yapılarak hastalığın ilerleyen evrelerinde damarlanmanın belirgin olarak azaldığı vurgulanmıştır. Tanı da romatolojik hastalıklar düşünülüyor ise mutlaka tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon, idrar tetkiki, biyokimya ve basit otoimmün serolojik testler (ANA, RF, Anti-CCP, dsDNA) istenmelidir. Sistemik sklerozun diffüz tutulum yapan alt tipinde pulmoner fibrozisin daha çok görüldüğü belirtilmiştir (1). Hastalık komplikasyon ve mortalitenin İAH ve pulmoner hipertansiyon birlikteliği olan hastalarda daha fazla ve daha kötü gidişli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca serolojik parametrelerden ANA düzeyi ne kadar yüksek ise pulmoner fibrozis oranının o kadar yüksek seyredeceği belirtilmiştir. İdiyopatik inflamatuvar miyopati (dermatomyozit, polimiyozit ve overlap) tanısı için Bohan ve Peter kriterleri kullanılmakta ve akciğer tutulumları genellikle organize pnömoni ve NSİP şeklinde görüldüğü belirtilmiştir. SLE’de akciğer tutulumu ise serozit, PTE ve İAH şeklinde karşımıza çıkabileceği vurgulanmıştır (Tablo 1) (2).

Tablo 1. CTD'den kaynaklanan İnterstisyel akciğer hastalığı dışında pulmoner komorbiditelerin prevalansı

Table 2 The relative prevalence of pulmonary comorbidities, other than interstitial lung disease arising from CTD					
Lung complication	Rheumatoid arthritis	Systemic sclerosis	SLE	Polymyositis-dermatomyositis	Sjögren syndrome
Pulmonary hypertension disproportionate to ILD	±	++	++	±	±
Bronchiectasis	++	±	+	±	+
Obliterative bronchiolitis	+	±	+	±	+
Diffuse alveolar haemorrhage	±	?	+	±	?
Pleural disease	++	±	++	±	±
Respiratory muscle impairment	?	?	±	+	?

Abbreviations: ?, prevalence unknown; ±, rare; +, infrequent; ++, frequent, but not clearly in the majority of cases; +++, common, clearly in the majority of cases; CTD, connective tissue disease; ILD, interstitial lung disease; SLE, systemic lupus erythematosus.

Does histology matter in ILD-CTD?

Venerino Poletti, birçok konnektif doku hastalığının (KDH) histolojisinin birbirine yakın ve birbirleri ile karışabileceğini belirterek sunumuna başladı. Bu hastalıkların ayırımında özellikle hastaların klinik ve radyolojik profillerinin hastalığı ayırt etmede yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Hastaların bilgisayarlı tomografisinde nodül, kist, kitle, tomurcuklanmış ağaç manzarası, plörit ve UIP-NSIP paternleri görülebilmektedir. Foliküler bronşiyolit tutulumunun ise Sjögren sendromu ve RA'de daha sıklıkla görüldüğü vurgulanmıştır (3). KDH'da akciğer tutulumu enfeksiyon, malignite ve ilaç akciğerine bağlı olabilmekte ve ayırıcı tanıyı yapabilmek için bronkoskopik olarak lavaj incelemesi veya biyopsi yapılarak histopatolojik olarak tanının doğrulanması gerektiği belirtilmiştir. Konstriktif bronşiyolit durumunda dispne ve kronik öksürük ile birlikte görülebilir ayrıca orta yaş kadın hastalarda seropozitif RA, SLE, SS, Behçet hastalığı ve Sjögren sendromunda bu paterni görebileceğimiz vurgulanmıştır. UIP ve NSIP ayırımı için histopatolojik özelliklerden yararlanmak gereklidir, çünkü mortaliteleri ve morbiditeleri birbirinden farklı seyretmekte olup farklı moleküler mekanizmalar üzerinden etki ettiği belirtilmiştir. Histopatolojik örnekleme için kullanılacak yöntemler; kriyobiyopsi, EBUS-EUS, transtorasik biyopsi, medikal torakoskopi ve açık akciğer biyopsisi olarak sıralanmış olup kriyobiyopsi diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında hem biyopsi örneğinin büyüklüğü hem de işlem komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde bu yöntemin daha iyi sonuçlar verdiği vurgulanmıştır (4).

Fibrotic CTD and intestinal pneumonia with autoimmune features (IPAF): immunosuppressive or/and anti-fibrotic treatment?

Sonye Danoff bir vaka örneği ile sunumuna başladı, bu vakada 2004 yılındaki toraks BT'sinde her iki akciğer bazallerinde fibrotik odakları mevcut olup serolojik incelemesinde ANA, RF, dsDNA, Scl-70, RNP, ANCA negatif, Ro pozitif olarak bulunduğu belirtilmiştir. 10 yıl sonra yeniden çekilen toraks BT'de fibrotik odakların arttığı ve hastalığın progrese olduğu izlenmiştir. Bu hastalarda mutlaka klinik özellikler (mekanik el, palmar telenjektazi, dijital ödem, raynoud fenomeni) dikkatle sorgulanmalı ve serolojik markırlar (ANA, dsDNA, Anti-CCP, Anti RA, Anti LA, Anti RA, Anti ribonükleoprotein, Anti topoizomeraz, Anti-Smith) istenmesi gerekmektedir. Bu hastalarda antifibrotik tedavinin yanı sıra pulmoner hipertansiyonun da takibi ve tedavisi yapılmalıdır, hala eden klinik çalışmalar mevcut olup ilerleyen zamanda bu konuyla ilgili farklı tedavi modalitelerinden de bahsedebileceğimiz vurgulanmıştır (5).

B-cell suppressive therapy and monoclonal antibodies in CTD: Does one size fit all?

Diego Kyburz sunumunda KDH'da kullanılan biyolojik ajanlar, KDH ve akciğer tutulumu olan hastalarda biyolojik ajanlar ve bu ajanların akciğer toksisiteleri hakkında bilgiler vermiştir. RA hastalığında TNF inhibitörleri (tosilizumab), IL-6 inhibitörleri (serilumab), Anti CD20 (rituksimab) kullanılmakta olup KDH'lerin birbirlerinden farklı klinikleri ve patogenetik mekanizmalarının olduğu vurgulanmıştır. RA-IAH için risk faktörleri; yaş, erkek cinsiyet, sigara öyküsü, RF pozitifliği ve hastalık aktivitesi fazla olması şeklinde açıklanmıştır. RA ve akciğer tutulumu olan 56 hastaya rituksimab tedavisi verilen bir çalışmada ve bu hastaların %16'sında düzelme, %52'sinde de stabil hastalık olduğu vurgulanmıştır. Çalışmalara bakıldığında rituksimab kullananların TNF inhibitörleri kullananlara kıyasla yaşam süresinin daha iyi olduğu, TNF inhibitörleri kullananların mortalitelerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni, TNF inhibitörleri kullanan hastaların hastalık ağırlıklarının daha fazla olmasından dolayı olabileceği belirtilmiştir. Sistemik skleroz ve IAH olan 51 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada 33 kişiye rituksimab, 18 hastaya mikofenolat mofetil, metotreksat, azatiyoprin tedavisi verilmiş ve rituksimab alan grupta FVC'nin daha iyi olduğu saptanmıştır. Sistemik skleroz ve IAH olan hastalara tosilizumab tedavisi verilmiş ve 48 hafta sonra FVC'deki azalmanın yavaşladığı

izlenmiştir (6,7). Birçok biyolojik ajanlarla ilgili çok sayıda vaka raporları mevcut olup tablo 1’de kullanılan bazı ilaçların akciğer toksisiteleri verilmiştir (8).

Tablo 2. Biyolojik tedavilerin akciğer toksisitesi

Biologic treatment	Radiologic findings
Anti-TNF α	Aseptic granulomatous pulmonary nodules Interstitial lung infiltrates Incidence of DL-ILD:0.5–3%
Rituximab	Organizing Pneumonia ARDS
Tocilizumab	Organizing Pneumonia Exacerbation of ILD Pneumonitis
Abatacept	Rarely causes or exacerbates ILD

Çıkarımlar:

- Romatolojik hastalıkları ve bu hastalıkların pulmoner tutulumları hem göğüs hastalıkları hem de romatologlar tarafından açısından çok önemlidir. Solunum sistemi semptomları çok yaygın görülmeyle birlikte farklı tanılar ve farklı multisistemik tutulum yapan hastalıklarla beraber olabilmektedir. Klinisyenler olası bu hastaları bu durumları göz önünde bulundurarak ve multidisipliner yaklaşımla yönetmelidirler. Konnektif doku hastalıkları (KDH) arasında sistemik skleroz çok kompleks bir hastalıktır ve yönetilmesi de zordur. Bazı hastalarda KDH’nin belirtileri ayırt edilemeyen formlarda olabilmekte, ilerleyen yaşlarda hastalığın bulguları ile tanı konulması daha kolay olabilmektedir.
- KDH’nin akciğer tutulumu olduğunu düşünülüyor ise ve bu tanı için klinik ve radyolojik olarak elimizde yeterli veri bulunmuyorsa histolojik tanıya daha çok ihtiyaç duyarız.
- IPAF geniş bir spektrumda tedavi edilmesi gereken bir hastalık olup, hastalara bu tanıyı koymanın anahtar rolü olduğu aşıkardır. Hastaların mutlaka takiplerine devam edilmesi gerekmektedir. Şu aşamada bu hastalara hem immünsüpresif hem de antifibrotik tedavilerin birlikte verilmesi düşünülmelidir.
- KDH’larının IAH tutulumu olan hastalarda biyolojik ajanların etkili olup olmadığı hakkında yeterli kanıt yoktur. Rituksimab için RA ve sistemik sklerozlu hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalar mevcut olup tosilizumab için ise sistemik skleroz hastalarında yürütülen faz 2 randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. Ayrıca biyolojik ajanlar akciğer toksisitesi yapabilmekte ve böylece IAH alevlenmesine neden

olabilmektedirler. Ancak çeşitli biyolojik ajanlar için akciğer güvenliği açısından farklılık olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur.

Referanslar

1. Nihtyanova, Denton et al. Impact of major organ-based complications in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1625-35(unpublished)
2. Athol U Wells, Christopher P Denton. Interstitial lung disease in connective tissue disease-mechanisms and management *Nat Rev Rheumatol* 2014 Dec;10(12):728-39. doi: 10.1038/nrrheum.2014.149.
3. Claudia Ravaglia, Venerino Poletti. Bronchiolitis and Bronchiolar Disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Apr;41(2):311-332. DOI: [10.1055/s-0039-3402728](https://doi.org/10.1055/s-0039-3402728)
4. Sara Tomassetti, Claudia Ravaglia, Athol U Wells, Alberto Cavazza, Thomas V Colby, Giulio Rossi. Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study. *Lancet Respir Med*. 2020 Aug;8(8):786-794. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30122-3.
5. Aryeh Fischer, Katerina M. Antoniou, Kevin K. Brown, Jacques Cadranel, Tamera J. Corte, Roland M. du Bois. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976–987. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015
6. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ et al. for EUSTAR network. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):979-987. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214816.
7. Franzen D, Ciurea A, Bratton DJ, Clarenbach CF, Latshang TD, Russi EW, et al. Effect of rituximab on pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016 Apr;37:24-9. doi: 10.1016/j.pupt.2016.02.002.
8. Theodoros Karampitsakos, Argyro Vraka, Demosthenes Bouros, Stamatis-Nick Liossis, Argyris Tzouvelekis: Biologic Treatments in Interstitial Lung Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6: 41. doi: [10.3389/fmed.2019.00041](https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00041)

Oturum Adı: Chronic respiratory diseases and their origins in early life: how physiology meets clinical medicine

(Kronik solunum hastalıkları ve bunların erken yaşamdaki kökenleri: fizyoloji klinik tıpla nasıl buluşuyor)

Oturum Numarası: 325

Özetleyen: Dr. Özlem ATAÖĞLU

Kurum: Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: dr.ozlemozturk@outlook.com

Özet:

1-Early life influences on the development of chronic pulmonary diseases:the role of the paediatricians

Kronik akciğer hastalıklarının gelişiminde erken yaşamın etkileri: pediatristlerin rolü

Dr.Gwyneth Davies

Normal akciğer gelişimi yetişkinlikte maksimum akciğer sağlığına ulaşmak için gereklidir. Erken yaşam faktörlerinin (önleme, klinik yönetim, politika) daha sonraki solunum yolu hastalığı gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkilerini anlamak için çok önemlidir (1).

Maksimum düşük FEV₁ oluşumunda prenatal, postnatal, infant, çocukluk, ergenlik, genç yetişkin dönemlerin önemlidir; annenin gebelikte sigara içmesi, prematüre doğum, Bronkopulmoner displazi, intrauterin gelişme geriliği, çevresel maruziyet (dış hava kirliliği (NO₂; Partikül madde <2,5 µm, kapalı ortam kirliliği (sigara dumanı, temizlik ürünleri), astım, erken alt solunum yolu enfeksiyonları (3 yaş altı *pnömoni*, *RSV*, *adenovirüs*), ergen dönemde sigara içimi. FEV₁'i düşürmede sigaranın etkisi her dönem gösterilmiştir (2).

Çocuğa, aileye, ebeveynlere yönelik kronik hastalıkları önleyici mesajlar vermek, erken yaşamda sağlıklı davranışlar oluşturmak için sağlıklı akciğer gelişimi için önemlidir. Yani pediatristler, bebeklik ve çocukluk dönemindeki acil sağlık sorunlarının giderilmesi ve çocuk için yaşam boyu kronik hastalıkların önlenmesi için gereklidir (3).

Pediatristlerin rolü sağlığı geliştirmek; akciğer fonksiyonu ve yapısını korumak, hava yolu enfeksiyonlarını en aza indirmek; enfeksiyon tedavisi, teşhis ve izleme; rutin bakım yani sağlığı en üst düzeye çıkarıp uzun vadede morbiditeyi en aza indirmektir.

Hastalar için baktığımızda takip sürecinde örneğin kistik fibrozisli hastaların teşhisten itibaren ömür boyu; gebelik boyu annenin sigara içen ve intrauterin gelişme geriliği olanların sınırlı sayıda veya hiç; 18 ayına kadar pnömoni geçirenlerin sadece akut hastalık döneminde bir peditristle iletişime geçtikleri görülmüştür. Yetişkinliğe kadar kimler izlenmeli ve bu nasıl sağlanmalı dengesi iyi ayarlanmalıdır. Sadece ebeveynlerin değil gençlerin de bilgilendirilmesi gereklidir (3).

Çıkarımlar:

- Özet olarak yaşamın erken dönemi önemlidir.
- Peditristler, bir birey için hastalık riskini ve daha geniş bir toplumu değiştirme fırsatına sahiptir.

Referanslar

1. Martinez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drazen JM, editor. N Engl J Med [Internet]. 2016 Sep;375(9):871–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1603287>
2. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax [Internet]. 2010 Jan 1;65(1):14–20. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.2008.112136>
3. Terry MB, Forman MR. Empowering Pediatricians to Prevent Chronic Disease Across Generations. Pediatrics [Internet]. 2016 Nov 1;138(Supplement):S92–4. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-4268M>

2-Early origins chronic pulmonary disease:the role of the adult pulmonologist

Erken başlangıçlı kronik akciğer hastalıkları: göğüs hastalıkları uzmanının rolü

Dr. Cecilie Svanes

Kronik akciğer hastalıklarının erken döneminde göğüs hastalıklarının rolü; yaşamın erken dönemindeki dezavantajlar astım ve düşük akciğer kapasitesi ile ilişkili olması, akciğer fonksiyonundaki düşüşün sürekli bir etkiye sahip olması ve daha sonra zararlı ajanlara maruz kalmaya karşı savunmasızlığı artırabilmesi nedeniyle önemlidir.

Yaşamın erken dönemindeki dezavantajlarından çocukluk astımı, anne-baba da astım olması, erken yaşam döneminde geçirilen enfeksiyonlar, maternal sigara içimi sayılabilir. Diğer faktörler arasında doğum kilosu, genç anne yaşı, erken menarş, çocukluk dönemi solunum yolu enfeksiyonları vb. sayılabilir (1).

Gebelik öncesi faktörlere bakıldığında hava kirliliği, ebeveynlerde astım olması, babanın ergenlik dönemi sigaraya başlaması, annenin mesleki dezenfektan maruziyeti (ERS 2020 poster), babanın ergenlikte başlayan aşırı kilosu (ERS 2020 poster)

Erken yaşam dönemindeki dezavantajların akciğere etkileri literatürlerle iyi bir şekilde gösterilmiştir.

Akciğer fonksiyonundaki düşüşün incelenmesi zordur, iki karşılaştırılabilir spirometriye ihtiyaç duyar, büyük çalışma popülasyonlarında yalnızca büyük etkiler elde eder.

1966 yılından NFBC ve çalışmaları 20-68 yaş arası 11000 kişiden FEV₁'i göstermektedir (ERS 2020 poster) (1–3).

Erkekler ve kadınlar farklıdır, cinsiyete özgü değişiklikler gösterirler. Ayrıca FEV₁ ve FVC azalması da farklıdır. Annenin astım olması kadınları etkiler FEV₁'i düşürür. Babanın astım olması erkekleri etkiler, annenin sigara içmesi kadınları etkiler erken menarş daha çok FVC'yi ve kadınları etkiler, sezeryanla doğum erkekleri, erken dönemde geçirilen enfeksiyonlar anlamlılığa yakın oranda erkekleri etkilediği gösterilmiştir (3).

Erken yaşamdaki dezavantajlar sonraki dönemlerde de zararlı ajanlara karşı maruziyeti arttırabilir; örneğin temizlik işiyle uğraşanlar, erken yaşta dezavantajları da varsa, hırıltı ve astım semptomları için daha yüksek olasılık oranına sahip bulunmuş (4).

Sonuç olarak; yaşamın erken dönem dezavantajları düşük akciğer fonksiyon seviyesiyle ilişkilidir.

İlaçlar akciğerleri büyütmez, ancak tedavi yanıtı farklılık gösterebilir Yaşamın erken dönemindeki dezavantajlar akciğer fonksiyonlarının azalmasını hızlandırabilir.

Yaşamın erken dönemindeki dezavantajlar, zararlı maruziyetlere duyarlılığı artırabilir. Akciğer hastalığının fizyolojisindeki erken yaşam kökenlerinin daha iyi anlaşılması, tedavi ve müdahale stratejilerinin iyileştirilmesi açısından klinik tıbbi iyileştirebilir.

Çıkarımlar:

- Göğüs hastalıkları uzmanı kronik solunum hastalığının erken döneminde önemli bir rolü vardır.

- Bireysel hastadaki tedavi etkilerini izlerken aklınızda erken yaşam dezavantajları olabileceğini bulundurun.
- Erken yaşta dezavantajlı hastalar, zararlı maruziyetlerden kaçınmaktan ekstra fayda sağlayabilir.

Referanslar

1. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax [Internet]. 2010 Jan 1;65(1):14–20. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.2008.112136>
2. Dratva J, Zemp E, Dharmage SC, Accordini S, Burdet L, Gislason T, et al. Early Life Origins of Lung Ageing: Early Life Exposures and Lung Function Decline in Adulthood in Two European Cohorts Aged 28-73 Years. Latzin P, editor. PLoS One [Internet]. 2016 Jan 26;11(1):e0145127. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0145127>
3. Kirkeleit et al. ERS 2020. No Title.
4. Svanes Ø, Skorge TD, Johannessen A, Bertelsen RJ, Bråtveit M, Forsberg B, et al. Respiratory Health in Cleaners in Northern Europe: Is Susceptibility Established in Early Life? Thatcher TH, editor. PLoS One [Internet]. 2015 Jul 13;10(7):e0131959. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0131959>

3-Effects of lung development on pulmonary function tests: from early life to chronic respiratory disease

Akciğer gelişiminin solunum fonksiyon testleri üzerindeki etkileri: erken yaşamdan kronik solunum hastalığına

Dr.Elianne J.L.E.Vrijlandt

Akciğer gelişimini doğum öncesi faktörler, genetik faktörler, erken çocukluk dönemindeki faktörler etkiler (1).

Ebeveynler bebeklik döneminde sigara içtiğinde solunum fonksiyonunda ekspiratuvar akışta azalma beklenir. Ebeveynlerin sigara içmesinin bebeklik döneminde akciğer fonksiyonu ve gelişimi üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada; bebeklerde zorunlu ekspiratuvar akışlarda azalma, enfeksiyon riski artışı, hırıltılı solunum hastalıkları için artan risk bulunmuştur (2).

Yine ebeveynlerin sigara içmesi ve çocuklardaki akciğer fonksiyonlarını inceleyen başka bir çalışmada FEV₁'de % 1-6 arasında azalma maksimal ekspiratuvar akımın %25 inin (MEF25) aynı kaldığı görülmüştür (3).

Akciğer gelişimi organogenez döneminden başlayıp doğuma kadar devam eder. Sürfaktan üretimi 24.haftadan itibaren başlar. Sekonder septaların alveollerin gelişimi 36. haftadan doğuma kadar devam eder.

Preterm doğan bebeklerde (Bronkopulmoner displazi hariç (BPD)) term bebeklere göre FEV1'de %7 azalma görülmüştür. Yine preterm doğan bebeklerde (BDP ile birlikte) term doğanlara göre FEV1'de %19 azalma görülmüştür (4).

BPD'li çocuklarda azalmış akciğer volümü görmeyiz. Yani total akciğer kapasitesi korunmuştur, ancak hava hapsi vardır.

BPD'li hastalarda ve sağlıklı bireylerde metakolinin artan dozlarında yapılan testte BPD'li hastalarda daha fazla bronşiyal cevap görülmüş (5,6). VO2max belirgin olarak daha fazla azalmıştır (7).

Çıkarımlar:

- Akciğer gelişimini doğum öncesi faktörler, genetik faktörler, erken çocukluk dönemindeki faktörler etkiler.
- Ebeveynler bebeklik döneminde sigara içtiğinde solunum fonksiyonunda ekspiratuvar akışta azalma beklenir.
- BPD'li çocuklarda total akciğer kapasitesi korunmuştur, ancak hava hapsi vardır.

Referanslar

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ [Internet]. 1977 Jun 25;1(6077):1645–8. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.1.6077.1645>
2. STOCKS J, DEZATEUX C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. Respirology [Internet]. 2003 Sep;8(3):266–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-1843.2003.00478.x>
3. Moshammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U, et al. Parental Smoking and Lung Function in Children. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2006 Jun;173(11):1255–63. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200510-1552OC>
4. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. Effect of preterm birth on later FEV 1 : a systematic review and meta-analysis. Thorax [Internet]. 2013 Aug;68(8):760–6. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2012-203079>
5. Clemm HH, Engeseth M, Vollsæter M, Kotecha S, Halvorsen T. Bronchial hyper-responsiveness after preterm birth. Paediatr Respir Rev [Internet]. 2018 Mar;26:34–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526054217300660>

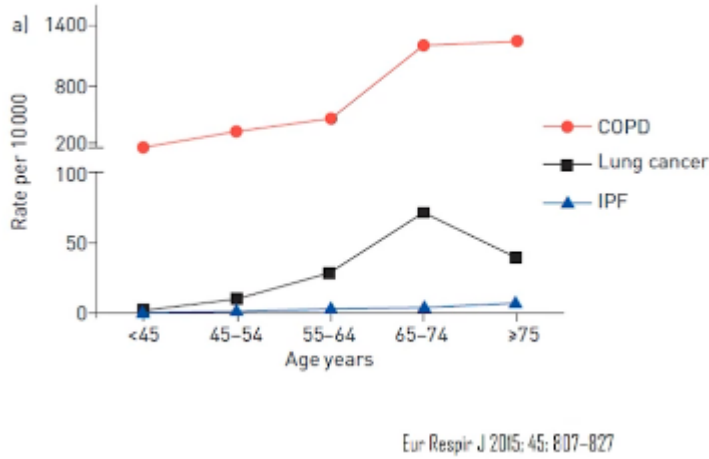
6. Kotecha S, Clemm H, Halvorsen T, Kotecha SJ. Bronchial hyper-responsiveness in preterm-born subjects: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2018 Nov;29(7):715–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pai.12957>
7. Edwards MO, Kotecha SJ, Lowe J, Watkins WJ, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of preterm birth on exercise capacity: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2015 Mar;50(3):293–301. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.23117>

4-Pulmonary diseases and ageing

Akciğer hastalıkları ve yaşlanma

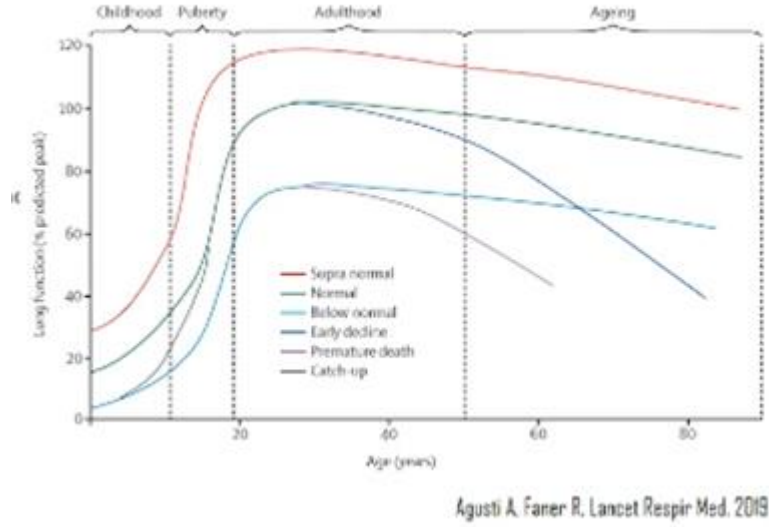
Dr.Maria Rosa Faner Canet

Artan yaşla birlikte en çok rastlanan akciğer hastalıkları 1.sırada KOAH, sonrasında sırasıyla akciğer kanseri ve İPF hastalığı yer almaktadır. (şekil 1) (1).



Şekil 1. Artan yaşla birlikte en çok rastlanan akciğer hastalıkları

Doğumdan ölüme kadar normal akciğer fonksiyonunun üç aşaması vardır. Birincisi, akciğerler olgunlaştıkça ve büyüdükçe, özellikle ergenlik döneminde akciğer fonksiyonu artar. Doğumdaki akciğer fonksiyonu, hamilelik sırasında fetal akciğer gelişimini sınırlayabilecek çeşitli koşullara bağlı olarak değişebilir. Bu büyüme aşaması 20-25 yaşlarında kadınlarda erkeklerden daha erken zirveye ulaşır. İkincisi bir plato evresi birkaç yıl süren ve ardından fizyolojik akciğer yaşlanmasıyla düşüş aşamasına geçer. Çok sayıda genetik ve çevresel faktör, bu aşamalardan birini veya daha fazlasını değiştirebilir ve bu da bir dizi akciğer fonksiyonu yörüngesine neden olabilir (şekil 2) (2).



Şekil 2.

Genellikle yaşlanmaya katkıda bulunduğu düşünülen özellikler süreç ve birlikte yaşlanma fenotipini belirler. Yaşlanmanın özelliklerine bakıldığında dokuz özellik sıralanıyor: genomik kararsızlık, telomer yıpranması, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, düzensiz beslenme, mitokondriyal işlev bozukluğu, hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmesi ve değişmiş hücreler arası iletişim (3).

Oksidatif stres mekanizması yaşla birlikte doğuştan gelen bağışıklık tarafından ROS üretimi. Bu da telomer boyuyla ilişkilidir.

KOAH'daki mekanizma oksidatif stres biyomarkırları kanda ve akciğerde inflamasyonu tetikler. Sigara içmekte aynı mekanizmaya neden olur. İPF'de oksidatif stres akciğer hasarı ve fibrojenesis ile ilişkilidir (4).

Telomer uzunluğuna baktığımızda yaşla birlikte inflamasyon nedeniyle azalır, KOAH'ta amfizemle ve sigara içmeyle azalır, İPF'de telomer mutasyonu ile birlikte azalır (4).

Stres faktörlerine baktığımızda DNA hasarı, oksidatif stres, telomer hasarı, epigenetik stres, onkojen inaktivasyonu... (5)

Yaşlanma telomer uzunluğunun kısalmasıyla ilişkilidir, KOAH'ta amfizemde ACE-2 ve parankim hücreleriyle ilişkilidir, İPF'de akciğer parankim hücresi ve fibroblastlarla ilişkilidir.

Yaşlanma karşıtı moleküllerden yaşlanmayla birlikte Klotho; KOAH'ta Klotho, SIRT, HDAC2; İPF'de Klotho, akciğer doku ve epitel hücreleri, SIRT azalır.

Gelişmiş glikasyon son ürün birikimine yaşla birlikte birikim ve inflamatuvar sitokinler, KOAH'ta daha düşük sRAGE seviyesi ve amfizem; İPF'de alveolar makrofajlarda bulunan AGEs'ler neden olur.

Değişmiş hücresel iletişim (inflamasyon); yaşla birlikte IL-6 akut faz reaktanı artışı, anormal immün yanıt bağırsak geçirgenliği artışı; KOAH'ta IL-6, IL-8, CRP'nin kanda ve akciğerde artışı, anormal immün yanıt; İPF'de IL-6, IL-8, CCL-2 artışı, anormal immün yanıt olur.

Yukarıda açıklandığı gibi, inflamasyonun olası nedenleri sayısızdır ve çok heterojendir. Bu farklı mekanizmaların eklemeli ve birbiriyle bağlantılı olması, farklı kombinasyonlarda hareket etmesi ve seçilen kişilerde farklı yanıtlara sahip olması muhtemeldir. Bu nedenle, bağışıklık sisteminin gözetim ve savunma işlevlerini zayıflatmadan inflamasyonu etkili bir şekilde azaltmak, bireysel yaklaşımların yanı sıra inflamasyonun altında yatan nedenlerin doğru bir şekilde teşhis edilmesini gerektirir (4).

Mitokondriyal anormallik yaşla birlikte KOAH ve İPF'de de olur (4).

Kök hücre tükenmesi yaşlılıkta oksidatif stresle, KOAH'ta sigarayla, İPF'de MSC yaşlanmasıyla ilişkilidir (4).

Genomik kararsızlık yaşla birlikte mutasyon birikimiyle ilişkilidir, KOAH'ta ve İPF'de de mevcuttur (4).

Epigenetik değişiklikler yaşla birlikte daha az transkripsiyon baskısı, KOAH'ta FEV1 şiddeti ile ilgili, İPF'de CpG ile ilişkilidir (4).

Yaşlanmanın ayırt edici özellikleri KOAH ve İPF ile ilişkilendirilmiştir (6).

Çıkarımlar:

- Yaşlanma mekanizmalarının iyi bilinmesi yakın gelecekte solunum yolu hastalıklarında farmakolojik seçenek olabilir.

Referanslar

1. “2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).” *Nat. Eur Respir J* [Internet]. 2015 Dec 30;46(6):1855–6. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.51032-2015>
2. Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019 Apr;7(4):358–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260018305290>
3. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell* [Internet]. 2013 Jun;153(6):1194–217. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867413006454>
4. Bairwa M, Rajput M, Sachdeva S. Modified kuppuswamy’s socioeconomic scale: social researcher should include updated income criteria, 2012. *Indian J Community Med* [Internet]. 2013;38(3):185. Available from: <http://www.ijcm.org.in/text.asp?2013/38/3/185/116358>
5. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell* [Internet]. 2019 Oct;179(4):813–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867419311213>
6. Agusti A, Faner R, Celli B, Rodriguez-Roisin R. Precision medicine in COPD exacerbations. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018 Sep;6(9):657–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260018302960>

Oturum adı: Exercise and sleep: from impaired function to new therapeutic strategies

Oturum numarası: 334

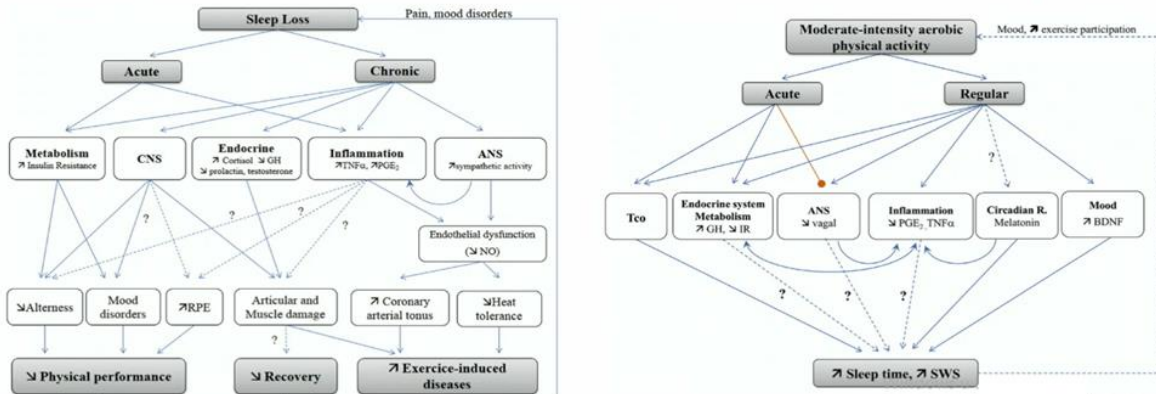
Özetleyen: Dr. Canan GÜNDÜZ GÜRKAN

Kurum: Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-mail: canangunduz@yahoo.com

Özet:

Pierrick Arnal, sunumunda uykunun ve egzersizin birbiri üzerindeki çift yönlü etkisinden ve olası mekanizmalardan bahsetmiştir. Uyku deprivasyonunun, enduransı olumsuz yönde etkilemekle beraber kısa süreli supra-maksimal performans üzerinde etkisi olmadığı izlenmiştir (1-3). Diğer yandan, uzamış uykunun egzersiz performansını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. Hem akut, hem kronik egzersizin uyku üzerindeki etkileri arasında, toplam ve yavaş dalga uyku süresinde artışın, REM uyku süresinde ve REM başlangıç latansında ise azalmanın yer aldığı izlenmiştir (4). Kronik egzersizin, ek olarak, uyku etkinliğinde artış ve gece uyanmalarında azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür. Potansiyel mekanizmalar arasında, uyku deprivasyonunun, görev zorluk algısını artırarak etki gösterebileceği öne sürülmüştür (2). Egzersiz sırasında meydana gelen ısı artışına bağlı olarak vücut ısısının düşmesinin (termojenik etki), iyi uyku kalitesi ile ilişkili olduğunu saptanmıştır (5, 6). Orta düzeydeki egzersizin aynı zamanda sirkadyan ritmi güçlendirdiği belirtilmiştir (7). Egzersizin uzun sürede REM uyku süresinde azalmaya neden olarak anti-depresan etki sağladığı da izlenmiştir (8). Şekil 1’de uyku ve fiziksel aktivitenin birbiri üzerindeki etkileri ve rol alan mekanizmalar yer almaktadır (9).



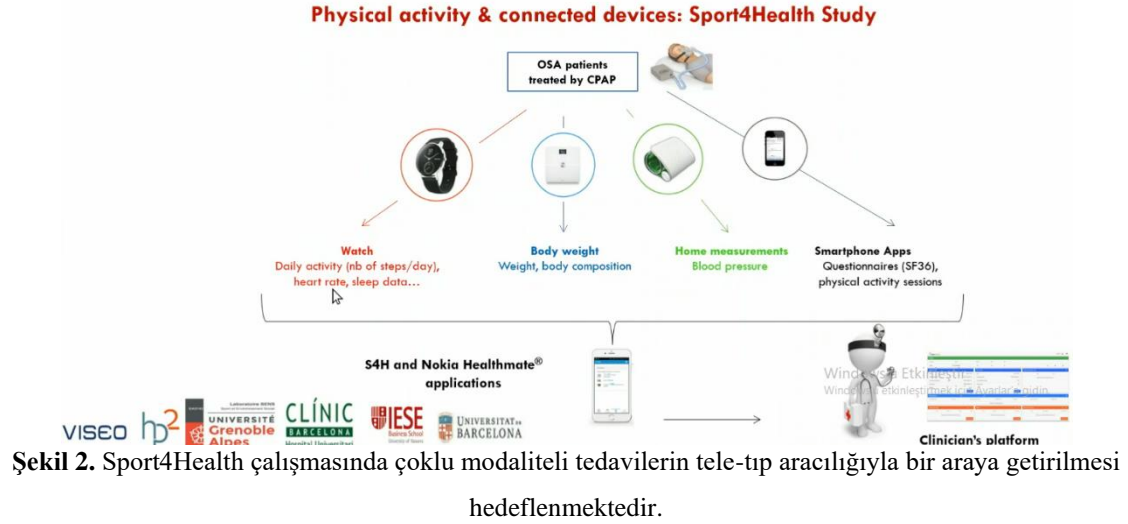
Şekil 1. a-b. Uykunun ve fiziksel aktivitenin farklı mekanizmalar üzerinden karşılıklı etkileşimi

Ludger Grote, konuşmasında, uyku apne (OUA) hastalarındaki egzersiz yanıtını aktarmıştır. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), kardiyopulmoner fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde altın standart olmakla beraber kardiyovasküler risk tahmininde de büyük öneme sahiptir. Oksijen alım süreci; pulmoner, kardiyak, hematolojik ve vasküler sistemler yanı sıra mitokondriyal yolları da içermektedir (10). Uyku apne ve ilişkili komorbid durumlar da kardiyak, vasküler ve mitokondriyal mekanizmalar ön planda olmak üzere pek çok farklı faktör üzerinden etki göstermektedir. Grote ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, OUA tanısıyla tetkik edilen 1149 hastanın maksimum egzersiz düzeyinin, OUA şiddeti arttıkça azaldığı ve özellikle ağır OUA olgularında egzersize yönelik kalp hızı yanıtının bozulduğu saptanmıştır (11). Benzer şekilde, başka çalışmalarda da ağır OUA, fonksiyonel aerobik kapasitede ve kalp hızı toparlama indeksinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (12). Güncel meta-analizlerde, VO₂ max değerinin OUA'da azaldığı, obez olmayanlarda etkinin daha belirgin olduğu ve ağır OUA'da kalp hızı yanıtının azalmış olduğu belirtilmiştir (13, 14). OUA tedavisi sonrası KPETte meydana gelecek olası değişikliklerin araştırılması önemlidir.

Maria Bonsignore, OUA ile kan basıncı (KB) ve egzersiz ilişkisi üzerine bir sunum gerçekleştirmiştir. Uyku apne olgularında egzersiz sırasında anormal kan basıncı yanıtı olmakla birlikte, bu yanıtın sadece OUA'ya atfedilebileceğine ve PAP tedavisi sonrası olası değişime yönelik bilgiler net değildir. OUA şüphesiyle tetkik edilen 1424 hastanın bulunduğu kesitsel bir çalışmada, pik egzersiz sırasındaki diyastolik kan basıncı değerinin OUA şiddetiyle beraber belirgin artış gösterdiği saptanmıştır (12). Bu artışın, OUA'daki sempatik aktivite artışı ile ilişkilendirilmesi mümkündür. Diğer yandan, bu çalışma yanı sıra literatürdeki diğer birtakım çalışmalarda da diyastolik KB değişimine sistolik KB artışının eşlik etmediği izlenmiştir (11,15). OUA ile egzersizdeki KB artışı ilişkisinin obeziteye bağlı olduğu görüşü de mevcuttur (16). Güncel meta-analiz verileri ise OUA'nın, pik egzersiz ilişkili sistolik ve diyastolik KB değerlerinde istatistiksel bir anlamlılık oluşturmadığı yönündedir (14). Yapılmış olan çalışmalarda fiziksel egzersizin derecelendirilmemiş olmasının da önemli bir kısıtlılık olduğunu unutmamak gerekir. Tedavi yanıtının etkisinin araştıran tüm çalışmalarda CPAP tedavisi sonrasında egzersiz toleransında artış izlenmiştir. Bununla birlikte çalışmaların bir kısmında KB yanıtı azalmış izlenirken, diğerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (17, 18). Sağlıklı bireylerin ve OUA hastalarının 9 yıl izlendiği EPISONO çalışmasında, fiziksel aktivitenin olmadığı OUA

hastalarında kardiyometabolik hastalık riski belirgin yüksek saptanmıştır (19). Fiziksel aktivitenin olduğu sağlıklı grupta ise hem OUA hem de diyabet gelişimi için risk belirgin düşük izlenmiştir. CPAP kullanmakta olan OUA olgularında aerobik egzersize ek olarak NIMV kullanımı, kan basıncını azaltmada belirgin etki göstermiştir (20). Bununla birlikte, CPAP tedavisi sonrasında pik egzersiz ilişkili kan basıncı değişimine dair çalışmaların verileri çelişkili ve yetersizdir.

Monique Mendelson, fiziksel aktivitenin ve egzersizin obstrüktif uyku apne (OUA) tedavisindeki yerine dair bir sunum gerçekleştirmiştir. DSÖ verilerine göre, fiziksel aktivite kısıtlılığı, global mortalitenin nedenleri arasında 4. sırada yer almaktadır ve Dünya'da 5 milyon ölümden sorumlu tutulmaktadır (21). Sedanter yaşam, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (22). OUA tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olan CPAP'ın kardiyovasküler risk üzerinde kısıtlı etkisi olmasından ötürü; OUA'da egzersizin de dahil olduğu kombine tedavi rejimleri önerilmektedir (23). Fiziksel aktivitenin; kardiyovasküler hastalık oluşumunda rol alan sempatik aktivite artışı, oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, sistemik yangı ve metabolik bozukluk gibi faktörlerin hepsi üzerinde olumlu etki gösterdiği saptanmıştır. Sport4Health çalışması, çoklu modaliteli tedavileri tele-tıp aracılığıyla bir araya getirmeyi hedeflemiş deneysel bir çalışmadır (Şekil 2). CPAP tedavisi kullanmakta olan OUA hastalarının fiziksel aktiviteleri ve antropometrik verileri uygulamalar aracılığıyla klinisyenler tarafından izlenmiş ve veriler doğrultusunda hastalara birtakım önerilerde bulunulmuştur. EPISONO kohort çalışmasında, fiziksel aktivitenin hem OUA gelişmesine hem de OUA tanılı hastalarda tip 2 diyabet gelişmesine karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (19). Bununla beraber, meta-analiz verileri, günlük ortalama 5388 adım attığı saptanan OUA hastalarının hedeflenen 10,000 adımın çok gerisinde kalarak sedanter bir yaşam sürme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Tedavi almayan OUA olgularında, fiziksel aktivitenin AHI değerinde 8.9/sa (%32) azalma sağladığı, aynı zamanda gündüz uykululukta düzelme ve egzersiz kapasitesinde artış gösterdiği izlenmiştir (24). Hastaların BMI ya da kilolarında değişiklik olmaması, egzersizin kas doku artışı ve boyun çapında azalma sağlayarak OUA için etkide bulunduğunu göstermiştir. OUA'nın patofizyolojisinde yer alan bacaktaki noktürnal sıvı birikiminin de egzersiz uygulanan OUA hastalarında kontrol grubuna kıyasla gerilediği ve AHI değerinde %30 azalma sağladığı görülmüştür (25). Tüm bu veriler, OUA olgularının bireysel tedavilerindeki çok yönlü yaklaşımda fiziksel aktivitenin yerinin önemini vurgulamaktadır.



Çıkarımlar:

- Uyku deprivasyonunun, akut dönemde fiziksel performans ve duyu durumunda; kronik dönemde ise egzersiz ilişkili hastalıklar üzerinde olumsuz etkisi bulunmaktadır.
- Orta düzeyde aerobik egzersiz, uyku süresinde ve yavaş dalga uyku süresinde artış ve REM uyku süresinde azalma ile ilişkilidir.
- OUA'da azalan VO_2 max ve bozulan kalp hızı yanıtı, kardiyopulmoner fonksiyonel kapasitenin ve mortalitenin önemli bir göstergesi olan KPET kapasitesinde bozulmayı işaret etmektedir. Bu sonuçlarda obezite ve kardiyak hastalık gibi komorbid faktörlerin etkilerinin olması mümkündür.
- OUA olgularında egzersize anormal kan basıncı yanıtı olmakta ve obezite de bu ilişkide rol oynamaktadır.
- Fiziksel aktivite hem OUA hem hipertansiyon açısından koruyucu olmakla beraber fiziksel aktivitenin objektif olarak ölçümü gereklidir.
- CPAP tedavisi sonrasında pik egzersiz ilişkili kan basıncı değişimine dair çalışmaların verileri çelişkili ve yetersizdir. CPAP tedavisi almakta olan OUA olgularında aerobik egzersiz, özellikle NIMV ile kombine edildiğinde, gündüz kan basıncı üzerinde olumlu etkiler göstermektedir.
- Fiziksel aktivite, OUA hastalarında AHI değerinde belirgin azalma sağlamaktadır.
- Fiziksel aktivitenin OUA hastalarında kardiyovasküler ve metabolik hastalıkları önlemede etkisi vardır.
- Fiziksel aktivite, uyku bozukluğu olan hastalarda çok komponentli bireysel tedavinin bir parçası olarak yer almalıdır.

Referanslar

1. Oliver SJ, Costa RJ, Laing SJ, Bilzon JL, Walsh NP. One night of sleep deprivation decreases treadmill endurance performance. *Eur J Appl Physiol.* 2009 Sep;107(2):155-61. doi: 10.1007/s00421-009-1103-9. Epub 2009 Jun 20. PMID: 19543909.
2. Temesi J, Arnal PJ, Davranche K, Bonnefoy R, Levy P, Verges S et al.. Does central fatigue explain reduced cycling after complete sleep deprivation? *Med Sci Sports Exerc.* 2013 Dec;45(12):2243-53. doi: 10.1249/MSS.0b013e31829ce379. PMID: 23760468.
3. Arnal PJ, Sauvet F, Leger D, van Beers P, Bayon V, Bougard C et al. Benefits of Sleep Extension on Sustained Attention and Sleep Pressure Before and During Total Sleep Deprivation and Recovery. *Sleep.* 2015 Dec 1;38(12):1935-43. doi: 10.5665/sleep.5244. PMID: 26194565.
4. Kubitz KA, Landers DM, Petruzzello SJ, Han M. The effects of acute and chronic exercise on sleep. A meta-analytic review. *Sports Med.* 1996 Apr;21(4):277-91. doi: 10.2165/00007256-199621040-00004. PMID: 8726346.
5. Murphy PJ, Campbell SS. Nighttime drop in body temperature: a physiological trigger for sleep onset? *Sleep.* 1997 Jul;20(7):505-11. doi: 10.1093/sleep/20.7.505. PMID: 9322266.
6. Raymann RJ, Swaab DF, Van Someren EJ. Skin deep: enhanced sleep depth by cutaneous temperature manipulation. *Brain.* 2008 Feb;131(Pt 2):500-13. doi: 10.1093/brain/awm315. Epub 2008 Jan 11. PMID: 18192289.
7. Thomas JM, Kern PA, Bush HM, et al. Circadian rhythm phase shifts caused by timed exercise vary with chronotype. *JCI Insight* 2020;5(3):e134270. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134270>.
8. Cartwright R, Baehr E, Kirkby J, Pandi-Perumal SR, Kabat J. REM sleep reduction, mood regulation and remission in untreated depression. *Psychiatry Res.* 2003 Dec 1;121(2):159-67. doi: 10.1016/s0165-1781(03)00236-1. PMID: 14656450.
9. Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F, Leger D. Sleep and exercise: a reciprocal issue? *Sleep Med Rev.* 2015;20:59-72.
10. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep 26;70(13):1618-1636. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.012. PMID: 28935040.
11. Grote L, Hedner J, Peter JH. The heart rate response to exercise is blunted in patients with sleep-related breathing disorder. *Cardiology.* 2004;102(2):93-9. doi: 10.1159/000077911. Epub 2004 Apr 19. PMID: 15103179.
12. Mansukhani MP, Allison TG, Lopez-Jimenez F, Somers VK, Caples SM. Functional aerobic capacity in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol.* 2013;111(11):1650-1654. doi:10.1016/j.amjcard.2013.02.008
13. Mendelson M, Marillier M, Bailly S, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I et al. Maximal exercise capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018 Jun 28;51(6):1702697. doi: 10.1183/13993003.02697-2017. PMID: 29700103.
14. Berger M, Kline CE, Cepeda FX, Rizzi CF, Chapelle C, Laporte S et al. Does obstructive sleep apnea affect exercise capacity and the hemodynamic response to exercise? An individual patient data and aggregate

- meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2019 Jun;45:42-53. doi: 10.1016/j.smrv.2019.03.002. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30933881.
15. de Carvalho MMB, Coutinho RQ, Barros IML, et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea and Obesity Among Middle-Aged Women: Implications for Exercise Capacity. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(9):1471-1475. doi:10.5664/jcsm.7316.
 16. Rizzi CF, Cintra F, Mello-Fujita L, Rios LF, Mendonca ET, Feres MC et al. Does obstructive sleep apnea impair the cardiopulmonary response to exercise? *Sleep.* 2013 Apr 1;36(4):547-53. doi: 10.5665/sleep.2542. PMID: 23565000; PMCID: PMC3612253.
 17. Goel AK, Talwar D, Jain SK. Evaluation of short-term use of nocturnal nasal continuous positive airway pressure for a clinical profile and exercise capacity in adult patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Lung India.* 2015 May-Jun;32(3):225-32. doi: 10.4103/0970-2113.156226. PMID: 25983407.
 18. Lai S, Mordenti M, Mangiulli M, Villani T, Arcieri E, Steffanina A et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea syndrome in therapy with continuous positive airway pressure: evaluation of blood pressure, cardiovascular risk markers and exercise tolerance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Nov;23(21):9612-9624. doi: 10.26355/eurev_201911_19455. PMID: 31773712.
 19. Mônico-Neto M, Moreira Antunes HK, Dos Santos RVT, D'Almeida V, Alves Lino de Souza A, Azeredo Bittencourt LR et al. Physical activity as a moderator for obstructive sleep apnoea and cardiometabolic risk in the EPISONO study. *Eur Respir J.* 2018 Oct 10;52(4):1701972. doi: 10.1183/13993003.01972-2017. Erratum in: *Eur Respir J.* 2018 Dec 13;52(6): PMID: 30093572.
 20. Vivodtzev I, Tamisier R, Croteau M, Borel JC, Grangier A, Wuyam B et al. Ventilatory support or respiratory muscle training as adjuncts to exercise in obese CPAP-treated patients with obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2018 Feb 20;thoraxjnl-2017-211152. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211152. Epub ahead of print. PMID: 29463621.
 21. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012 Jul 21;380(9838):219-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9. PMID: 22818936.
 22. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 20;162(2):123-32. doi: 10.7326/M14-1651. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2015 Sep 1;163(5):400. PMID: 25599350.
 23. McNicholas WT, Bassetti CL, Ferini-Strambi L, Pépin JL, Pevernagie D, Verbraecken J et al; Baveno Working Group members. Challenges in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med.* 2018 Mar;6(3):170-172. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30059-6. Epub 2018 Feb 7. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2018 Apr;6(4):e15. PMID: 29428843.
 24. Mendelson M, Bailly S, Marillier M, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Objectively Measured Physical Activity and Exercise Training Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2018 Feb 22;9:73. doi: 10.3389/fneur.2018.00073. PMID: 29520251.

25. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol.* 2013 Mar 1;591(5):1179-93. doi: 10.1113/jphysiol.2012.245159. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23230237.

Oturum Adı: Symposium: Rethinking asthma

Oturum Numarası: 335

Özetleyen: Uzm. Dr. Fatma Esra GÜNAYDIN

Kurum: Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

E-mail: fatmaesragunaydin@gmail.com

Özet:

1. Refining asthma treatment for mild asthma

Roland Buhl konuşmasında hafif astımın tedavisi hakkında 2019 GINA ile başlayan önemli değişiklikleri ve güncel bilgileri sundu. Yakın zamandaki çalışmalarda hafif astımlı olguların akut asım atağı ve ölüm riski taşıdığı gösterilmişti, düzenli ve sık kısa etkili beta2 agonistlerin kullanımının beta reseptör down-regülasyonuna neden olduğu, bronkodilatör yanıtı azalttığı, alerjik yanıtı arttırdığı, eozinofilik havayolu inflamasyonunu arttırdığı gösterilmişti (1-3).

IKS/LABA kombinasyonları SABA ile benzer olarak düz kasta gevşeme, bronkodilatasyon sağlar farklı olarak havayolunda inflamasyonu azaltmaktadır. Hafif astımda gerek halinde budesonid/formeterol kullanımıyla ilgili Novel START gerçek yaşam çalışmasında hafif astımlı olgular lüzum halinde SABA kullananlar, lüzum halinde IKS/formoterol kullananlar, düzenli IKS alıp lüzum halinde SABA kullananlar olarak 3 kola ayrılmıştır. Düzenli budesonid alan grup ile lüzum halinde budesonid/formoterol alan grubun alevlenme riski lüzum hali SABA alan gruptan düşük izlenmiş, ayrıca ağır atak geçirme riski en düşük olarak lüzum hali budesonid/formoterol alan grupta saptanmıştır (4).

Çıkarımlar:

- Sadece lüzum hali SABA kullanan hafif astımlı hastalar atak geçirme riski taşırlar. Lüzum halinde IKS/formoterol veya düzenli IKS ile bu risk 50% azaltılmış olur.
- IKS ve IKS/formoterol tedavisi astımda güvenlidir.
- Toplum düzeyinde risk azaltma stratejisi olarak 12 yaş üzerindeki astımlı hastalara tek başına SABA verilmemelidir, semptom varlığında veya düzenli IKS tedavi verilmelidir (5).

2. Identifying patients with severe asthma that will be benefit from biological therapy

Celeste Michala Porsbjerg konuşmasında ağır astımlı hastalarda biyolojik tedavilerden fayda görecek hastaların belirlenmesiyle ilgili güncel bilgileri paylaştı. Öncelikle ağır astım tanımına giren hastaların zor astımdan farklı olarak tedavi uyumu ve inhaler tekniği iyi, komorbiditeler ve maruziyetlerin yönetimi sağlanmış, yüksek doz IKS ve ikinci bir kontrol edici ilaç alan veya son 12 ayın yarısından fazlasında oral kortikosteroid alan hastalar olduğuna dikkat çekti (6). Ağır astımda komorbiditeler sıktır ve modifiye edilebilir faktörlerdendir. Nazal polip, alerjik rinokonjonktivit, obstrüktif uyku apnesi, obezite, ABPA ve disfonksiyonel solunumun tedavisi/yönetimi iyi astım sonuçları ile ilişkilidir (7).

Günümüzde ağır astım tedavisinde AntiIgE (omalizumab), Anti IL-5 (mepolizumab, reslizumab), Anti IL5 R (benralizumab) Ant, IL4/13 (dupilumab) kullanılmaktadır. Tablo 1’de kullanılan biyolojik ajanlar, endikasyonları, klinik etkileri, biyobelirteçlere etkisi ve prediktörleri özetlenmiştir (8).

Tablo 1. Ağır astım tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar

İlaç adı	Endikasyon	Klinik etki	Görülebilecek etkiler	Biyobelirteçlere etkisi	Prediktörler
Anti IgE tedavi	-Perennial alerji -Astım atakları veya hergün OKS kullanımı	-Ataklarda azalma -Prednizolon kullanımında azalma	-Akciğer fonksiyonlarında iyileşme -Semptomlarda iyileşme	- Henüz yok	- Eozinofiller - FeNO - Alerjik rinit - Çocukluk çağında başlangıç
Anti IL-5 tedavi	-Artmış eozinofil - Astım atakları veya hergün OKS kullanımı	- Ataklarda azalma -Prednizolon kullanımında azalma	-Akciğer fonksiyonlarında iyileşme -Semptomlarda iyileşme	- Eozinofillerde düşüş	- Eozinofiller - Atak oranı - Erişkin başlangıç - Nazal polip
Anti IL4-R tedavi	-Artmış eozinofil veya FeNO -Astım atakları veya hergün OKS kullanımı	- Ataklarda azalma -Prednizolon kullanımında azalma -Nazal polipte azalma	-Akciğer fonksiyonlarında iyileşme -Semptomlarda iyileşme	- Düşük FeNO - Düşük IgE - Artmış eozinofil	- Eozinofiller - FeNO - Nazal polip

Çıkarımlar:

- Olası ağır astımlı pek çok hasta kötü semptom kontrolüne sahiptir.

- Biyolojik tedavi düşünmeden önce hastanın sistematik değerlendirmesi kritik öneme sahiptir.
- Biyolojik tedaviler primer olarak T2 astımı hedefler, alevlenmeleri olan veya düzenli OKS kullanma ihtiyacı olan hastalarda endikedir.
- Biyolojikler için klinik etki prediktörleri tanımlanmıştır ve tedavi öncesi değerlendirmeye dahil edilmelidir.

3. What is it about responders and non-responders in asthma? From biology to physiology and treatment

Marco Idsko konuşmasında astımda yanıtı ve yanıtı vakaların belirlenmesinde patofizyolojide rol alan hücrelerin ve mediyatörlerin önemine dikkat çekti. Ağır astım fenotip spesifik tedaviler için Ağır T(h)2 alerjik “eozinofilik” astımda dentrik hücre, TH2 hücre (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), B hücre (IgE), mast hücreleri, eozinofiller, ICL2 rol alırken, ağır T2 “non-alerjik” eozinofilik astımda ICL2 (IL-5, IL-9, IL-13, IL-4), eozinofiller, B hücreler (IgE) rol almaktadır. IL-4, IL-5 ve IL-13 yollarıyla ilgili hedefe yönelik tedavi seçenekleri mevcuttur. T2 düşük “nötrofilik” astımda dentritik hücreler, TH 17 hücreler (IL-17A), havayolu epitel hücresi (IL-8), makrofaj ve nötrofil rol alır. Non tip 2 hedeflere yönelik anti –IL 17, anti –TNF vb tedaviler denenmiş ancak başarısız izlenmiştir (9).

Alerjik eozinofilik astımda yüksek serum IgE, eozinofil ve FENO yüksekliği ile perennial alerjen duyarlılığı gösterilmesi anti IgE tedaviye uygunluk kriteriyken non alerjik eozinofilik astımda kan eozinofillerinin > 300 hücre/ µl olması, düşük IgE ve yüksek FeNO düzeyi anti IL5 (R) için uygunluk kriteridir. T2 düşük nötrofilik astım için henüz uygun biyolojik ajan yoktur, azitromisin ve PD-4 inhibitör kullanımı tartışılmaktadır (10,11).

Çıkarımlar:

- Klinik araştırmalarda yanıtı ve yanıtı hastalar için detaylı karakterizasyon ve fenotiplendirme gereklidir. Komorbiditelerin belirlenmesi için HRCT, DL_{CO}, kulak burun boğaz muayenesi ve EKG gibi incelemeler yapılabilir.
- Tedavi yanıtını öngörebilmek ve T2 yüksek ve T2 düşük astımda yeni tedaviler geliştirebilmek için immünolojiyi daha iyi anlamaya ihtiyaç vardır.

4. Is severe neutrophilic asthma a separate entity?: Pro

Anke-Hilse Maitland-van der Zee konuşmasında nötrofilik astımın ayrı bir antite olduğu görüşünü güncel literatür bilgileri ile savundu. Nötrofilik astım balgamda >40 % nötrofil varlığı ile tanımlanır. Klinik çalışmalara bakıldığında SARP çalışmasında klinik küme analizi yapıldığında dört küme ortaya çıkmış ve bunlardan biri de nötrofilik astım olmuştur (12). Kuo ve arkadaşları balgam transkriptomiksine göre astımlı hastaları üç transkriptom ile ilişkili kümede (TAC1, TAC2 ve TAC3) değerlendirmiş ve granülosit sayısına göre eozinofilik ve non eozinofilik olarak ikiye ayırmıştır (13). Abdel- Aziz ve arkadaşları astımlı hastaları balgam mikrobiyom profillerine göre de nötrofilik ve eozinofilik olarak iki gruba ayırmıştır (14).

Çıkarımlar:

- Nötrofilik astım ayrı bir antitedir.
- Nötrofilinin bakteriyel enfeksiyon, sigara, mesleki maruziyet gibi değişken nedenleri olabilir. Klinik ve moleküler profil çalışmaları nötrofilik fenotipi tanımlamıştır ancak tek bir fenotip değildir.
- Subfenotiplerin tanımlanması ve optimal tedavi gereklidir.

5. Is severe neutrophilic asthma a separate entity?: Con

Parameswaran Nair konuşmasında nötrofilik astımın ayrı bir antite olmadığı görüşünü savundu. Nötrofillerin astımlı hastaların havayollarında yer aldığı pekçok çalışmada gösterilmiştir. Balgam nötrofilisi tanımı ENFUSO çalışmasında 40% nötrofil olması ile tanımlanmıştı. Sağlıklı bireylerde balgamda hücre profilini incelediğimiz çalışmamızda nötrofil oranı 65% olarak saptadık (15). Nötrofilik astım tanımı kesin bir tanım değildir; balgam nötrofilisi genellikle normal sınırlardadır ve çoğunlukla aktive değildir. Havayolu nötrofilisi hastalık ağırlığına katkıdan çok ağırlığın yansıması olarak düşünülebilir. Kortikosteroidler T2 inflamasyonu baskılayarak, tanınamayan enfeksiyonlar nötrofiliye neden olmaktadır. Aziz-ur Rahman ve arkadaşları prednizon alan hastalarda tedavi ile nötrofil sayısında artış olduğunu göstermiştir (16). Nötrofillerin biyolojik ajanlarla (anti-CXCR2i, anti TNF, anti IL23) azaltılması astımı iyileştirmemektedir (17,18). AMAZES çalışmasında azitromisin kullanımı ile *H. influenza* yükünde azalma ve atak sıklığında azalma gösterilmiştir (19).

Çıkarımlar:

- Hafif nötrofil ve non T2 sitokinler ağır astımlı hastaların havayollarında gösterilmiştir.
- Steroidler, sigara, obezite, diyet, çevresel kirlenmeler vb. hafif nötrofiliye katkıda bulunabilir.
- Nötrofillerin aşımın klinik kontrolüne nasıl katkıda bulunduğu net değildir.
- Yoğun nötrofil (ve IL 17 gibi non T2 sitokinler) tanımlanmamış bir enfeksiyonun yansıması olabilir.
- Non- T2 yolları hedefleyen tedaviler astım kontrolünde iyileşmeye neden olmazlar.
- Gerçek bir “Astımın nötrofilik fenotipi”nin son derece nadir olması muhtemeldir.

Referanslar

1. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J.* 2019;53(6):1901046. doi:10.1183/13993003.01046-2019
2. Dusser D, Montani D, Chanez P, Blic J, Delacourt C, Deschildre A, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy.* 2007;62(6):591-604. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x
3. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med.* 2000;94(8):767-771. doi:10.1053/rmed.2000.0820
4. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Irene Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2020-2030. doi:10.1056/NEJMoa1901963
5. Wong GWK. How Should We Treat Patients with Mild Asthma?. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2064-2066. doi:10.1056/NEJMe1905354
6. von Bülow A, Backer V, Bodtger U, Søes-Petersen NU, Assing KD, Skjold T, et al. The level of diagnostic assessment in severe asthma: A nationwide real-life study. *Respir Med.* 2017;124:21-29. doi:10.1016/j.rmed.2017.01.010
7. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology.* 2017;22(4):651-661. doi:10.1111/resp.13026
8. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588. doi:10.1183/13993003.00588-2019
9. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:454-466. doi.org/10.1038/s41577-018-0006-6

10. Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN, Ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:113978. doi:10.1016/j.bcp.2020.113978
11. GINA Pocket Guide 2019 Difficult to treat & severe asthma. Available from: <https://ginasthma.org/difficult-to-treat-and-severe-asthma-guide/>
12. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1557-63.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.011
13. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1602135. Published 2017 Feb 8. doi:10.1183/13993003.02135-2016
14. Abdel-Aziz MI, Brinkman P, Vijverberg SJH, Neerinx AH, Riley JH, Bates S, et al. Sputum microbiome profiles identify severe asthma phenotypes of relative stability at 12 to 18 months. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;S0091-6749(20)30565-0. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.018
15. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):475-478. doi:10.1164/ajrccm.161.2.9903097
16. Aziz-Ur-Rehman A, Dasgupta A, Kjarsgaard M, Hargreave FE, Nair P. Sputum cell counts to manage prednisone-dependent asthma: effects on FEV₁ and eosinophilic exacerbations. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017;13:17. Published 2017 Apr 4. doi:10.1186/s13223-017-0190-0
17. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleeker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(7):549-558. doi:10.1164/rccm.200809-1512OC
18. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Yun Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1294-1302. doi:10.1164/rccm.201212-2318OC
19. Taylor SL, Ivey KL, Gibson PG, Simpson JL, Rogers GB; AMAZES Study Research Group. Airway abundance of *Haemophilus influenzae* predicts response to azithromycin in adults with persistent uncontrolled asthma. *Eur Respir J.* 2020;2000194. doi:10.1183/13993003.00194-2020

8 EYLÜL SALI OTURUMLARI

<u>ÖZETLEYEN</u>	<u>KONU</u>	<u>OTURUM NO</u>
İrem ŞERİFOĞLU	Hot topics: Exciting new developments in lung cancer screening, diagnostics and treatment	359
Aslı ÖNCEL	Primary care session: Part I: From symptoms to diagnosis in primary care	362
Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU, Nagehan EMİRALİOĞLU	Symposium: Cystic fibrosis: from cradle to old age Managing the challenges of a lifelong condition	367
Fatma TOKGÖZ AKYIL	Symposium: Tuberculosis: learning from the WHO global health emergencies	369
Aslı ÖNCEL	Primary care session: Part II: From symptoms to diagnosis in primary care	372
Zehra Nur TÖREYİN	Symposium: How much lung disease is really caused by work, and how to assess the worker who wishes to continue working? Statement of findings by the Official European Respiratory Society and the American Thoracic Society	377
Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK	Symposium: Lung transplantation in the era of new drugs	378
Tuğba ÖNYILMAZ	State of the art session: Airway diseases Is there a problem with...? Treatment approaches in asthma and COPD	379
Canan GÜNDÜZ GÜRKAN	Symposium: Fear and anxiety, psychological wellbeing and prevention of psychological distress in chronic lung diseases Risk factors and novel treatment strategies	394
Fatma Esra GÜNAYDIN	Respiratory medicine meets other disciplines: Precision endotyping of asthma: time for action A joint ERS/EAACI symposium	397
Ali FIRINCIOĞULLARI	Symposium: Air pollution and interstitial lung disease: a call to arms	402
Bilge YILMAZ KARA	Symposium: Don't blame your parents: causes of pulmonary hypertension in early life	403
Tuğba ÖNYILMAZ	Symposium: The ageing lung epithelium: effects on repair and regeneration	411
Fatma Gülsüm KARAKAŞ	State of the art session: Pulmonary vascular diseases	412

	Treatment and prevention of severe pulmonary hypertension	
Merve Sinem OĞUZ	Symposium: Human ex vivo models of interstitial lung disease	421

Oturum Adı: Hot Topics: Exciting new developments in lung cancer screening, diagnostics and treatment

Oturum Numarası: 359

Özetleyen: Dr. İrem ŞERİFOĞLU

Kurum: Ankara Şehir Hastanesi

E-mail: iremish@yahoo.com

Özet:

Non-invasive treatment of dyspnoea and pain in thoracic malignancies re-defined

Dr. Dragana M. Jovanaovic

Akciğer kanserinde dispne ve ağrı karakteristik özellikleri ve bazı örneklerle değerlendirilmiştir. Akciğer kanserinde dispne tümör ilişkili ya da tümörden bağımsız gelişebilmektedir. Dispnenin başlangıcı, devamlı olup olmaması, kriz şeklinde ya da alevlenmelerle ortaya çıkıp çıkmadığının sorgulanması anlatılmıştır. Akciğer kanserinde gelişebilecek dispne nedenleri aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

- Kardiyovasküler sistem ilişkili
 - Akut miyokardiyal iskemi
 - Kalp yetmezliği
 - Kardiyak tamponat
- Solunum sistemi ilişkili
 - Tümör ilişkili; santral hava yolu obstrüksiyonu
 - Bronkospazm (KOAİ)
 - Pulmoner emboli
 - Pnömotoraks, plevral efüzyon
 - Pulmoner enfeksiyon, pnömoni

- Diğer nedenler

Dispne değerlendirilirken kullanılan pek çok anket, sorgulama duyu ve algının bozukluğunun derecesine, günlük yaşam üzerindeki etkisine odaklanmıştır. Dispne yönetiminde patofizyolojik mekanizmasına göre altta yatan geri döndürülebilir bir durum varsa öncelikle onun düzeltilmesi önerilmiştir. Multidisipliner dispne yaklaşımında farmakolojik ve

farmakoloji dışı girişimlerin yer aldığı belirtilmiştir. Her ne kadar farmakoloji dışı yaklaşımlar için çok az kanıt olsa da etkinliği konusunda klinik olarak uzlaşmıştır. Hastanın dispne konusunda eğitimi, dispne ile baş edebilmek için pencere açma, yüzü yıkama, küçük ventilatörler kullanma, yeterli pozisyon alma ve yürüme destek araçları kullanma gibi yöntemler hakkında bilgilendirilmesi önerilmiştir.

Farmakolojik tedavide dispne palyasyonunda etkinliğine yönelik yeterli kanıtı olan tek ilaç opiatlardır. Opiat reseptörleri üzerinden santral sedatif etki göstererek dispnenin yarattığı hoşnutsuz algıyı ortadan kaldırırlar. Diğer bir ilaç olan benzodiazapinler de opiatların etkili ya da yeterli olmadığı durumlarda kullanılırlar ve yine opiat reseptörleri üzerinden etki gösterirler. Steroidler, nöroleptikler, antidepresanlar ve oksijen terapisinin de dispne yönetiminde farmakolojik tedavide yer aldığından bahsedilmiştir. Birkaç örnek durumla devam edilen oturumda;

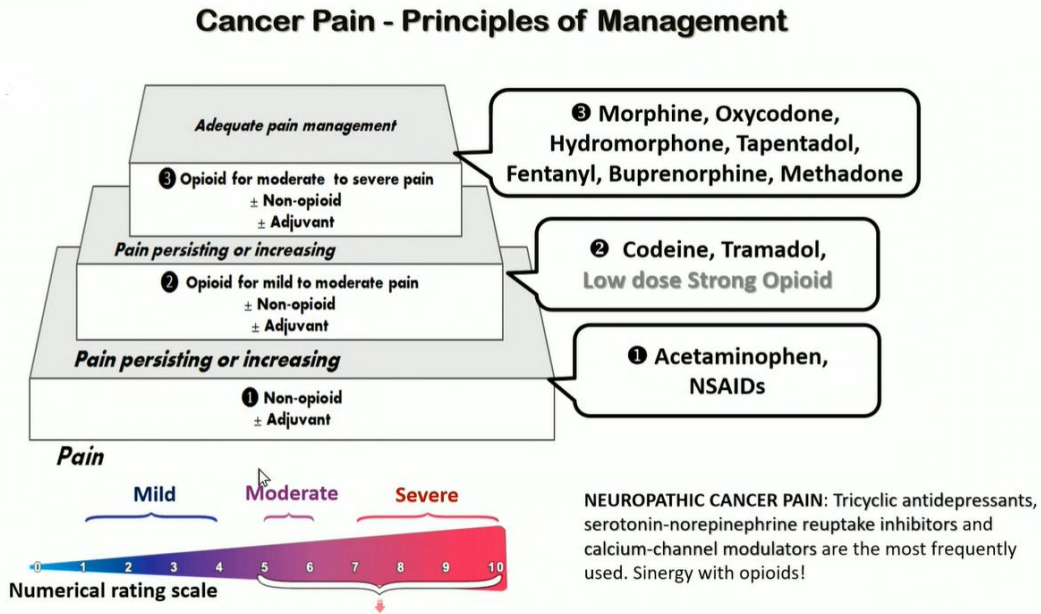
- ✓ Santral hava yolu obstrüksiyonu: girişimsel müdahale, steroid (prednizon 50-60 mg po ya da deksametazon 4-8 mg im), opiat ve hipoksemi mevcut ise oksijen desteği
- ✓ Radyasyon pnömoniti/ fibrosis: prednizolon 1 mg/kg max 60 mg 2 hafta boyunca ancak bir tedavi klavuzu bulunmamakta. Ayrıca araştırma aşamasında deneysel ajanlar kolşisin, pentoksifilin, penicilamine, anti-fibrotikler, IFN gama...
- ✓ İnterstisyel pnömonit/ radyasyon recall pnömoniti: Gemsitabin, taksanlar, siklofosamid, EGFR TKI, immun kontrol nokta inhibitörlerine bağlı radyolojide buzlu cam, konsolidasyon, septal kalınlaşma ve spesifik olmayan BAL bulguları ile görülebilen bu pnömonitlerin tedavisinde steroid ve başka ajana geçilerek devam edilen tedavinin sonlandırılması önerilmektedir.

Akciğer kanserinde karşılaşılan ağrının somatik, visseral, nöropatik ve tedavi ilişkili olmak üzere bileşenleriyle miks tip bir ağrı olduğu ifade edilmiştir ve 5.vital bulgu olarak tanımlanmıştır. Kanser ağrısında tedavi yolu oral transdermal, subkutan ve intravenöz olabilmektedir. Şekil 1'de ağrıya basamaklı yaklaşımda kullanılan tedavi seçenekleri özetlenmiştir. Opiat titrasyonu için analjezik etkiye ulaşıldığında yavaş salınan formlara (SR) geçilmesi ve konstipasyon, kaşıntı, bulantı, sedasyon, delirium, solunum depresyonu gibi yan etkilerin takip edilmesi önerilmiştir. Akciğer kanserinde ağrı ile karşılaşılan birkaç durum için öneriler şu şekilde sıralanmıştır:

- ✓ Superior sulkus tümörü: Nöropatik ve inflamatuvar bileşenlerle miks tip ağrıya örnek verilen pancoast tümörü 'nöroma' olarak adlandırılmıştır. Nöropatik ağrı için birinci

basamak ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri) opiatlarla tek başına ya da kombine kullanılabilir. Lokal terapiler, ganglion blokajı, radyoterapi de ağrı tedavisinde yer almaktadır.

- ✓ Kemik lezyonları: Kemik hedefli tedaviler (bisfosfonat-[koruma amaçlı zolendronik asit iv 4mg , 3-4 haftada 1], denosumab-[koruma amaçlı 120 mg sc, 4 haftada 1]), nöropatik ağrı kesiciler, NSAIDs, steroid, radyoterapi, gerek görülürse cerrahi girişimler
- ✓ Kemoterapi ilişkili periferik nöropati: Sağ kalımı uzun olan ve platin, taksan, vinka alkaloids tedavileri alan hastalarda gelişen parestezi, derin tendon refleksi kaybı, motor güçsüzlükle seyrederek. Birinci basamak tedavi nöropatik ağrı ilaçlarının (trisiklik antidepresanlar, SSRIs, anti-konvulsanlar) opiatlarla sinerjisinden faydalanılır.



Şekil 1. Akciğer kanserinde ağrı tedavisi

Referanslar

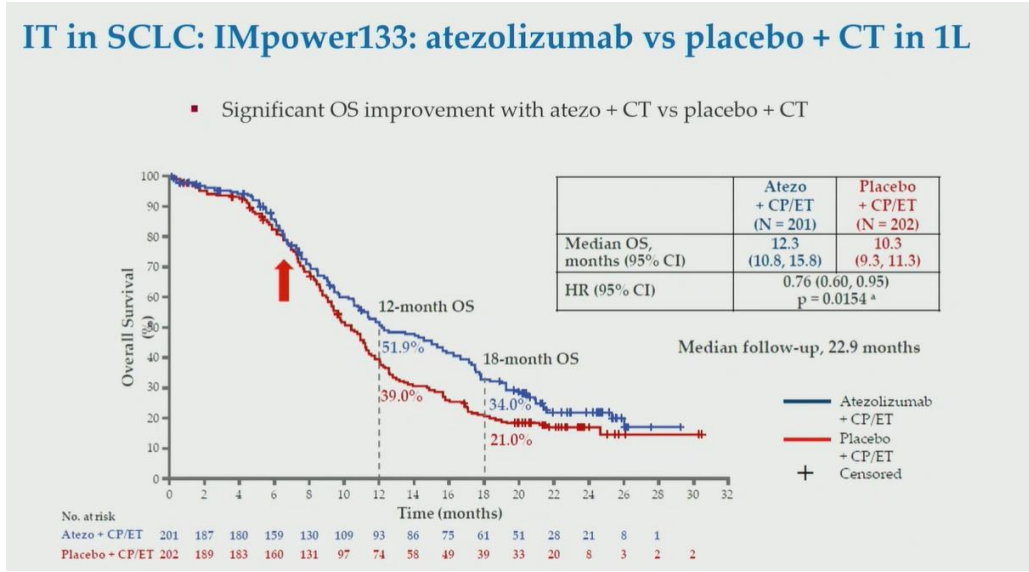
1. Kloke M, Cherny N; ESMO Guidelines Committee. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v169-73. doi: 10.1093/annonc/mdv306
2. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191. doi: 10.1093/annonc/mdy152.
3. Kainthola A, Haritwal T, Tiwari M, Gupta N, Parvez S, Tiwari M, Prakash H, Agrawala PK. Immunological Aspect of Radiation-Induced Pneumonitis, Current Treatment Strategies, and Future Prospects. Front Immunol. 2017 May 2;8:506. doi: 10.3389/fimmu.2017.00506.

Immunotherapy in small cell lung cancer: small step or leap?

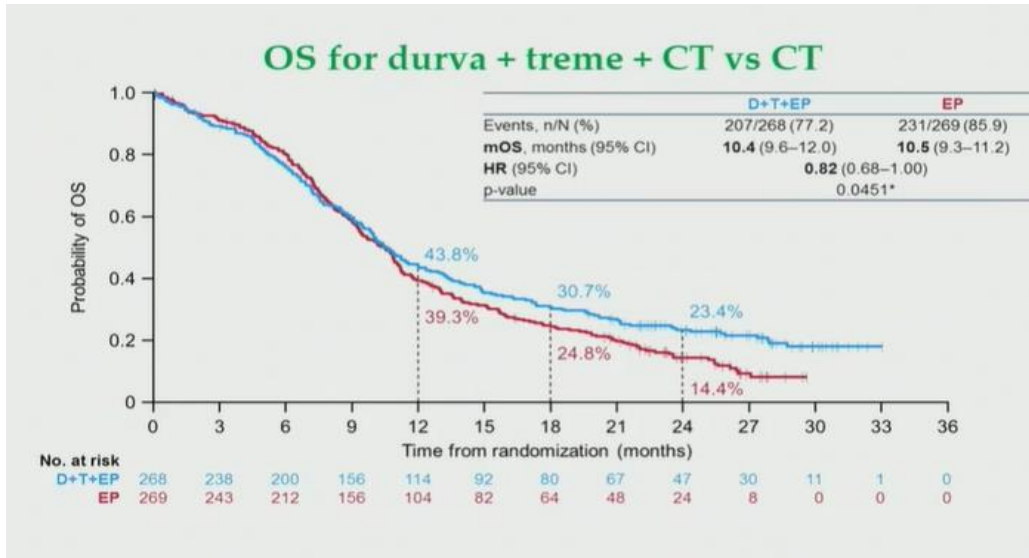
Dr. Sabahat Ocak

İmmünoterapinin (İT) SCLC' de etkin olabileceğinin umudu etiyolojide sigarayla güçlü ilişkisinin bulunması ve NSCLC'de İT'nin etkin olması ile sigara arasında yüksek korelasyonun gösterilmesiyle ortaya konulmuştur. Ayrıca SCLC'nin yüksek somatik mutasyona sahip bir kanser olması nedeniyle yeni tümöral antijenler ürettiğinden ve İT için tümör cevabı oluşturabileceğinden bahsedilmiştir. Dahası paraneoplastik otoimmün hastalıklarının frekansının yüksek olmasının İT'nin etkin olabileceğini öne sürdüğüne değinilmiştir. İlk faz 3 çalışmada birinci basamak tedavide ipilimumab +(anti-CTLA4 ICI) kemoterapi (KT) kombinasyonu, KT+ plasebo ile karşılaştırıldığında toplam sağ kalımı iyileştirmemiştir. Bir diğer faz 1/3 çalışmada birinci basamak tedavide KT+atezolizumab (anti-PD-L1 ICI) ile KT+ plaseboyu karşılaştıran ve ilk kez sağ kalımda anlamlı katkının sağlandığını gösteren çalışmadan bahsedilmiştir (12,3 ay vs 10,3 ay). Durvalumab (anti-PD-L1-ICI) için onay verdiren çalışma durvalumab+/- tremelimumab+KT ile KT' yi birinci basamak tedavi olarak karşılaştıran ve durva kolunda ortalama sağ kalımın 2,4 ay iyileştiğini göstermiştir. Diğer bir çalışma pembrolizumab (anti-PD-L1 ICI) vs placebo+KT veya nivolumab (anti-PD-L1 ICI) +KT vs KT anlamlı sağ kalım gösterememiştir. İmmünoterapinin büyük gruplar üzerinde etkinliği çok etkileyici olmasa da alt grup analizlerde daha iyi sonuçlar çıkması biyobelirteçlerin İT'ye cevabı öngörebileceğini akla getirmiştir. PD-L1 ekspresyonu toplam sağ kalımla ilişkili bulunmasa da NSCL hücrelerinde ekspresyonun nadir ve az olduğu, tümör infiltre eden immun hücrelerde iyi temsil edildiği belirtilmiştir. Diğer bir biyobelirteç TMB (tumour mutational burden) de sağ kalımla ilişkili bulunmamış dolayısıyla tedavi cevabını öngörememektedir. NSCL' de İT'nin etkinliğini arttırmak için potansiyel stratejilerden biri öncesinde KT+RT vererek tümör yükünü azaltmak

ve PD-L1 ekspresyonunu arttırmak olabilir. Diğer yöntem İT ile hedefe yönelik tedaviye birleştirmek ve iyi biyobelirteçlerle immünoterapiyi kişiselleştirmek mümkün olabilir.



Şekil 1. IMpower 133; atezolizumab çalışması sağ kalım sonuçları



Şekil 2. CASPIAN, durvalumab+/-tremelimumab çalışması sağ kalım sonuçları

Çıkarımlar:

- İleri evre SCLC'de anti-PD-L1 ICI+ platin bazlı KT birinci basamak tedavide kullanılarak anti-PD-L1 ICI ile devam edilirse;
- ImPower 133 (atezolizumab) ve CASPIAN (durva) çalışmalarında ilk kez anlamlı sağ kalım saptanmıştır.
- Güçlü ve etkileyici bir yanıt elde edilememiştir.
- Tedavi yanıtını öngörebilen biyobelirteç saptanmamıştır.

- KNO604 (pembrolizumab) ve ECOG ACRIN EA5161 (nivolumab) çalışmalarında sağ kalımla anlamlı katkı saptanamamıştır.
- Yeni ya da beklenmedik yan etki PDL1 ICI+ KT ile görülmemiştir.
- İleri evre SCLC’de anti-CTLA4 +/-anti-PD-L1-ICI (durva) + platin bazlı KT birinci basamakta kullanılıp İT ile devam edildiğinde toplam sağ kalımda iyileşme saptanamamıştır.

Referanslar

1. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019, 394(10212):1929-1939J
2. Rudin CM, Awad MM, Navarro A et al.. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. J Clin Oncol. 2020 Jul 20;38(21):2369-2379. doi: 10.1200/JCO.20.00793. Epub 2020 May 29. PMID: 32468956; PMCID: PMC7474472.

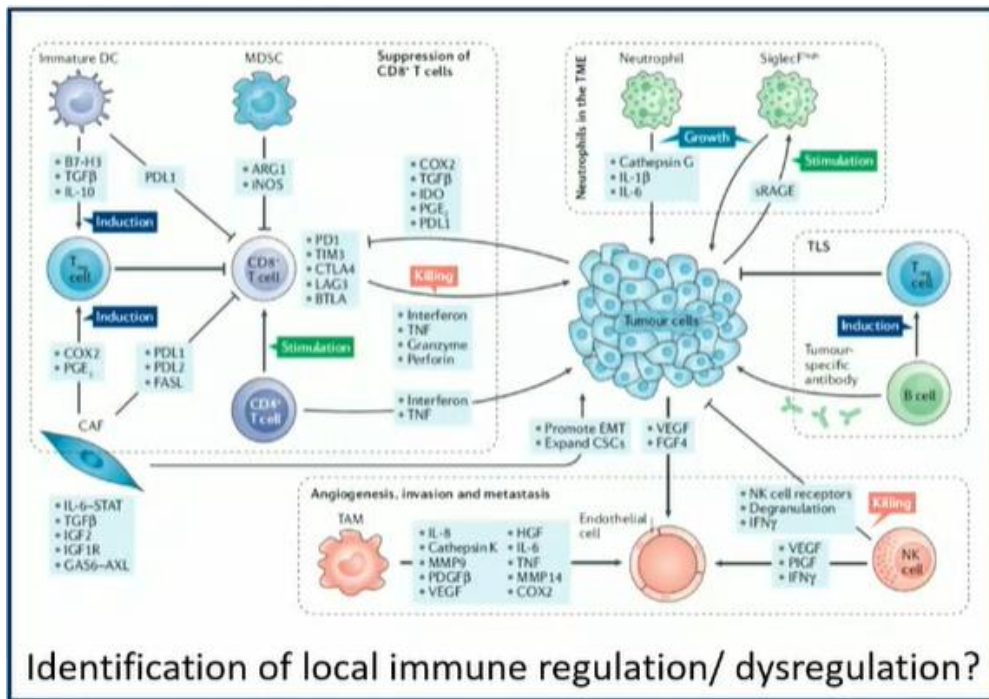
The Lung Cancer Microenvironment and the lung microbioma; cross or cease fire?

Dr. Hortense Slevogt

Mikrobiyom, immün sistem ve kanser arasında üçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Mikrobiyata; onkogenез, tümör süpresör immün yanıtının aktivasyonu ve tümör büyümesini destekleyen immün baskılanmada rol oynamaktadır. Oral ve barsak mikrobiyatasından daha az yoğun olan akciğer mikrobiyatası alt solunum yollarına mikroaspirasyonlar, inhalasyon ve sindirim yolundan göç ile gelebilmektedir. Akciğer mikrobiyatasının karsinojenik potansiyeli şu şekilde özetlenmiştir:

- Bakteriyel toksin oluşturarak hücre döngüsünde DNA onarım kontrolünün bozulması, çoğalma ve apoptoz sonucunda;
- Bakteriler kanser hücrelerine karşı immün yanıtı değiştirebilir.
- Mikrobiyata solid kanserlerin CTLA-4, PD-1, PD-L1 gibi immün kontrol inhibitörlerine duyarlılığını değiştirebilir.
- Konağın metabolik dengesini değiştirebilir. Sigara dumanındaki prokarsinojenlerin ikinci kez işlenmesine neden olabilir.
- Mikrobiyomun immün etkisi belki hem akciğer hem barsak mikrobiyatasının özel kombinasyonundan ileri gelebilir.

2020’de yayımlanan 1526 farklı tümör ve komşu normal dokusunun incelendiği içinde meme, akciğer, over, pankreas, melanom, kemik ve beyin tümörünün de olduğu bir çalışmada farklı tümörlerin ayrı mikrobiyal kompozisyonunun olduğu gösterilmiştir. Lokal akciğer mikrobiyatasının akciğerde bulunan $\gamma\delta$ T hücrelerini aktive ederek adenokarsinom ilişkili inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir. İleri evre NSCLC hastalarında barsak mikrobiyatasının immün kontrol noktaları inhibitörlerinin (ICI) sonuçlarını etkilediğini gösteren çalışmadan bahsedilmiştir. İleri evre NSCLC hastalarında ICI tedavisi öncesi ve sonrası bakılan mikrobiyata değişikliği (*agpotbacter* ve *rumicineebaktari* varlığı) toplam sağ kalımı etkilemiştir.



Altorki et al. Nature Reviews /Cancer 2019

Şekil 1. Akciğer kanserinin heterojen mikroçevresi

Çıkarımlar:

- Akciğer ya da barsak mikrobiyatası immünoterapi yanıtı olmayan hastaları bu tedaviye yanıt vermeye sevk edebilir mi?
- Geleceğin kanser immünoterapisi mikro çevre hedefli kombinasyonlara mikrobiyatayı değiştirmeyi de katabilecek mi?
- Bu soruların cevabı için pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Nejman D, Fuks G, Gavert N et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 2020 May 29;368(6494):973-980. doi: 10.1126/science.
2. Jin C, Lagoudas GK, Zhao C et al. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via $\gamma\delta$ T Cells. *Cell*. 2019 Feb 21;176(5):998-1013.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.040
3. Hakozi T, Richard C, Elkrief A et al. The Gut Microbiome Associates with Immune Checkpoint Inhibition Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2020 Oct;8(10):1243-1250. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0196.

Oturum Adı: Part I: From Symptoms to Diagnosis in Primary Care

Oturum Numarası: 362

Özetleyen: Dr. Aslı ÖNCEL

Kurum: Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: draslioncel@gmail.com

Özet:

Breathlessness: Could it be asthma?

Mike Thomas'ın konuşmasında günlük hayatta sıklıkla karşılaşılan non-spesifik nefes darlığı, astım tanısı ve solunumsal fizyolojik tetkiklere değinilmiştir. GINA'da tanımlandığı üzere astım, kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize; hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi solunumsal semptomlara neden olan ve ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması ile seyreden heterojen bir hastalıktır. Semptomlar ve hava akımı kısıtlanması değişken olabilir ve tedavi ile gerileyebilir, hatta hasta görüldüğünde tamamen kaybolmuş olabilir.

Thomas'a göre tanı koyduran altın standart test olmaması, semptomların non-spesifik olması ve diğer solunumsal ya da kardiyovasküler hastalıklarlarda da görülebilir olması, fizyolojik testlerin çoğunlukla normal saptanması nedeniyle astım tanısı konulması zordur. Aile öyküsü, alerji varlığı gibi faktörler astım olasılığını arttırsa da tanı koydurmaz. Astım tanısının doğru konulması hastanın günlük hayatını, iş ve spor hayatını etkilerken; doktor için de uygun tedavi sunabilmek ve semptomlar için başka bir tanı aramayı bırakmak açısından önemlidir.

GINA'ya göre kontrol edici tedavi başladıktan sonra tanı koymak daha zordur. Bu nedenle en başından doğru tanı konulmalıdır. BTS-SIGN, NICE, GINA gibi kılavuzlarda hangi testlerin hangi sıra ile yapılması gerektiğine dair bazı farklılıklar bulunmaktadır; ancak ortak noktaları semptomlara ek olarak tanıya yönelik objektif kanıt elde edilmesini önermeleridir. Klinik pratikte daha çok semptoma dayalı, 'tedaviyi deneyen' ve Thomas tarafından 'kusurlu' olarak nitelendirilen yaklaşımlar kullanılmaktadır. Anketlerle yapılan büyük çalışmalarda astımın yetersiz teşhis edildiği görülmüştür. Astımın tedaviye çok iyi yanıt vermesi ve tedavi başladığında hastaların iyileştiğinin gözlenmesi nedeniyle yetersiz teşhis önlenmelidir. Bir diğer taraftan astım tanısı almış hastalar detaylı incelendiğinde yaklaşık

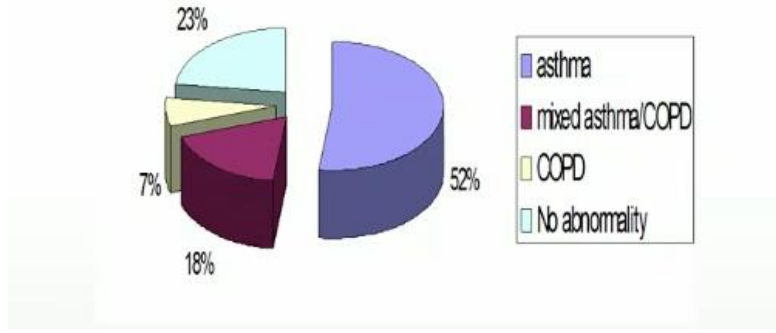
üçte birinin objektif kanıt olmadan 'aşırı teşhis' edildiği görülmektedir. GINA'da da buna benzer olarak 'birçok astım tanılı hastada (%25-35) astım tanısının kanıtlanamayacağı' belirtilir. Çoğu astım hastasının tedavisinin herhangi bir zarar olmadan azaltılabilmesi veya tamamen sonlandırılabilmesi bu kanıyı destekler niteliktedir.

Thomas ve arkadaşlarının birkaç yüz hasta ile detaylı fizyoloji, BHR ve inflamatuvar parametreler gibi objektif testler kullanılarak yaptıkları bir çalışmada astım hastalarının sadece yarısı klasik astım olarak sınıflandırılmış (Şekil 1), çeyreği KOAH-overlap sendromu benzeri ve kalan çeyreği de semptomları olmasına rağmen objektif testlerde normal saptanan hastalar olarak tanımlanmış (1).

Astım tanısı koyabilmek için Thomas, iyi öykü alınması, iyi fizik muayene ve solunum fonksiyon testi yapılması ve ilk yapılacak fizyolojik testin spirometri olması gerektiğini vurgular. Çünkü (eğer varsa) obstrüksiyon gösterilebilir, obstrüksiyon varsa ve salbutamol ile geri döndürülebilirse astım tanısı desteklenir. Normal solunumsal fonksiyonu olan hastalara, obstrüksiyon değişken olabileceği için, PEF metre ile ölçüm önerilebilir. Bir diğer objektif test ise birinci basamakta nadiren bulunan, havayolları hiperreaktivitesini göstermeye yönelik yapılan metakolin veya histamin challenge testidir.

İnflamasyonun değerlendirilmesi astım tanısı için anahtardır ve basitçe kan eozinofil sayımı ile gösterilebilir. Thomas özellikle eozinofil sayısı ne kadar çoksa inflamasyonun o kadar fazla olduğunu ve steroide iyi cevap verileceğini vurgulamaktadır. Bir diğer inflamasyon ölçüm aracı da FeNO'dur. Thomas'ın görüşüne göre FeNO ölçümü çok pahalı sanılır, ancak 'tedaviyi deneyen' yaklaşımlara eş maliyeti vardır. Kolay ve hızlı yapılan, hastalar tarafından sevilen bu test, imkân varsa yapılmalıdır. FeNO yüksek değerleri astım tanısından daha çok steroid cevabı olan inflamasyonu göstermek açısından anlamlıdır.

Güncel pratikte birinci basamakta fizik inceleme ve solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. Şüphe varsa ileri testler yapılmalı ve inflamasyon ölçütlerine bakılmalı; imkân varsa FeNO ölçülmeli, yoksa PEF günlüğü önerilmelidir. Hala şüphe varsa ileri merkeze yönlendirilerek BHR yapılmalıdır. Her hasta semptomlarına neden olan farklı faktörlere sahiptir. Hasta için önemli olan faktör/semptom bulunmalı ve ona yönelik tedavi planlanmalıdır. Havayolu hastalıkları ve astım yeni kavramsal paradigma ve değişen kılavuzlarla bir akış içerisinde. Bu konuda gelişmeler bizi beklemektedir.



Şekil 1. Astım tanısı almış hastaların objektif testlerle tekrar değerlendirilmesi sonucu değişen tanı yüzdeleri (1).

Çıkarımlar:

- Astım tanısı kesinleşmeden önce semptomla yönelik tedavi başlanması tanı koymayı zorlaştırır. Bu nedenle hastaların iyi öykü ve iyi fizik muayene sonrasında objektif testler ile değerlendirilmeleri önemlidir.
- Astım tanısında ilk yapılacak fizyolojik test spirometri olmalıdır. Şüphe devam ederse PEF metre ile ölçüm veya BHR yapılabilir.
- Astımda inflamasyonun gösterilmesi önemlidir. Kan eozinofil düzeyi inflamasyonu göstermede etkindir ve sayısı inflamasyon ile doğru orantılıdır. Bununla birlikte eozinofil sayısı arttıkça steroid cevabı da artmaktadır.
- FeNO ülkemizde çok tercih edilmemekle birlikte birinci basamakta tanı yöntemi, inflamasyon göstergesi olarak kullanımı girmesi yararlı olabilir.

Breathlessness: Could it be COPD?

Miguel Roman Rodriguez'in konuşmasında akut ve kronik nefes darlığına yol açan çeşitli durumlardan ve KOAH tanısı için yapılabilecek tetkiklerden bahsedilmiştir. Rodriguez'e göre nefes darlığı nedeni düşünülürken KOAH gibi sık görülen kronik nedenler genellikle atlanmaktadır. GOLD'da belirtildiği gibi KOAH'ta en önemli semptom nefes darlığıdır, ancak hastalar nefes darlığı yakınmalarını olduğundan az sıklıkla bildirirler. Çok sık görülen, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan KOAH tanısının atlanmaması önemlidir. Soriano ve ark. dünyadaki KOAH çalışmalarının analizini içeren bir çalışmada prevalanstan bağımsız olarak tüm çalışmalarda %75 oranında (Şekil 2) KOAH tanısının atlandığı saptanmıştır (2).

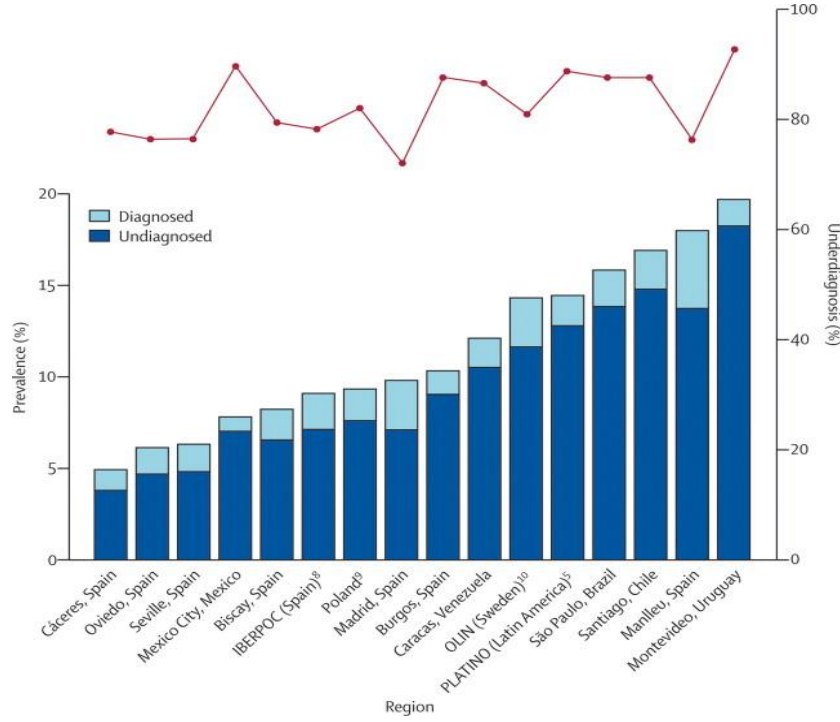
Sigara KOAH için başlıca risk faktörüdür. Sigara ile savaşırsa belki KOAH'ın ortadan kalkabileceğini belirten Rodriguez, dünya popülasyonunun %30'unun halen sigara içmekte olduğunu ve risk ile savaşılmaya devam ederken bronşiyal obstrüksiyon semptomlarının gözetilmesi gerektiğini vurgular. Biomass maruziyeti de sık görülen ve KOAH için büyük risk oluşturan bir diğer faktördür.

KOAH tanısının atlanmasına neden olan başlıca engeller hasta ya da doktora bağlı olarak değişmektedir. Hastaya bağlı nedenler arasında düşük farkındalık (hastalığı önemsememe), başka bir tanı (kanser vs.) almaktan kaçınma, semptomları yaşlılığa veya sigaraya bağlama gösterilebilir. Doktora bağlı nedenler arasında ise "etkin tedavi olmaması nedeniyle" KOAH tanısı için motivasyon kaybı, zaman kaygısı ve spirometri ulaşılabilirliği sayılabilir. KOAH tanısının atlanmaması için spirometri varlığı çok önemlidir.

Rodriguez ve ark. 35 yaş üstü ve sigara içen hastalarla yaptığı bir çalışmada günde 1 spirometri yapılmasıyla haftada 1 kişinin KOAH tanısı aldığı gösterilmiştir (3). Yani belirtilen popülasyonun %20'sinin spirometri testi patolojik tespit edilmiştir.

KOAH tanısı koymak için spirometri gereklidir. Yeni bir durumla karşı karşıya olunan bu günlerde COVID yayılması endişesinden dolayı özelleşmiş hastanelerde bile spirometri uygulaması sınırlandırılmıştır. Rodriguez'in söylemine göre İspanya'da Mart 2020'den beri birinci basamakta spirometri yapılmamaktadır. Spirometri kullanımına nasıl geri döneceği de henüz bilinmediğinden KOAH tanısı için başka yöntemlerin denenebileceği vurgulanmakta ve yakın zamanda mikrospirometre, PEF metre, hava yolu osilometresi ve sesi kullanarak spirometre eğrileri çizebilen internet bağlantılı mobil teknolojilerin kullanılmasıyla ilgili yapılan bir çalışmadan bahsedilmektedir (4). KOAH tanısında bu aletlerin kullanımı ile ilgili henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Son olarak KOAH'ta erken tanı ile akciğer fonksiyonlarının korunacağı, alevlenmelerin önlenilebileceği, hastaların sigara bırakmaya teşvik edilebileceği ve yaşam kalitelerinin korunacağı, ayrıca tedavi maliyetinin düşeceği ve mortalitede azalma sağlanabileceği belirtilmiştir.



Şekil 2. Tüm dünya ülkelerinde prevalanstan bağımsız olarak %75 hastada KOAH tanısı atlanmaktadır (2).

Çıkarımlar:

- Akut nefes darlığı ile başvuran hastalarda kronik nefes darlığı yapan nedenler de aklımıza gelmelidir.
- Sigara içen (veya biomass maruziyeti bulunan) özellikle de nefes darlığı ya da tekrarlayan bronşit atakları olan herkese spirometri yapılmalıdır.
- Spirometri uygulanabilirliğinin oldukça kısıtlandığı bu günlerde KOAH tanısı koyabilmek ve hastalara uygun tedavi başlayabilmek için yeni yapılacak çalışmalarla beraber yeni aletlere ve ölçütlere ihtiyaç vardır.

No Smoking Week (NSW)

Lucia Gorreto Lopez'in konuşmasında İspanya'da tüm sağlık çalışanlarının (doktor, eczacı, diş hekimi vs.) ve halkın katılımıyla gerçekleşen bir kampanyadan bahsedilmektedir. İlk olarak 31 Mayıs 2000'de 'Sigarasız gün' ilan edilmiş, zamanla 31 Mayıs haftası 'Sigarasız hafta' haline dönüşmüştür. En son 2020'de yapılan, pandemi nedeniyle daha öncekilerden biraz farklı olan etkinliğin sloganı 'How beautiful it's to live... without smoke!' olarak belirlenmiştir.

NSW katılımının tütün kontrolü ile ilgilenen herkese açık olduğundan ve katılım ücreti alınmadığından bahseden Lopez NSW amaçlarını birinci basamaktaki sağlık çalışanlarının genel popülasyonu sigara bırakmaya teşvik etmesi, sigara bırakmanın sosyal ve sağlık açısından yararlarının anlatılması ve sigara bırakma tedavilerinin değerlendirilmesi olarak özetlemektedir.

Kampanya materyali olarak posterler, sigara içenlerin sigarayı bıraktıklarına dair sözleşmeler, sigara bırakmaya yardımcı cep kitapları kullanılmaktadır. Ek olarak spirometri ve CO ölçümü yapılmaktadır.

Çıkarımlar:

- Tütün kontrolüne dikkat çekmek ve halkın katılımını sağlamak için sosyal etkinlikler planlanabilir.
- Sigara içenlerin, sigara bırakmayı düşünenlerin bu konuda yalnız olmadıklarını, destek alabilecekleri yardımcı materyallerin ve sağlık personelinin bulunduğu bilmeleri önemlidir.

Referanslar

1. Shaw D, Green R, Berry M, Mellor S, Hargadon B, Shelley M et al. A cross-sectional study of patterns of airway dysfunction, symptoms and morbidity in primary care asthma. *Prim Care Respir J*. 2012 Sep;21(3):283-7. doi: 10.4104/pcrj.2012.00057.PMID: 22786814
2. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):721-32. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61290-3. PMID: 19716965
3. Gema Canals-Borrajó¹, Blanca Martínez-Andión, María Luisa Cigüenza-Fuster, Magdalena Esteva, María Angeles Llorente San Martín, Miguel Roman et al. Spirometry for detection of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Eur J Gen Pract*. 2010 Dec;16(4):215-21. doi: 10.3109/13814788.2010.518233.
4. Andrew Kouri¹, Samir Gupta², Azadeh Yadollahi³, Clodagh M Ryan⁴, Andrea S Gershon⁵, Teresa To⁶ et al. Addressing Reduced Laboratory-Based Pulmonary Function Testing During a Pandemic. PMID: 32652095 PMCID: PMC7345485 DOI: 10.1016/j.chest.2020.06.065

Oturum Adı: Cystic fibrosis: from cradle to old age

Oturum Numarası: 367

Özetleyen: Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU, Doç. Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU

Kurum: Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı; Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

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

Özet:

Lung inflammation in cystic fibrosis: an overlooked therapeutic target?

Stephen M. Stick

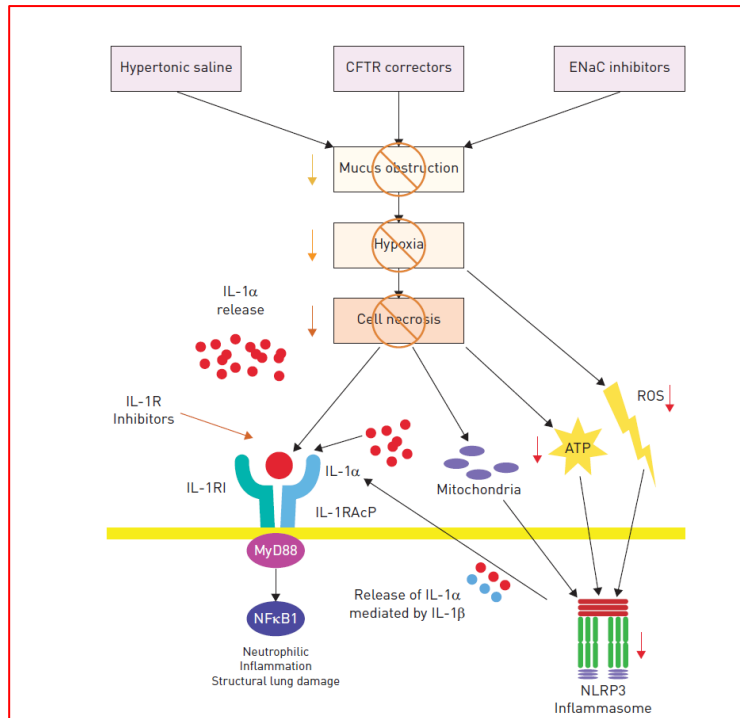
Kistik fibrozis (KF) tarihi gelişimine bakıldığında önceleri pankreas ve akciğerleri etkileyen mukoobstruktif hastalık olarak tanımlanmış, mortalitenin ana nedeni *S. aureus* pnominisi olduğu düşünülmüştür, ardından yıllar içinde *P. aeruginosa* önemli bir patojen haline gelmiştir. Hedef bu bakteriyel patojenlerin saptanması ve eradikasyonu olmuştur.

Kistik fibrozis akciğer hastalığı patogenezinde hastalığı tetikleyici nedenlere bakıldığında, özellikle mukus obstrüksiyonu, enfeksiyonlar ve inflamasyon akciğer hasarının önemli bir nedenidir. Günümüzde inflamasyonun erken dönemde başladığı bilinmektedir. Üç aylık infantlardan alınan bronkoalveolar lavaj örneklerinde nötrofillerde artış ve nötrofilik elastaz düzeyinde artış olduğu görülmüştür. Bu durum erken dönemde nötrofilik inflamasyonu göstermektedir. Toraks BT'de de bronşektazi, peribronşiyal kalınlaşma, mukus obstrüksiyonu ve hava hapsi bulgusu olduğu görülmüştür. Çalışmalara göre 3 aylıkken nötrofil elastazının bronkoalveolar lavajda saptanması ileriki dönemde bronşektazi riskini 1 yaşında 7 kat, 3 yaşında 4 kat artırmaktadır.

KF hastalarında, inflamasyon enfeksiyondan önce gelişmektedir, bu durum KF olgularında KF olmayan kontrollere göre patojen yükünün daha düşük, inflamasyon yanıtının daha yüksek olmasıyla gösterilmiştir. İnflamasyonun mukus obstrüksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, KF hastalarında enfeksiyondan bağımsız olarak bronkoalveolar lavaj IL-1a, nötrofil sayısında artış olduğu görülmüştür. Özellikle steril inflamasyonun KF akciğer hastalığında erken dönemde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. KOAH hastalarıyla ilgili çalışmalarda aktive polimorfonükleer lökositlerin hücre dışına eksozomların salınımına neden olduğu ve nötrofil elastazının bu eksozomları kapladığı görülmüştür. Bu eksozomların

ekstraselüler matriksteki protein fibrillerine bağlandığı bilinmektedir. Nötrofiller de benzer şekilde KF’te hücre içinden transmigrasyona uğramaktadır. Nötrofillerdeki CD63 yüzey belirteci özellikle ekzositozda görevlidir. Bronkoalveolar lavajdaki CD63 nötrofil sayısının ve nötrofil elastazının akciğer hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bütün bu mekanizmalar incelendiğinde mukus obstrüksiyonunun azaltılması tedavinin hedeflerinden biridir. Tedaviyle ilgili umut verici yaklaşımlar bu mekanizma üzerine etkili yaklaşımlardır. Hava yolu yüzey sıvısının artırılması tedavide önemlidir. Trefoil factor antagonistleri, spesifik disakkaritle etkileşerek mukus viskozitesini azaltmaya yönelik bir tedavidir. Antiproteazlar, nötrofil elastazının ekstraselüler veziküllerden ayrılmasını kolaylaştırmaktadır. IL-1 yolağında, IL-1R anatagonistleri (Anakinra), Il-1b monoklonal antikoru (canakinumab), hava yolu hidrasyonunu artırmaya yönelik SPLUNC1 antagonistleri yeni aday tedavi yaklaşımlarıdır. KFTR modülatörlerinin inflamasyonu azaltıcı etkisine bakıldığında İvakaftor/lumakaftor kombinasyonunun, İvakaftor/tezakaftor kombinasyonuna göre inflamasyonu daha az etkilediği görülmüştür (Şekil 1).



Şekil 1. KF’te inflamasyona yönelik potansiyel tedavi yaklaşımları

Sonuç olarak; KF’te hava yolu inflamasyonu erken dönemde başlamaktadır ve ilerleyici akciğer hasarı ile ilişkilidir. Mukoobstruktif inflamasyon, erken akciğer hasarının

tetikleyicisidir, nötrofilik inflamasyonla karakterizedir. KFTR modülatörlerinin mukoobstruktif inflamasyon yanıtını hafifleteceği düşünülmektedir.

Çıkarımlar:

- KF hastalarında, inflamasyon enfeksiyonlardan önce erken dönemde gelişmektedir.
- KF hastalarındaki erken dönemde başlayan mukoobstruktif inflamasyon akciğer hasarı ile yakından ilişkilidir.
- KF’te nötrofilik inflamasyon ön plandadır.
- KF tedavisinde mukus obstrüksiyonuna bağlı gelişen nötrofilik inflamasyonun baskılanması tedavinin ana hedeflerinden biri olup, buna yönelik çalışmalar devam etmektedir.
- KFTR modülatörleri mukoobstruktif inflamasyon yanıtını azaltmaktadır.

Referanslar

1. Montgomery ST, Mall MA, Kicic A, Stick SM; AREST CF. Hypoxia and sterile inflammation in cystic fibrosis airways: mechanisms and potential therapies. Eur Respir J. 2017 Jan 4;49(1):1600903.

Transition from adolescent to adult care

Trudy Havermans

Bu konuşmanın amacı; KF hastalarının adölesan kliniklerinden erişkin kliniklerine geçiş döneminin planlanması, geçiş programlarının konuşulması ve bu programların en iyi şekilde uygulanmasının önemidir.

Pediatri klinikleri ve erişkin klinikleri birbirinden farklılık göstermektedir. Pediatri klinikleri, aile uyumunu gerektirmektedir, koruyucudur, büyüme ve gelişme üzerine odaklanmıştır. Erişkin kliniklerine bakıldığında ise; pediatrik problemlerden farklı olarak erişkinin fiziki problemleriyle ilgilenmektedir, hasta uyumunu gerektirmektedir, daha çok hasta üzerine odaklıdır, aile merkezli değildir. Erişkin problemleri; eğitim, kariyer, hayat tarzı, sosyal ilişkiler, aile planlama, cinselliği içermektedir.

Geçiş süreci, pediatri kliniğinde başlamaktadır. Pediatri kliniklerinin bir bölümü 11-12 yaşlarında bu geçişe başlamaktadır. Hastaların büyük bölümü 16-18 yaşlarında erişkin kliniğe transfer olmaktadır. Çocuk kliniğinden erişkin kliniğine geçiş aşamasında; planlama, hastaya öğretme, hazırlanma, ardından da geçiş için hastanın hazır olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Erişkin kliniğe geçiş sonrası hastanın erişkin kliniğinde tekrar

değerlendirilmesi gereklidir. Hastanın sonrasında transplant merkezine geçiş aşaması da önemlidir. Ancak bu aşamada yeterli çalışma bulunmamaktadır. Transplant merkezine yönlendirilme aşamasında da planlama, hastaya öğretme, hazırlanma, ardından da hastanın geçiş için hazır olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir.

Hastaların çocuk kliniklerinden erişkin kliniklerine geçiş aşamasında bazı engeller yaşanabilir. Bu engeller; hasta açısından bakıldığında hastanın gelişimsel gecikmesi, öğrenme sorunları, aile tarafından aşırı korunması, bilinmeyenlere karşı korku, enfeksiyon riski korkusu, uyumsuzluk korkusu, güvensizlik, hastalığın ciddiyeti olarak sıralanabilir. Pediatristler açısından hasta ile olan duygusal bağ, erişkin ekibe güvensizlik, erişkin klinisyenleri açısından ise eğitim ve deneyim yetersizliği, imkanların yeterli olmaması, farklı kültürler olarak sıralanabilir. Pratik yaklaşımda ise bunu kimin yapacağını bilinememesi veya kimin planlayacağı ile ilgili zamanın olmaması, geri ödeme ile ilgili problemler sıralanabilir.

Geçiş programlarında önemli olan durumlar; erişkin kliniğinin ulaşılabilir olması, geçiş yaşının planlanması, geçiş planının yapılması, bunu koordine edecek kişilerin belirlenmesi, ailenin dahil edilmesi, eğitimin verilmesi, hastalara kendi bakımlarının sağlanması konusunda bilgilerin verilmesidir. Transfer aşamasında ise; ailenin ve çocuğun hazır olup olmadığının değerlendirilmesi (hastalık ve tedavileri hakkında yeterli bilgi, kendi yönetimini yapması, karar vermesi), erişkin ve çocuk doktorlarının birlikte hastayı konsulte etmesi önemlidir. Başlangıçta ayaktan poliklinik kontrolünde, ardından hastanın yatışı sırasında erişkin ve çocuk doktorlarının birlikte değerlendirmesi geçiş aşamasında önemlidir. Kistik fibroziste yeni tedavi yaklaşımları erişkin ekiplere ihtiyacı artırmıştır. Bu nedenle de geçiş programları önem taşımaktadır. Hasta kayıtlarının güvenilir bir şekilde erişkin kliniklerine devri ve sistemler arası uyum da önem taşımaktadır.

Sonuç olarak; çocukluktan erişkinliğe geçiş programlarının kalitesi başarılı bir geçiş ile ilişkilidir. Geçiş programlarının kısa süreli sonuçları bunun önemini göstermektedir. Gelecek için, uzun süreli verilere, erişkin KF ile ilgilenen kişilerin eğitimlerinin geliştirilmesine ve transplant merkezlerine geçiş programlarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkarımlar:

- KF hastalarının adölesan kliniklerinden erişkin kliniklerine geçiş döneminin iyi planlanması gereklidir.

- Çocuk kliniğinden erişkin kliniğine geçiş aşamasında; planlama, hastaya öğretme, hazırlanma, ardından da geçiş için hastanın hazır olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir.
- Hastaların çocuk kliniklerinden erişkin kliniklerine geçiş aşamasında bazı engeller yaşanabilir.
- Geçiş programlarında önemli olan durumlar; erişkin kliniğinin ulaşılabilir olması, geçiş yaşının planlanması, geçiş planının yapılması, bunu koordine edecek kişilerin belirlenmesi, ailenin dahil edilmesi, eğitimin verilmesi, hastalara kendi bakımlarının sağlanması konusunda bilgilerin verilmesidir.
- Erişkin kliniğe geçiş sonrası hastanın erişkin kliniğinde tekrar değerlendirilmesi gereklidir.

Gastrointestinal issues in cystic fibrosis and their relevance to the lungs

Barry Plant

Önceleri KF gastrointestinal bir hastalık olarak bilinmekle birlikte, KFTR fonksiyonunda bozukluğun diğer organları da etkilediği pankreas yetmezliği, diyabet gibi bulguların da geliştiği görülmüştür. Hastalık bulguları birbirinden bağımsız değildir.

Kistik fibrozis'te akciğer barsak aksına bakıldığında, pulmoner alevlenme nedeniyle kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerin intestinal disbiosise neden olduğu görülmüştür, bu durumun da yine tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına zemin hazırladığı bilinmektedir. KF-barsak mikrobiyatasına bakıldığında çocuklarda, barsak mikrobiyatasındaki çeşitlilik, uzun süreli sağlıklı olmayla ilişkili bulunmuştur. Yine KF hastalarında, azalmış Bifidobakterium ve diğer bakteriler barsak sağlığı ile ilişkili bulunmuştur. Barsak mikrobiyatasındaki belli türler akciğerlerdeki bakteri popülasyonunu oluşturmaktadır. KF hastalarında, akciğer komplikasyonları gelişmeden önce bazı bakterilerin bağırsakta görüldüğü gösterilmiştir.

“CF Matters” çalışma grubunda pulmoner alevlenme nedeniyle kliniğe başvuran hastalardan bir gruba ampirik antibiyotik tedavisi, diğer gruba ise mikrobiyom bazlı antimikrobiyal tedavi uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında pulmoner alevlenme üzerine etkileri araştırılmıştır. KF hastalarında kontrol gruba göre barsak mikrobiyatasındaki çeşitliliğin daha az olduğu görülmüştür. KF hastalarında kontrol grupla karşılaştırıldığında Firmicutes/Bacteroidetes oranında farklılık olduğu görülmüştür. Bu durumun akciğerlerle

ilişkinde bakıldığında, pulmoner alevlenme gelişme zamanı, iyileşme zamanı arasında barsak mikrobiyatası açısından bir fark olmadığı görülmüştür. CF matter çalışmasında barsak ve akciğer örnekleri eşleştirildiğinde bağırsakta zenginlik ve çeşitlilik daha fazla bulunmuştur. Zaman içinde barsak mikrobiyatasının akciğerlerle karşılaştırıldığında daha stabil olduğu görülmüştür.

KFTR modülatörlerinin mikrobiyataya etkisine bakıldığında, Ivacaftor tedavisi sonrası akciğer mikrobiyatasında çeşitlilik ve zenginlikte artış olduğu; ancak barsak mikrobiyatasında belirgin değişiklik olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak; KF te barsak mikrobiyatası kompleksdir ve sıklıkla stabil seyretmektedir. Probiyotiklerin etkisinin araştırılması için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkarımlar:

- Kistik fibrozis'te akciğer barsak aksına bakıldığında, pulmoner alevlenme nedeniyle kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerin intestinal disbiosise neden olduğu görülmüştür.
- Kistik fibrozis'te, barsak mikrobiyatasındaki belli türler akciğerlerdeki bakteri popülasyonunu oluşturmaktadır.
- Kistik fibrozis'te barsak mikrobiyatasının akciğerlerle karşılaştırıldığında daha stabil olduğu görülmüştür.
- KF hastalarında kontrol gruba göre barsak mikrobiyatasındaki çeşitliliğin daha az olduğu görülmüştür.
- KFTR modülatörlerinin mikrobiyataya etkisine bakıldığında, akciğer mikrobiyatasında çeşitlilik ve zenginlikte artışa neden olmakla birlikte, bağırsak mikrobiyatasında belirgin değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır.

Referanslar

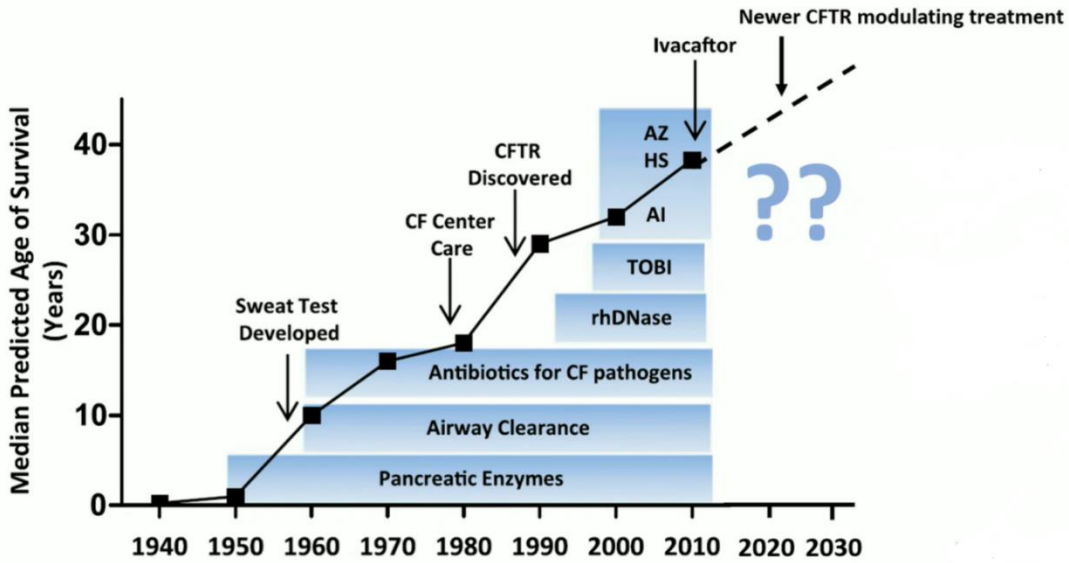
1. CF Matters Project. <https://www.cfmatters.eu/the-project/publications/index.htm>

Comorbidities of advanced patients with cystic fibrosis

Josje Altenburg

Kistik fibrozis hayatı kısaltan bir hastalık olmasına rağmen tedavilerdeki ilerlemelerle hastaların yaşam süreleri uzamıştır. Yetmişli yıllarda KF hastalarının sadece %10'u 18 yaşını geçebilmekteydi. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler, hasta bakımındaki iyileşmeler ve yeni

geliştirilen tedavilerle 2020 yılında doğan KF hastalarının yarısının beklenen yaşam süresinin 50 yılın üzerinde olması öngörülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Kistik fibrozis hastalığında tanısal testler ve tedavilerin tarihsel süreci

Hollanda KF kayıt sistemine göre hastaların %50'sinden fazlası 18 yaşın üzerindedir. Avrupa ve diğer ülkelerin kayıt sistemlerinde de benzer veriler görülmektedir. İngiltere KF Kayıt sistemi verilerine göre yapılan bir çalışmada 2030 yılında KF hastalarının büyük çoğunluğunun 30-45 yaş aralığında olması ve hatta 90 yaşında yaşayan KF hastalarının olması beklenmektedir. Ancak yaşlandıkça KF hastalarında beklenen KF ilişkili diyabet, KF ilişkili kemik hastalığı, eklem problemleri ve anksiyete/depresyon gibi bazı komplikasyonların da sıklığı artmaktadır. Aynı zamanda yaşlanma ile normal popülasyonda beklenen malignite, diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalık sıklığı da artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar KF'li hastalarda nadir olarak bildirilse de risk faktörleri değişikçe sıklığı giderek artabilir. Kardiyovasküler hastalıklar için bilinen geleneksel risk faktörlerinin (artmış total ya da LDL kolesterol, sigara içimi, obezite, hipertansiyon, ileri yaş, egzersiz yapmama) yanı sıra genç KF'li hastalarda bile KF ile ilişkili risk faktörleri (artmış sistemik inflamasyon, oksidatif stres, yüksek yağlı diyet, dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve KF ilişkili diyabet varlığı) ile kardiyovasküler hastalık riski artabilir. İleri yaştaki hastalarda daha çok geleneksel risk faktörleri ön planda olmaktadır. Büyük yaştaki hastalar daha çok sigara içmekte ve yeni modülatör tedaviler ile obezite KF'de sorun haline gelmeye başlamıştır. Dislipidemi ve KF ilişkili diyabet ileri yaş hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artıran risk faktörleri olarak önde gelmektedir. Erişkin KF hastalarında dislipidemiye baktığımızda pankreatik yetmezliği olmayan

hastalarda lipid profilinin daha bozuk olduğu gösterilmiştir. Pankreatik yetmezliği olan hastalarda da yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri ve Total/HDL kolesterol oranı yüksekliği kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır.

İleri yaştaki KF hastalarında normal popülasyona kıyasla ince barsak kanseri riskinin 11 kat, kolon kanserinin 6,2 kat, özofagus kanseri riskinin 3,7 kat ve safra kesesi kanseri riskinin 11 kat arttığı gösterilmiştir. Hegagi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kolon adenomunun 30 KF hastasında %43 olmasına rağmen kontrol grubunda %5 olduğunu gösterilmiştir.

İleri yaş KF hastalarının takibi için öneriler;

1. Kardiyovasküler hastalıklar için koruyucu önlemler:
 - Kalp koruyucu yüksek yağlı diyet (tekli ve çoklu doymamış yağların teşvik edilmesi)
 - Lipid profilinin yıllık kontrolü ve dislipidemi varsa tedavi edilmesi
 - Sigaranın önlenmesi
 - Obezitenin tedavisi
2. Kolon kanseri için tarama
 - 40 yaşından sonra 5 yılda bir kolonoskopi yapılması (nakil sonrası hastalarda 30 yaşından sonra)
3. Eşlik edebilecek komorbiditelerin farkında olmak: KF ilişkili diyabet (mikrovasküler komplikasyonlar), KF kemik hastalığı, eklem hastalıkları, depresyon ve anksiyete.

Çıkarımlar:

- KF hastalığındaki yeni gelişmelerle erişkin yaştaki hasta sayısı artmakta ve hastaların yaşam süresi uzamaktadır.
- Yaşam süresi uzadıkça hem hastalıkla ilgili komplikasyonların hem de yaşlanma ile beklenen komplikasyonların sıklığı artmaktadır.
- Kardiyovasküler hastalık riski ileri yaş KF hastalarında artmıştır; bu nedenle koruyucu önlemler alınmalıdır.
- Gastrointestinal maligniteler açısından KF hastaları 40 yaşından sonra 5 yılda bir kolonoskopi ile takip edilmelidir.

Referanslar

1. Keogh RH, Tanner K, Simmonds NJ, Bilton D. The changing demography of the cystic fibrosis population: forecasting future numbers of adults in the UK. *Sci Rep.* 2020 Jun 30;10(1):10660.
2. Reverri EJ, Morrissey BM, Cross CE, Steinberg FM. Inflammation, oxidative stress, and cardiovascular disease risk factors in adults with cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med.* 2014 Nov;76:261-77.

3. Rhodes B, Nash EF, Tullis E, Pencharz PB, Brotherwood M, Dupuis A, Stephenson A. Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2010 Jan;9(1):24-8.
4. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB; Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. Gastroenterology. 2018 Feb;154(3):736-745.e14.

Changing demographics and models of care

Stuart Elborn

Bu konuşmada kistik fibrozis (KF) hastalarının son yıllardaki demografik değişimlerinden, yüksek etkili modülatör tedavilerin başarılarından ve hastaların bakım ihtiyacındaki değişikliklerden bahsedilecektir. KF, tedavilerdeki gelişmeler, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı gibi yeniliklerle birçok kronik hastalığa yol gösterici olmaktadır.

2020 yılı tüm dünyada büyük değişimlerle başladı. İklim değişikliği, nüfus değişiklikleri, tıp, yaşam bilimleri ve teknolojiye ilerlemeler, değerler ve etik hakkındaki düşünce değişiklikleri gibi birçok alanda değişimler yaşandı. 2020 yılında KF için de değişiklikler oldu. Yeni tedaviler kullanıma girdi. EMA, 12 yaşından büyük, homozigot DF508 mutasyonu olan hastalarda ve heterozigot DF508 ve minimal rezidüel fonksiyonu olan mutasyonlarda üçlü kombinasyon tedavisinin kullanımını onayladı. KF hastalarının demografik özellikleri değişti ve buna göre sağlık hizmetlerinin yeniden düzenlenmesi gerekliliği ortaya çıktı.

CFF kayıt sistemi çalışmasında 2015 yılında erişkin KF hasta sayısının 15 yılda %53 arttığı gösterildi. 2000-2010 yılları arasında Amerika'da 40 yaş üstü hasta sayısı iki kattan fazla arttı. ERS/ECFS erişkin KF hasta bakımı task force'da 2025 yılındaki erişkin ve çocuk KF hastalarının sayısının hesaplanması amaçlanmıştır. ECFS kayıt sistemi verileri kullanılarak yapılan bu hesaplama göre 2025 yılında Avrupa'daki KF hastalarının %60'ını erişkin hastaların oluşturması beklenmektedir. Erişkin hasta sayısının çocuk hasta sayısından daha belirgin artacağı öngörülmektedir. Sağlık hizmetlerinin de bu durumu gözetenek düzenlenmesi gerekecektir.

Lumacaftor/Ivacaftor kombinasyonu homozigot DF508 mutasyonuna sahip KF'li hastalarda yaşam süresini ve kaliteli yaşam süresini uzattı, morbidite ve mortaliteyi aynı yaştaki KF olmayan insanlara yakın oranda değiştirdi ancak bu ilaç oldukça yüksek maliyete sahiptir. Yüksek maliyetli modülatör tedaviler akciğer fonksiyonlarını korumada, hastane yatışı ve intravenöz antibiyotik tedavisi gereken alevlenmeleri azaltmada ve sonuç olarak yaşam

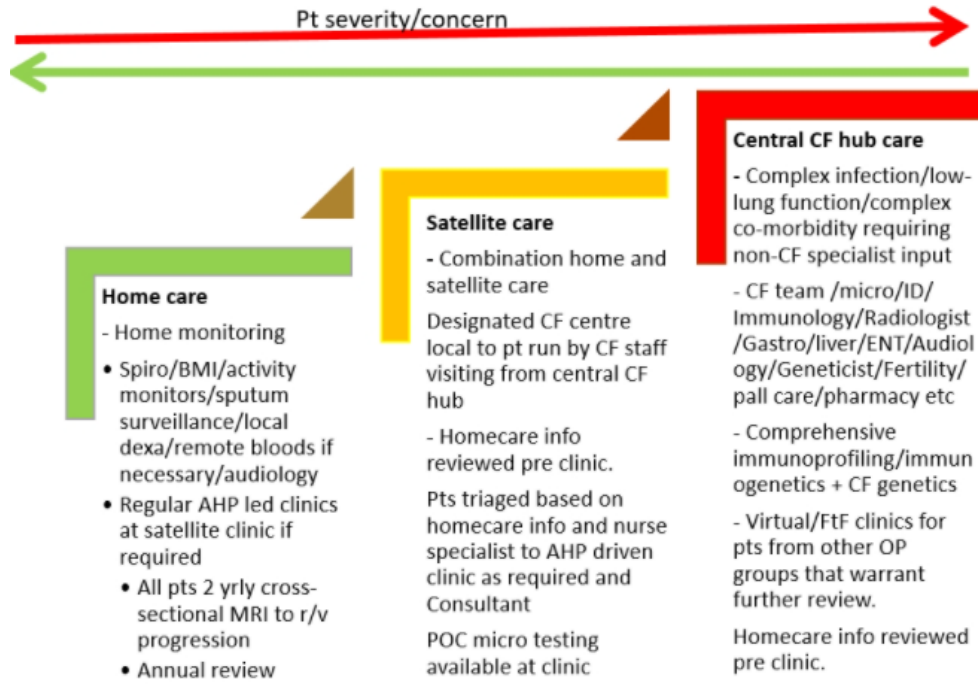
kalitesini artırmada oldukça etkilidir. Bu etkiler homozigot ve heterozigot DF508 mutasyonuna sahip KF'li hastalarda benzerdir.

Sağlık hizmetleri asimetrik dağılımda, değişken kalitede ve düşük etkilidir. KF hastalığındaki değişimler göz önünde bulundurularak sağlık hizmetlerinin gözden geçirilmesi gereklidir.

- Sağlık hizmetlerinin daha etkin, eşit kalitede sunulması için yeterli kaynakların, yeni teknolojilerin yaşam kalitesini artıracak şekilde dağıtılması gereklidir.
- KF, kişiselleştirilmiş tedaviye öncülük etti ve bu durum tüm veri bilgilerinden ve kaynaklardan yararlanma açısından daha da önemli hale geliyor. Ancak bunu tüm bireylere mümkün olan en iyi şekilde sunduğumuzdan emin olmalıyız.
- Hasta merkezli tedavide kullanılan veriler; kişisel veriler (spirometre, oksimetre, kan tetkikleri, mikrobiyoloji, vücut ağırlığı, işitme), hastanın aldığı tüm destekler (alevenmeler, diyabet, komplikasyonlar ve hastalık modüle edici tedaviler), laboratuvar verileri (görüntüleme, omik verileri), klinik çalışmalar, dijital konsültasyonları (sanal platform, bilgi akışı, tedavi düzenlemeleri) içerir.

KF ve diğer durumlarda doğru tedavi için verimli veri çemberini güçlendirmek gerekir. Mevcut veri tabanlarına dayanan, ancak aynı zamanda yeni doğrulanmış bilgi kaynağı oluşturan ve sorgulayan bir KF veri ekosistemi oluşturulmalı; daha etkili önleyici ve erken teşhis yaklaşımları sağlanmalı; verilerin uygulanmasını kolaylaştırmak, yenilikçi tedaviler sunmak için gelişmiş yeni keşifler yapılmalı, hasta iyileşmesi ve rehabilitasyonu güçlendirilmeli; gelişmiş endüstri ortaklıklarını ve yeniliği desteklemek gereklidir.

Gelecekte erişkin KF hasta yaklaşımı değişebilir. Çoğunlukla hastalara evde bakım verilmesi, ek girişim gereken hastalara lokal bakım merkezlerinde genellikle hastanelerde müdahale edilmesi, daha kompleks sorunları olan, yaşlanma ile ilişkili problemlerle karşılaşan ya da organ nakli gereken hastaların KF merkezlerinde değerlendirilmesi planlanabilir.



Şekil 1. KF hastaları için geleceğe yönelik öngörülen yaklaşım

KF hastalarının bakımı için gelecekte neler yapabiliriz diye baktığımızda hedeflerimizden biri çocuk ve erişkin KF'li hastaları olmak istedikleri kişi olmaları için güçlendirmeliyiz. Sağlık çalışanları olarak bu hastalıkla yaşamalarına yardım etmeliyiz (Şekil 1).

Çıkarımlar:

- KF hastalarının demografik verileri yıllar içinde değişmekte olup; erişkin hasta sıklığı giderek artmaktadır.
- Sağlık hizmetlerinin hastaların değişen demografik özelliklerini göz önünde bulundurularak düzenlenmesi gerekir.
- KF hastalarının daha iyi sağlık hizmetlerine ulaşabilmesi için hasta merkezli yaklaşımlar ön planda tutulmalıdır.
- Hastaların değişen demografik özellikleri ve yeni kullanıma giren modülatör tedavilerin etkili sonuçları ile hastaların beklentileri ve ihtiyaçları değişmektedir.

Referanslar

1. MacKenzie T, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med.* 2014 Aug 19;161(4):233-41.
2. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, Elborn JS; ERS/ECFS Task Force on Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. [Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries.](#) *Eur Respir J.* 2015 Jul;46(1):133-41.

3. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019 Nov 7;381(19):1809-1819.

Oturum Adı: Tuberculosis: learning from the WHO global health emergencies

Oturum Numarası: 369

Özetleyen: Uzm. Dr. Fatma TOKGÖZ AKYIL

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

E-mail: fatmatokgoz86@gmail.com

Özet:

Oturum başkanları Marc Hurbert ve Thomas Gieser olup, global Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) acillerinden öğrenilenler 4 sunumda ele alınmıştır:

1)DSÖ global acillerinin gözden geçirilmesi (Duarte R, Güney Afrika) 2) Modelleme (Houben R, İngiltere), 3) Tanısal testler: günümüze kadarki sorular ve bildiklerimiz (Ruhwald M, İsviçre), 4) Yeni tedavilerin geliştirilmesi: Randomize kontrollü çalışmaların rolü (Guglielmetti L, Fransa)

1) DSÖ global acilleri: genel tanımlar ve aciller gözden geçirilmiştir.

2) Modelleme: Modelleme yönteminin; verileri anlamak, verileri analiz ederek bilinmeyenleri ortaya çıkarmak ve sonuca ulaşmakta bir araç olduğu vurgulanmıştır. Tüberküloz (TB) ile ilgili çalışmalardan örnek verilerek ‘birçok bilinmeyen olduğunun’ bilindiği hatırlatılmış, matematiksel modellerin belirsizlikle savaştığı söylenmiştir. Verileri kalibre ederek ve daha fazla veri toplanarak, modellerimizi güncelleyerek zorlukların üstesinden gelebileceğimiz söylenmiştir.

Tüberkülozun önceden komplike olduğu ancak halen komplike bir hastalık olduğu, TB’yi basitleştirmenin riskli olduğu söylenmiştir. Global acillerin modellenmesinde, Birleşik Krallık halkının %25’inden fazlasının COVID-19 geçirmiş olabileceği, yarısının enfekte olabileceği gibi görüşlerden örnek verilerek, asemptomatik koronavirüslerin gizeminden bahsedilmiştir. TB’de de benzer şekilde kültür pozitif hastaların %40-80 kadarının asemptomatik olduğu hatırlatılmıştır. TB’nin birçok bölgede farklı açılardan alarm verdiği, [Avrupa’da çok ilaca dirençli (ÇİD)-TB, Sahra altı Afrika’da HIV/antiretroviral tedavi, göçlerin (iç ve dış), Public-Private Mix (PPM)... gibi] söylenmiştir. COVID-19’un ise şu anda dünyanın en öncelikli alarm etkeni olduğu eklenmiştir.

Sonuç olarak modellemenin her zaman doğru olmadığı, bazen faydalı olduğu, olabildiğince basite indirgenmesi gerektiği, her zaman ilerlemeyi sağladığı vurgulanmıştır. TB ve COVID-19'un her ikisinin de global acil olduğu hem benzer hem farklı yönleri olduğu belirtilmiştir.

3) Tanısal testler: günümüze kadarki sorular ve bildiklerimiz

Pandemi sürecinde hastanelerin COVID-19 merkezleri haline dönüştüğü, bazı hastaların tanı ve tedavisinin gecikebildiği, hastaların sokağa çıkma yasakları, korkuları ve ayıplanma endişeleri nedeniyle sağlık kurumuna başvurma alışkanlıklarının değişmesi gibi yönleriyle TB bağlamında değerlendirilebileceği savunulmuştur. Global kaynakların önceliğinin COVID'e yönlendirilmesi, TB programları ve sürdürülebilir gelişme hedeflerine karşı risk oluşturmuştur. COVID-19 döneminde birçok sağlık probleminin ötelendiği, TB'deki gelişmeleri ise 5 yıl geriye iteceği tahmin edilmiştir.

COVID-19'da test yapmanın önemi ortaya çıkmıştır. TB için de giderek hızlanan ve zenginleşen tanısal yöntemleri gelişmesinin, COVID-19 nedeniyle sekteye uğradığı savunulmuştur. Dijital röntgenlerde CAD modellemesi ile COVID-19, TB için risk skorlaması sisteminin yaygınlaştırılabileceği belirtilmiştir. COVID-19 pandemi yönetiminin TB tarihinde bir dönüm noktası olabilir. COVID-19 önlemlerinin TB için de gelecekte yol gösterici olacağı, optimistik ve sinerjistik kalmamız gerektiği vurgulanmıştır.

4) Yeni tedavilerin geliştirilmesi: Randomize kontrollü çalışmaların (RCT) rolü

COVID-19 ile ilgili hızla yapılan, faz III RCT'lerin hem pozitif (deksametazon, remdesivir, gibi), hem negatif sonuçları (hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir) aynı önem taşımaktadır. Bunun yanında az sayıda hasta içeren gözlemsel çalışmaların; aynı eforun gereksiz harcanması, faydalı olduğu düşünülen tedavilerin önceliği için etki sağlayamadığı, veri toplanmasında zorluklar gibi etkisizliği olabildiği anlatılmıştır. Dirençli TB tedavisinde geliştirilen ilaçlar gözlemsel kanıtlara dayandırılarak, ilaçların A, B, C olarak gruplandırıldığı ancak; tedavi sonuçlarının meta-analizlerinin bias'a yatkın olduğu ve tedavi süresi ile ilgili yorum üretmediği de belirtilmiştir. Tedavi süreleri ve tedavi süresinin kısaltılabilmesi açısından, faz III RCT'lerden bedaquilin, delamanid, pretomanid'i de içeren önemli sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır. Sonuç olarak; COVID-19 sürecinde TB çalışmalarının dinamik, internal kontrol kolu da dahil olan RCT çalışmalarına devam etmesi gerektiği, COVID-19

için hızlı gerçekleşen RCT'lerin bir örnek oluşturabileceği, TB ile ilgili çoğu RCT'nin pandemi nedeniyle riskte olduğu vurgulanmıştır.

Oturum Adı: Primary care session: Part II: From symptoms to diagnosis in primary care.

Oturum Numarası: 372

Özetleyen: Dr. Aslı ÖNCEL

Kurum: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: draslioncel@gmail.com

Özet:

Respiratory care in different situations: an overview of the epidemiology of respiratory diseases and their (co)morbidity

Jaime Correia De Sousa'nın sunumunda solunum yolu hastalıklarının epidemiyolojisinin önemi, epidemiyolojik verilerin kaynağı ve bazı sık görülen hastalıkların epidemiyolojik verilerine değinilmiştir. Epidemiyolojik veriler sağlık harcamalarının, sağlık merkezlerinin yerleşiminin, insan kaynaklarının ve sağlık hizmetlerine ulaşımın planlanmasında yardımcı olur. Veriler dikkate alınarak lokal ve ulusal düzeyde tüm vatandaşların sağlık hizmetlerini kullanabilmesi ve maddi olarak ulaşabilmesi garantilenmektedir.

Prevalans, insidans, morbidite, mortalite gibi değerlerle birlikte hastalık yükü ile ilgili YLLs, YLDs ve DALYs verilerinin de iyi, tutarlı ve güvenilir olması önemlidir. Bir hastada tanısal olasılık değerlendirilirken prevalans ve insidans yarar sağlamaktadır. 2013 yılında Avrupa'da sağlık durumu ile ilgili toplanan genel verilerle solunum yolu hastalıkları açısından önemli bulgular elde edilmiştir. Buna göre; her 8 ölümden biri solunum yolu hastalığı nedeniyle olmuş, her yıl bu nedenle 600.000 insan ölmüş, bu ölümlerin yarısı sigara ile ilişkili akciğer kanseri ya da KOAH nedeniyle olmuş, solunum yolu hastalıkları nedeniyle yılda 6 milyon hastane kabulü olmuş, toplam harcama yılda 390 milyar Euro'ya ulaşmış, Avrupa popülasyonunun büyük bir kısmı kapalı ve açık ortamlarda sağlıksız hava ile yaşamışlardır (1). De Sousa'ya göre solunum yolu hastalıklarının epidemiyolojisi ile ilgili kaynakların çoğunu ulusal/uluslararası anketler; WHO, ERS gibi topluluklardan gelen veriler oluşturur. Ancak verilerin sağlık çalışanları veya sigorta şirketleri tarafından oluşturulması, çok sıklıkla yetersiz teşhis veya yanlış teşhis ile karşılaşılması ve epidemiyolojik çalışmalarda 'olgu tanımı'nda çeşitlilikler gibi problemler nedeniyle bu veriler karşılaştırmaya elverişli değildir. Sa-Sousa ve ark. bir çalışmasında Portekiz verileri ile uluslararası veriler karşılaştırılarak astım tanımındaki tutarsızlıklar incelenmiş, epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan astım

tanısında önemli heterojenlik olması nedeniyle astım prevalansı ile ilgili büyük değişkenlikler tespit edilmiştir. Aynı data farklı kılavuzlardaki astım tanımlarına uygulandığında farklı prevalans sonuçlarına ulaşılmıştır (2). Buna benzer olarak KOAH'ta yetersiz teşhis ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (3).

De Sousa hekimlerin çoğunlukla 'yanlış teşhis' tanımını 'aşırı teşhis' yerine kullandıklarını belirtmektedir. 'Aşırı teşhis' epidemiyolojik olarak hastalara zarar vermeyen ama onları potansiyel olarak risklerin yararlarından daha fazla olabileceği tedaviye maruz bırakan hastalıkları tanımlamakta kullanılır. Buna göre hekimlerin, hastada sınıflandırmaya yeterli kriter olmadığına kullanmaları gereken tanım 'yanlış teşhis'tir.

Sunumun geri kalan kısmında başta astım ve KOAH olmak üzere bazı solunum yolu hastalıklarının epidemiyolojik incelemelerine değinilmiştir. Dünyada tahmini astım ve KOAH prevalansı sırasıyla %3,5 ve %3,9 olarak belirtilmiştir (Şekil 1). De Sousa'nın görüşüne göre diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında astım prevalansı burada belirtilenin yaklaşık 2 katı olmalıdır, KOAH prevalansı ise De Sousa'nın tahminine yakındır. Kronik solunum yolu hastalıkları nedeniyle tüm yaşlarda 2017 yılındaki mortalite sıklığı incelendiğinde kadın ve erkek cinsiyette ölümlerin büyük çoğunluğunu KOAH'ın oluşturduğu dikkati çekmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde astım nedeniyle ölüm az görülürken Güney Asya'da ölümler genel olarak fazladır (Şekil 2).

Hastalık yükü incelendiğinde KOAH nedeniyle YLLs bir önceki tabloya benzer şekilde fazladır. Bölgeler arasında astım nedenli yaşam kaybında farklılıklar görülmektedir. YLDs açısından incelendiğinde farklı olarak astım ve KOAH'ta benzer oranlar görülmektedir (Şekil 3).

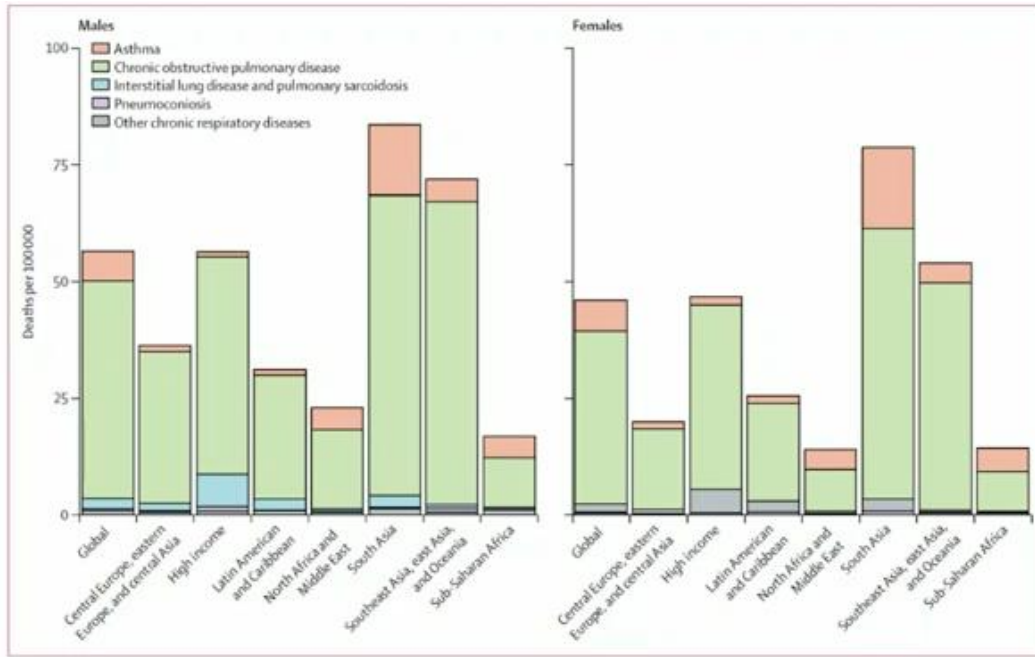
Diğer bazı solunum yolu hastalıkları ile ilgili olarak; OUAS prevalansının 936 milyon (%95 CI orta-ciddi OUA) olduğu; sigara içiciliğinin erkeklerde %25, kadınlarda %5,4 oranında görüldüğü ve tüberküloz açısından 2016'da 10,4 milyon yeni vaka bildirildiği belirtilmiştir (4).

Solunum yolu hastalıklarında görülen komorbiditelerin prevalansı ile ilgili net bir veri bulunmamakla birlikte KOAH'ta başlıca kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar; astımda alerjik rinit,

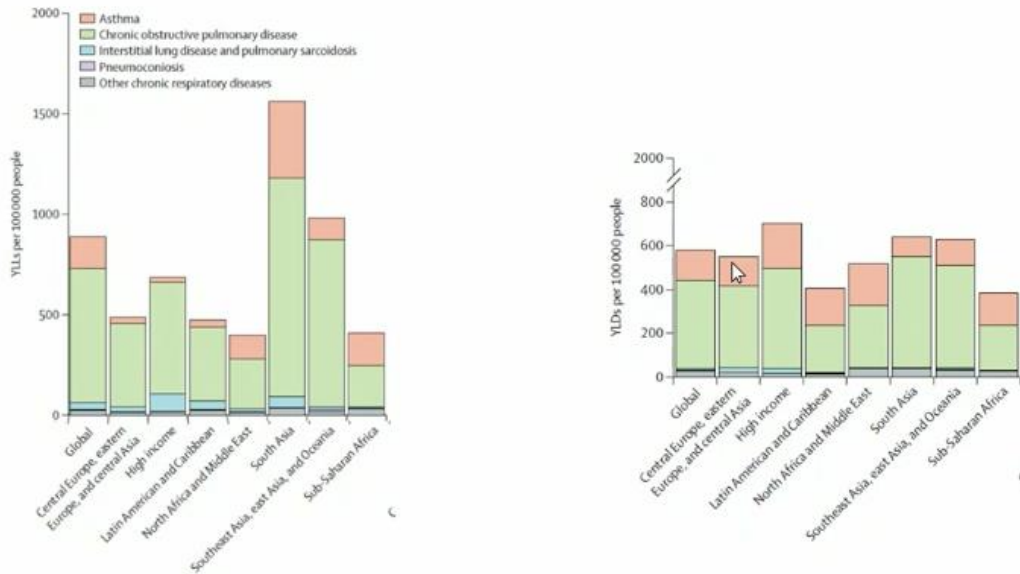
gastroözefageal reflü, OUAS, obezite; ciddi OUAS'ta diabetes mellitus, kalp yetmezliği, inme, kanser ve obezite görüldüğü vurgulanmaktadır.

	Prevalence	95% CI
All chronic respiratory diseases	7.1318%	(6.6349 – 7.6547)
COPD	3.9186%	(3.5211 – 4.3201)
Asthma	3.5689%	(3.1712 – 3.9880)

Şekil 1. Dünya genelinde tahmini astım ve KOAH prevalansı (4).



Şekil 2. Kronik solunum yolu hastalıkları nedeniyle tüm yaşlarda mortalite oranları, 2017 (4).



Şekil 3. Kronik solunum yolu hastalıklarında hastalık yükü (4).

Çıkarımlar:

- Solunum yolu hastalıklarında epidemiyolojik tahminlerinde büyük çeşitlilikler görülmektedir. Daha iyi veri sahibi olabilmek için 'olgu tanımı' standardize edilmelidir.
- Daha çok ve daha iyi epidemiyolojik araştırmalara ihtiyaç vardır.
- Çalışmalarda solunum yolu hastalıklarının yanında komorbiditelerle ilgili de veri toplanması önemlidir.

The blood (vessels) and the lung: what the general practitioner needs to know about circulation (a bit of heart) and the lungs

Anton Vonk Noordegraaf'ın konuşmasında pulmoner hipertansiyonun (PHT) tanısına, gruplandırılmasına ve alt grup özelliklerine değinilmiştir. Pulmoner dolaşım 16. Yüzyılda keşfedilmiş ve ilk kez 1922'de Forschman'ın kendi pulmoner arterine kateterizasyon yapmasıyla bunun mümkün olduğu gösterilmiştir. Pulmoner dolaşımında basınç ölçümü ise ilk kez 1947'de gerçekleşmiştir.

Pulmoner dolaşım ve sağ ventriküldeki basınç, çok fazla pulmoner damar varlığı nedeniyle sistemik dolaşımdakinden çok düşüktür. Sağ ventrikül duvarı da incedir ve tüm bunlar sayesinde gaz alışverişi için mümkün olduğunca alan ve kolaylık sağlanır.

PHT tanım olarak ortalama pulmoner arter basıncının $>25\text{mmHg}$ olmasıdır ve birçok nedenden kaynaklanabilir. Sağlıklı insanlarda PAB: 12 mmHg dir, ancak çeşitli nedenlerle 60mmHg 'ya kadar yükselebilir ve sol kalp yetmezliğine neden olarak hastanın semptomatik olmasına neden olur. Hastanın semptomları merdiven çıkmada veya yürümede zorluk olarak başlar, sonra sağ kalp yetmezliği gelişir ve periferik ödem, asit, boyun venöz dolgunluğu görülür. Genç hastalarda ve çocuklarda da görülebilir, ancak tipik semptomlar olmadığından tanı koymak zordur.

Tanıda pulmoner arter basıncı EKO ile non-invaziv olarak ölçülebilir, gerçekten doğru bir şekilde ölçülmek istenirse sağ kalp kateterizasyonu yapılabilir. Noordegraaf'a göre tanı koymak için ileri teknikler gerektiğinden birinci basamakta tanı zorlaşır. Sağ ventrikül duvar gerilimi artmasına bağlı olarak nt-pro BNP düzeyinin artması tanıda yol göstericidir. Normal nt-pro BNP PHT tanısını dışlar.

PHT başlıca 5 gruptan oluşur. En sık nedeni sol kalp yetmezliği (Grup 2)'dir, tedavisi de sol kalp yetmezliği tedavisidir. İkinci sıklıkla hipoksik akciğer hastalıkları görülür (Grup 3).

KOAH, interstisyel akciğer hastalıkları ve diğer birçok akciğer hastalığında görülebilir. PHT varlığı kötü prognoz göstergesidir. Diğer PHT nedenlerinin tanısı zordur, çünkü erken fazda nadir görülürler. Primer PHT (Grup 1) kadınlarda daha sıktır (%70), en sık 35-50 yaşlarında görülür ve tedavi edilmezse yaşam beklentisi tanıdan sonra 2 yıldan azdır. Tanı konulduğunda genellikle hastalık ilerlemiştir ve sol kalp yetmezliği gelişmiştir. KTEPH (Grup 4)'te geçirilmiş PTE öyküsü vardır, tedavi edilmiştir ancak sonrasında daha çok semptom gelişmiştir, tedavisi cerrahidir.

Çıkarımlar:

- Progresif kötüleşen egzersiz intoleransı varlığında pulmoner hipertansiyon akla gelmelidir.
- Nt-pro BNP ve EKG özellikle birinci basamakta tanıya ya da tanıyı ekarte etmekte önemlidir.
- PHT gelişmesi kötü prognozu gösterir.

Pharmacotherapy in patients with multi-morbid COPD

Ionna Tsiligianni'nin sunumunda multimorbiditenin tanımı ve önemi, farmakoterapi gereken durumlar ve multimorbid KOAH hastalarının yönetiminden bahsedilmiştir.

Komorbidite indeks hastalık varlığında başka bir ilişkili olmayan hastalığın varlığıdır. Multimorbidite ise indeks hastalık olarak tanımlanacak bir durum olmadan 2 ya da daha fazla kronik hastalığın bir arada bulunmasıdır.

KOAH hastalarında multimorbidite yönetimi konkoman durumlar atlanabileceği ve semptomlar KOAH semptomları ile karışabileceği için zordur. KOAH hastalarının %80'inde en az 1, %50'sinde 3 ya da daha fazla komorbidite vardır ve KOAH ciddiyeti arttıkça prevalans artar. Komorbiditeler KOAH ile tütün kullanımı, inaktivite gibi ortak risk faktörlerine, yaşlanma gibi ortak patobiyolojik mekanizmalara sahiptir.

Tsiligianni'nin vurguladığı üzere çoğu kılavuz tek bir hastalığa özelleşmiştir. Örneğin GOLD'da primer hedef olarak KOAH'ta alevlenmelerin önlenmesi ve tedavi edilmesi önerilir. Olması gereken, bu önerinin genişletilerek gelecekte hastayı etkileyebilecek sağlık olaylarının önlenmesi ve bunun için sistematik yollar bulunmasıdır. GOLD 2020'ye göre multimorbidite, KOAH tanısını geciktirmemeli ve KOAH için klasik tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Ancak multimorbidite KOAH tedavisinin tekrar gözden geçirilmesini gerektirebilir. Bu hastaların tedavisinde 'kişiselleştirilmiş tedavi' kullanılmalı, polifarmasiden kaçınılmalı ve bütünsel tedavi yaklaşımı benimsenmelidir.

Multimorbid KOAH hastaları, KOAH grubunun büyük çoğunluğunu oluşturduğundan olumsuz sonuçlar ve polifarmasi nedeniyle ilaç yan etkileri açısından büyük risk altındadırlar. Etkin tedavi edilemeyebilirler ve tedavi uyumları düşüktür. Daha yüksek sağlık harcamalarına neden olurlar, daha sık hastane yatışı görülür ve yaşam beklentileri düşüktür. Tüm bu nedenlerden dolayı bu grup hastaların kesinlikle daha iyi ve kişiselleştirilmiş tedavi planını hak ettikleri belirtilmiştir.

Tedavi başlamadan komorbid durumlar ve kullanılan ilaçlar ile ilgili detaylı öykü alınmalı, ardından mid-optimal yönetim için ilaç planlaması yapılmalı; formülasyon, doz ve karaciğer etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır. Uyuşmazlık yapan ilaçlar değiştirilmeli, yeni başlanan ilaçlar etkin tedavi ve az yan etki açısından yakın takip edilmelidir. Bütün hastalıklar göz önünde bulundurularak her ilaçta risk/yarar değerlendirilmesi yapılmalıdır (5).

Tsiligianni son olarak ICS kullanan hastalarda pnömoni ve osteoporoz riski olduğunu, DM tanısı olan hastalarda insülin veya anti diyabetik ilaçların dozunun artırılması gerekebileceğine dikkati çeker. Tsiligianni'nin gösterdiği multimorbid KOAH hastalarında inhaler kullanımı ile ilgili tedavi önerileri Şekil 4'teki gibidir.

Comorbidity	COPD treatment-associated risks		
	ICS	LABA	LAMA
Asthma	Recommended; LABA/ICS may be first line in patients with COPD and a history of asthma and asthma-COPD overlap		Recommended in selected patients
Pneumonia	Increased risk of pneumonia; consider withdrawal of ICS and maximize bronchodilation		
Osteoporosis/fractures	Increased bone loss and fracture risk; of particular concern in women		
Diabetes and pre-diabetes	Associated with onset and progression of diabetes, especially at higher doses		
Bronchiectasis	Not indicated in patients with bacterial colonization or recurrent lower RTI		
Tuberculosis	Increased risk for TB, particularly at high doses		
Chronic kidney disease			Associated with urinary symptoms
Prostate disease			Associated with urinary symptoms
Atrial fibrillation		Associated with tachycardia and rhythm disturbances (in susceptible patients)	
Glaucoma	Associated with glaucoma and cataracts		Associated with cataracts if used with face mask

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; RTI, respiratory tract infection; TB, tuberculosis.

Recommended Use with caution Use as per COPD guidelines

Şekil 4. Multimorbid KOAH hastası için inhaler tedavi önerileri (5).

Çıkarımlar:

- Kılavuzların tek hastalık odaklı olması problemdir. Multimorbiditeleri de kapsayan ve yönetim planı öneren kılavuzlara ihtiyaç vardır.
- Polifarmasiye özellikle dikkat etmek gerekir, çünkü yan etkiler ile komorbid durum semptomları benzerlik gösterebilir.
- Multimorbid durumlarda bütün hastalıkları göz önünde bulundurarak her ilaç için risk/yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

Methods of managing airway diseases in pregnancy

Vibeke Backer'in sunumunda astım ve kistik fibrozis hasta gruplarında gebelik sürecine ve gebelikte kullanılacak ilaçlara değinilmiştir.

Backer konuşmasına gebelerle yapılan bir çalışmada ICS kullanımının %100 olması beklenirken %64 (Şekil 5) sıklıkla saptandığını göstererek başlamıştır (6). Sağlıklı insanlarda gebe kalma süresi ortalama 545 gün olarak gösterilirken astım grubunda bunun iki katı saptanmıştır, buna göre astım hastalarında gebe kalma süresi uzamaktadır (Şekil 6) (7). Diğer bir hasta grubu olan Kistik Fibrozis (KF) hastaları incelendiğinde erkeklerde infertilite oldukça sık (%95) görülürken kadınlarda sub-fertilite gösterilmiştir. Sonuçta solunum yolu hastalıkları olan hastalar gebelikte ilgili sorun yaşamaktadırlar. Astım sıklığı fazladır, KF nadir görülür; ancak yaşam süresi uzayıp hastalar gebe kalacak yaşa ulaşabildiklerinden bu hususta da dikkatli olunmalıdır.

Gebelerle ilaç çalışması yapılamayacağından gebelikte kullanılacak ilaçlarla ilgili veriler hastaların zaten kullanmakta oldukları tedavilerin derlenmesiyle elde olunmuştur. Gebelikte astım tedavisinde steroid kullanımı güvenlidir. İKS'ler ile alevlenmeler kontrol altına alındığından kullanılması önemlidir. Mevcut İKS'ye devam edilmesi ve ilaç değişiminden kaçınılması önerilir; ancak bunu destekleyen çalışma bulunmamaktadır. OKS'ler bazı problemlere yol açabilmekle birlikte oksijen ihtiyacı olduğunda veya alevlenmelerde kullanılmalı, gerekmediğinde kullanımından kaçınılmalıdır. Bronkodilatör grubunda salbutamol ve terbutalin güvenlidir (gebelik kategorisi A). Ancak GINA'daki değişikliklerle günümüzde bu ilaçlar yerine daha çok formeterol, salmeterol ve tiotropium kullanılmaktadır (gebelik kategorisi B). Backer uzun süre antihistaminlerin gebelikte kullanılmayacağını söylediğinden ve astım hastalarında gebe kalma süresinin uzadığı da düşünülünce, bu süreçte hastanın antihistamin kullanması gerekebileceğinden bahseder. Peki antihistaminler

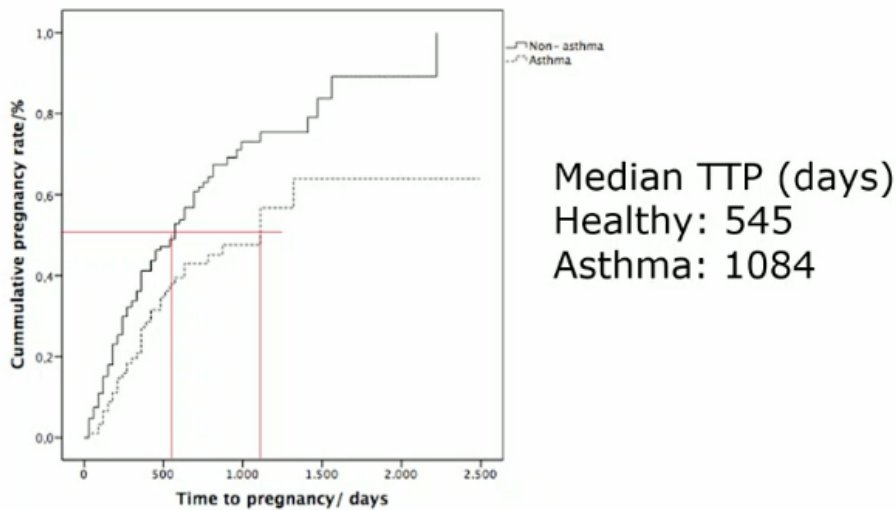
arasında fark var mıdır, yoksa hepsi tehlikeli midir diye sorulduğunda bütün antihistaminlerin güvenli olduğunu belirtir. (Gebelik kategorisi A-B). Doğum veya emzirme döneminde yapılmış çalışma yoktur. Biyolojik ajanlar ise ağır astımda kullanılabilen ilaçlardır. Gebelikte sadece Omalizumab ile yapılmış bir çalışma olmakla birlikte, genel olarak biyolojik ajanlar güvenli kabul edilebilir.

KF'li hastaların tedavilerinde gebelikte kaçınılması gereken birçok ilaç kullanılır. KF ilaçları ve yönetim planı sıklıkla değiştiğinden gebelik planlayan KF hastası görüldüğünde bütün ilaçların yan etkileri tek tek incelenmelidir (8).

Characteristics	Cases
Subjects	932
Lung function	
FEV ₁ <80% predicted	150 (16.1)
FEV ₁ /FVC <0.7	46 (4.9)
F _e NO >50 ppb	43 (4.6)
Asthma therapy	
ICS	598 (64.2)
As a monotherapy	394 (42.3)
In combination with LABAs	204 (21.9)
Oral corticosteroids	1 (0.1)
Leukotriene receptor antagonist	8 (0.9)

Data are presented as n or n (%). FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; F_eNO: exhaled nitric oxide fraction; ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting β_2 -agonist.

Şekil 5. Gebe astım hastalarında İKS kullanım sıklığı %64 saptanmıştır (6).



Şekil 6. Astım ve astım olmayan 245 hastada gebe kalma süresi (7).

Çıkarımlar:

- Solunum yolu hastalıkları olan kadınlarda gebe kalma süresi uzar.

- Gebe kalma sürecinde ve gebelikte mevcut İKS tedavisine devam edilmeli, ilaç değişiminden kaçınılmalıdır.
- Kullanılan ilaçlar nedeniyle astım hastalarında yan etki neredeyse görülmezken KF hastalarında ilaçlara bağlı birçok yan etki görülebilmektedir.

Referanslar

1. G. John Gibson, Robert Loddenkemper, Bo Lundbäck, Yves Sibille. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *European Respiratory Journal* 2013 42: 559-563; DOI: 10.1183/09031936.00105513
2. Ana Sá-Sousa¹, Tiago Jacinto², Luís Filipe Azevedo³, Mário Morais-Almeida⁴, Carlos Robalo-Cordeiro⁵, António Bugalho-Almeida⁶ et al. Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. PMID: **25136441** PMCID: PMC4136946 DOI: 10.1186/2045-7022-4-24
3. Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, Duran-Tauleria E, Soriano JB Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch Bronconeumol.* 2013 Jun;49(6):223-9. doi: 10.1016/j.arbres.2012.11.010. Epub 2013 Jan 12. PMID: 23317767 Clinical Trial.
4. Bottom of Form GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. PMID: **32526187** PMCID: PMC7284317 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3
5. Available from: <https://www.ipcrg.org>
6. Anne Vejen Hansen¹, Zarqa Ali¹, Sara S Malchau², Joan Blafoss¹, Anja Pinborg^{2,3}, Charlotte S Ulrik^{1,3} Fertility treatment among women with asthma: a case-control study of 3689 women with live births. *Eur Respir J.* 2019 Feb 14;53(2):1800597. doi: 10.1183/13993003.00597-2018. Print 2019 Feb. PMID: **30464019**
7. Elisabeth Juul Gade, Simon Francis Thomsen, Svend Lindenberg, Vibeke Backer. Fertility outcomes in asthma: a clinical study of 245 women with unexplained infertility. *European Respiratory Journal* 2016 47: 1144-1151; DOI: 10.1183/13993003.01389-2015
8. Peter G. Middleton, Elisabeth J. Gade, Cristina Aguilera, Lucy MacKillop, Brenda M. Button, Courtney Coleman et al. ERS / TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *European Respiratory Journal* 2020 55: 1901208; DOI: 10.1183/13993003.01208-2019

Oturum adı: How much lung diseases is really caused by work, and how to assess the worker who wishes to continue working?

Oturum Numarası: 377

Özetleyen: Uzm. Dr. Zehra Nur TÖREYİN

Kurum: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Meslek Hastalıkları Polikliniği

E-mail: ntreyin@gmail.com

Özet:

Moderatörler:

Charlotte Suppli Ulrik, Professor of Respiratory Medicine, University of Copenhagen, Denmark

Andrew Bush, Pediatric Respiratory Diseases Imperial College, South Brompton, London,UK

COPD and bronchitis; how much is caused by work, and which occupations cause the most harm?

Bu oturumda “Malign olmayan solunum sistemi hastalıklarının mesleksel yükü (1)” başlıklı ERS/ATS görev grubu bildirisinden özetler sunulmuş olup başlıca KOAH, astım, nadir akciğer hastalıkları ve solunum yolu enfeksiyonlarında mesleksel nedenlere atfedilen hastalık yükü konuları anlatılmıştır. İlk konuşmacı olan David Fishwick kanıta dayalı veri oluşturulurken kullanılan metodolojiden ve KOAH ve kronik bronşite ait sonuçlardan bahsetmiştir. Buna göre, yeterli verinin olduğu hastalıklarda mesleksel maruziyetler için popülasyona atfedilen oran (Population Attributable Fraction-PAF) hesaplanmıştır. Ancak araştırmaların metodolojik açıdan heterojen olması nedeniyle olgu serileri, insidans oranları, maruz kalınan grupta mesleğe atfedilen oran verileri de analizlere dahil edilmiştir. Araştırmalarda KOAH tanısında normalin alt limiti (Lower Limit of Normal-LLN), maruziyet düzeyi değerlendirmesinde meslek maruziyet matrisi (Job Exposure Matrix-JEM) kullanımı tercih edilmiştir. Veriler doğrultusunda, KOAH’ta mesleksel maruziyetlere atfedilen hastalık yükü %14 (%95CI 10-18), sigara içmeyenlerde %31 (%95CI 18-43) bulunmuştur. Kronik bronşitte %13 (%95CI 16-21), sigara içmeyenlerde yapılmış 2 araştırmada mesleğe atfedilen oran %8,3 ve %12 saptanmıştır. Pamuk, kömür, tahıl, silika,

kadmiyum ve iç ortam hava kirleticileri başta olmak üzere mesleksel maruziyetler, sigara içen bir kişide solunum fonksiyonlarındaki düşüşü ağırlaştırabilir. Bu nedenle KOAH tanısı alan bir kişide etiyojide mesleksel maruziyetlerin varlığı da sorgulanmalıdır.

Çıkarımlar:

- Mevcut kanıtlar, KOAH gelişiminde iş yerinde maruz kalınan ajanların önemli rolü olduğuna işaret etmektedir.
- Bu ajanlar arasında başlıca pamuk, kömür, tahıl, silika, kadmiyum ve iç ortam hava kirleticileri (vgdf- vapor, gas, dust, fumes) yer almaktadır.
- KOAH tanısı alan kişilerde sigaraya ek olarak mesleksel maruziyetlerin varlığı da araştırılmalıdır.

Wheeze and crackles: how much does the workplace contribute?

İkinci konuşmacı olan Isabella Annesi-Maesano işle ilişkili astım, risk grupları ve önlemedeki yaklaşımları özetlemiştir. İşle ilişkili astım (Work-related asthma-WRA); işle tetiklenen astım (Work Exacerbated Asthma-WEA) ve meslek astımını (Occupational asthma-OA) içeren şemsiye tanımdır. İşle tetiklenen astım; işe başlamadan önce var olan astımın iş yerinden kaynaklanan nedenlerle ağırlaşması durumudur. Güncel bilgiler, işle tetiklenen astım prevalansının kişi beyanı esas alındığında %21,5, objektif kriterler esas alındığında %14,5 olduğuna işaret etmektedir (2, 3). ABD’de 2,029 işle tetiklenen astım olgusunun yer aldığı seride, olguların %50’den fazlasının kimyasal, mineral-inorganik toz ve temizlik maddelerine maruz kaldığı bildirilmiştir (2). Mesleksel astım, iş yerindeki duyarlandırıcı ajanlar ya da yüksek konsantrasyondaki iritan maddeler nedeniyle ve kişi işe başladıktan sonra ortaya çıkan astımdır. Astım tanısı alan hastaların %5-25’i mesleksel astım olup büyük çoğunluğu immünojenik mekanizmalarla meydana gelmektedir. Astıma neden olan duyarlandırıcılar, “yüksek molekül ağırlıklı ajanlar (HMW)” ya da “düşük molekül ağırlıklı ajanlar (LMW)” olabilir. Yüksek molekül ağırlıklı ajanlar, 10kD’un üzerinde moleküler ağırlıktaki hayvansal ve bitkisel glikoproteinleri kapsar. Düşük molekül ağırlıklı ajanlar, 1 kD’un altındaki kimyasal, metal ve ahşap tozlarını içerir. Bugüne kadar 400’ün üzerinde ajanın mesleksel astıma yol açtığı gösterilmiştir. 2006-2015 yılları arasında yürütülen ve spesifik bronş provokasyon testiyle doğrulanmış 1,167 mesleksel astım hastasını içeren E-PHOCAS (European network for the phenotyping of occupational asthma) çalışmasında, içlerinde izosiyanat, un, persülfat, metal, ahşap, lateks, akrilat, kuvarterner amonyumun yer aldığı 8 ajanın, etiyojinin %70’ini oluşturduğu gösterilmiştir. Bu olgularda

etiyojide en sık sorumlu tutulan düşük molekül ağırlıklı ajan izosiyanat, en sık yüksek molekül ağırlıklı ajan un olmuştur (4). İş yerindeki ajanlara duyarlanmayı arttıran etkenler arasında polen, küf, hava kirliliği, solunum yolu enfeksiyonları, aspirin ve beta blokör ajanlar başta olmak üzere ilaçlar, düşük fiziksel aktivite, yoğun duygusal dışavurum yer almaktadır. Astımda mesleğe atfedilen oran hesaplamasına, 9 popülasyon tabanlı çalışmanın sonuçları dahil edilmiş olup bunlardan dört tanesinde mesleksel maruziyet matrisi aracılığıyla maruziyet değerlendirilmesi yapılmıştır. Astımda, mesleksel maruziyetler için popülasyona atfedilen oran %16 (%95 CI: 10-22) hesaplanmıştır. Araştırmaların heterojen olması, yüksek kanıt düzeyi olan araştırmaların yetersizliği (ör; randomize kontrollü araştırmalar), longitudinal araştırmaların çoğunun gelişmiş ülkelerde yapılmış olması, cinsiyete göre tabakalandırma yapılmamış olması ve nicel veriye dayalı maruziyet değerlendirmesindeki eksiklikler araştırmaların zayıf yönü olarak vurgulanırken ekspozom araştırmalarının işle ilişkili astıma yatkınlık durumlarının aydınlatılmasına katkı sağlayacağına vurgu yapılmıştır. EAACI'nin raporunda, maruziyet değerlendirmesi ve tedavi takibinde mesleksel ve çevresel aeroalerjenlerin monitorizasyonu önerilmektedir (5).

Çıkarımlar:

- İş yerindeki maruziyetler astım yüküne belirgin katkı sağlamaktadır (PAF=%16). Erişkin astımı tanısı olan çalışanların beşte biri işle tetiklenen astım öyküsü tariflemekte ve erişkin astımlıların %10-25'i MA'dır. Bu nedenlerle erişkin astımında mesleksel etiyojiler mutlaka sorgulanmalıdır.
- İşle ilişkili astım, çalışanlarda uzun süreli iş görmezliğe neden olması ve tazmin süreçleri nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur.
- İşle ilişkili astım önlenebilir bir hastalıktır.

Rare lung diseases and work: always bear occupation in mind when assessing these patients

Denis Vinnikov sunumunda granümatöz süreçler, Hipersensitivite Pnömonisi (HP) ve interstisyel akciğer hastalıklarının mesleksel yükünü anlatmıştır. Hipersensitivite pnömonisi çalışmalarının çoğu olgu serilerinden oluşmaktadır. Ancak bu çalışmalarda HP tanısı farklı kriterlerle konmuştur. Buna ek olarak nedensellik bağına ilişkin kriterler de araştırmalar arasında farklılık göstermektedir. HP'de mesleğe atfedilen oran, %0 ile 81,3 arasında değişmekte olup havuzlanmış oran %19 (%95 CI %12-%28) hesaplanmıştır. Mesleğe atfedilen sarkoidoz oranı %30 (%95 CI: %17-%45) saptanmış olup başlıca organik toz, metal

tozu, çimento tozu, cam yünü maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur. İPF tanısı, HRCT’de UIP ile uyumlu değişiklikler ve bu görünüme yol açabilecek mesleksi ve çevresel maruziyetlerin varlığının dışlanmasına dayanır. 1,229 olgu, 11 çalışmadan oluşan meta-analizde İPF ve 5 grup maruziyetin (buhar, gaz, toz, duman (VGDF); metal tozu; ahşap tozu; silika tozu; tarımsal tozlar) ilişkisi değerlendirilmiştir. En riskli maruziyetlerin buhar, gaz, toz, duman (VGDF) ve metal tozu olduğu gösterilmiştir [Sırayla OR, (2; %95 CI, 1.2-3.2) ve (2; %95 CI: %1,2-3.0)]. Tarım sektöründe çalışanlarda OR artmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR, 1.6; %95 CI, 0.8-3.0). Pulmoner alveoler proteinozis; idiyopatik, sekonder ve konjenital olarak üç grupta ele alınmıştır. 1958 yılından itibaren toplam 1,539 olgu içeren 29 PAP ilişkili çalışma incelenmiş, bu çalışmalarda mesleksi maruziyet sıklığı %29 (%95 CI, %21-37) saptanmıştır. Bu olgularda bildirilmiş olan başlıca mesleksi maruziyetler; gaz ve buhar yapıdaki kimyasallar (temizlik malzemeleri, benzin, saç spreyi, boya, pestisid), inorganik tozlar (asbest, çimento, kömür, cam yünü, silika), organik tozlar (pamuk, un, ahşap, yün), metaller (alüminyum, bakır, indium, demir, zirkonyum) olmuştur. Sadece silika maruziyeti ve PAP üzerine yapılmış 19 çalışmada silika maruziyeti sıklığı %0 ile %22 arasında, kümelenmiş sıklık %5 (%95CI, %2-8) bildirilmiştir. Otoimmün PAP olgularında mesleksi maruziyet sıklığı %26 ile %55 arasında bildirilmiştir.

Çıkarımlar:

- İş yerindeki maruziyetler astım yüküne belirgin katkı sağlamaktadır (PAF=%16). Erişkin astımlıların %10-25’i MA’dır. Bu nedenle erişkin astımında mesleksi etiyolojiler mutlaka sorgulanmalıdır.
- İşle ilişkili astım, çalışanlarda uzun süreli iş görmezliğe neden olması ve tazmin süreçleri nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur.
- İşle ilişkili astım önlenabilir bir hastalıktır.

How important is work as a risk for lung infections? A story of tuberculosis and pneumonia

Profesör Naidoo, işle ilişkili solunum yolu enfeksiyonlarını özetlemiştir. Toplumda TB olgularının %8’inin ve toplumda gelişen pnömonilerin %10’unun mesleğe atfedilebilir olduğunu belirtmiş olup bu sıklığın silika maruziyeti olan çalışanlar, sağlık çalışanları ve kalabalık iş ortamlarında çalışanlar arasında arttığına vurgu yapmıştır. Silika maruziyeti olan çalışanlardaki TB sıklığı, ABD ve Güney Afrika Cumhuriyeti verilerinden hesaplanmış olup, çalışmalarda %0,2-7.9 aralığında bildirilmiştir. Sağlık çalışanlarında mesleksi TB riski %0-

8,9 arasında bildirilmiş olup ülkelerin sosyoekonomik düzeyinden bağımsız, toplumdaki TB prevalansı ile ilişkili bulunmuştur. Toplumda gelişen pnömoni çalışmalarında (n=14) mesleğe atfedilen oran %3-45 arasında değişmekte olup özellikle kaynakçı ve metal dumanı maruziyeti bulunan çalışanlarda birbirine yakın sonuçlar elde edilmiştir. Mesleksel akciğer enfeksiyonları günümüzde hala önemli bir işçi sağlığı sorunudur. Her ne kadar çalışmalar arasında ve veri kaynağı toplumlar arasındaki sosyoekonomik farklılıklar, popülasyona atfedilen oranları değiştirse de bu araştırmanın sonuçları, özellikle topluluklar içerisinde solunum yolu enfeksiyonu sıklığının artmış olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

Çıkarımlar:

- İşle ilişkili TB sıklığı özellikle silika maruziyeti olanlar, sağlık çalışanları ve kalabalık iş yeri ortamında çalışanlar arasında yüksektir.
- Sağlık çalışanları ve silika maruziyeti olanlardaki TB sıklığı toplum prevalansı ile ilişkilidir.
- TGP-meslek ilişkisini inceleyen az sayıda araştırma olup popülasyona atfedilen oranlar araştırmalar arasında farklılık göstermektedir.

Work, workplace and fitness considerations in patients with occupational lung diseases

Christopher Barber, mesleksel akciğer hastalığı olan çalışanlarda işe ve iş yerine uygunluğun değerlendirilmesine yönelik pratik bilgiler aktardığı sunumunu mesleksel astımı (MA) örneği üzerinden sürdürmüştür. Mesleksel astım tanısı alan bir çalışanın işe uygunluğu değerlendirilirken başlıca şu durumların gözden geçirilmesi önerilmektedir; çalışanın astım ağırlık düzeyi ve iş göremezlik düzeyi, uygulanan tedaviler ve hastalığın tedavi altındaki prognozu, iş yerindeki eğitimler ve finansal destek, maruziyetin olmadığı ya da çok düşük olduğu bölümlere yer değişikliği olanağı, iş yerinde düzenlemelerin kontrol hiyerarşisi çerçevesinde yapılması (5). Meslek hastalığı tanısı olan çalışanlar, iş yerindeki düzenlemelere karşın işten ayrılmak zorunda kalabilmektedir. Maruziyetin tamamen kesilmesi en etkin tedavi yöntemidir. Güncel Cochrane derlemesinde, MA tanısından sonra işten ayrılan çalışanların -maruziyeti azalan veya çalışmaya devam eden çalışanlar ile karşılaştırıldığında- astım semptomlarında ve SFT (FEV1 ve nonspesifik bronş provokasyon testi) değerlerindeki iyileşmenin daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Mesleksel astımda kötü prognostik belirteçler; ileri yaş, etiyolojide yüksek molekül ağırlıklı ajanlara maruziyet, geç

tanı, ileri havayolu obstrüksiyonu, yüksek nonspesifik bronş reaktivitesi, spesifik BPT’de kuvvetli astmatik yanıttır.

Çıkarımlar:

- Meslek hastalığı tanısı alan çalışanların işe devam durumu değerlendirilirken kişisel ve hastalıkla ilişkili faktörler (yaş, evre, prognoz) yanı sıra sosyoekonomik faktörler de değerlendirilmeli, mümkünse iş yeri ortamının çalışana uygun hale getirilmesi gereklidir.
- Maruziyetin tamamen kesilmesi, meslek astımının tedavisinde en etkin yöntemdir.
- Ortam faktörlerinde iyileştirmenin yapılamadığı koşullarda çalışanın işten ayrılması gerekebilir.

Referanslar

1. Blanc, Paul D., et al. "The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement." American journal of respiratory and critical care medicine 199.11 (2019): 1312-1334.
2. Henneberger et al, Official ATS statement on WEA, AJRCCM 2011
3. Maestrelli IJERPH 2020
4. Vandenplas ve ark, Allergy 2019
5. Raulf ve ark, Allergy 2014
6. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hierarchy/default.html> (son erişim tarihi 13.10.2020)

Oturum Adı: Lung Transplantation in the Era of New Drugs

Oturum Numarası: 378

Özetleyen: Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK

Kurum: Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: niluferacet@gmail.com

Özet:

Figures and outcomes of lung transplantation








Jens Gottlieb

Pulmoner Hipertansiyon, Kistik Fibrozis ve İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH) akciğer transplantasyonunun yerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesini amaçlayan bir oturumdur (1).

The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation verileri üzerinden yapılan sunumda, akciğer nakillerinde altta yatan hastalıklar değerlendirildiğinde son yıllarda değiştirilen yaş ve komorbidite sınırlarının etkisi ile İAH tanısı ile nakil sıklığının arttığı, nakil yapılan olguların %30'unda IPF, %9'unda IPF dışı İAH, %13'ünde Kistik Fibrozis (KF) ve ancak %4'ünde Pulmoner Hipertansiyon (PHT) tanısı olduğu gözlenmektedir.

2000 yılından sonra akciğer nakli sonra yaşamda kalma oranlarının arttığı, altta yatan hastalıklar özelinde değerlendirildiğinde median survinin KF için 9,9 yıl, PHT için 7 yıl, IPF için 5,2 yıl iken non-İPF İAH için 6,2 yıl olduğu gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. transplantasyon endikasyonu olan hastalıklara göre survi oranlarının karşılaştırılması

	1-year survival	Conditional 5 year survival
COPD	84 % 	66 %
PH	74 % 	75 % 
CF	85 % 	75 % 
Non IPF ILD	82 %	71 % 
IPF	80 %	64 % 

Transplantasyon sonrasında yaşam kalitesi değerlendirildiğinde yaşlı olgularda yaşam kalitesinde iyileşme sınırlı olmakla beraber KF olgularında en belirgin düzelme PHT

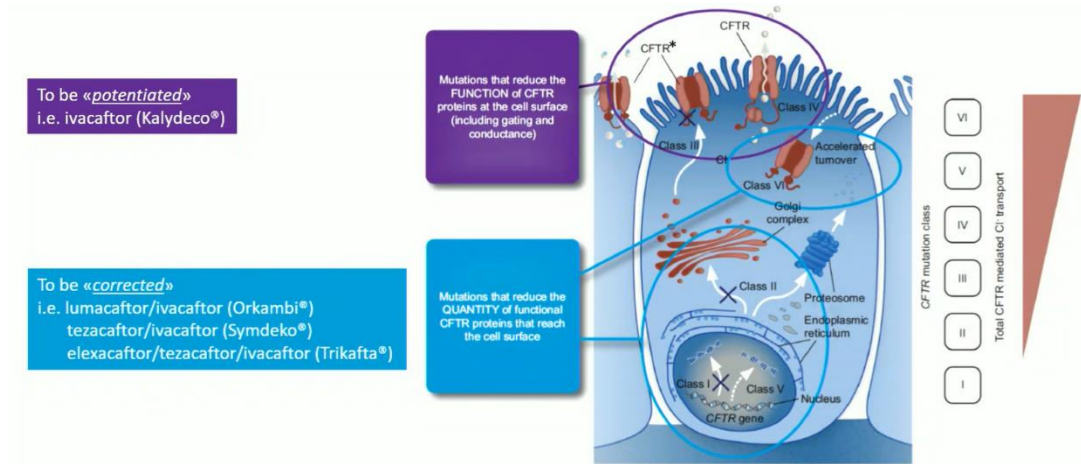
olgularında ise en düşük düzelme izlenmektedir. Tekrar iş hayatına dönüş de en fazla oranda KF hastalarında sağlanmaktadır.

The need for lung transplantation in cystic fibrosis (CF) in the era of new treatment

Prof. Christian Benden

KF endikasyonu ile transplantasyon yapılan hastaların yaşları son dönemde artış göstermektedir. Daha yaşlı yapılan nakil işlemlerinin ergenlikte yaşanan uyum sorunları nedeniyle daha iyi olduğu gösterilmiş, nakil sonrası ortalama yaşam süresinin 9,9 yıl olduğu da hatırlatılarak her bir KF olgusunun transplantasyon açısından değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

Şekil 1’de KF için kullanılan yeni tedavi protokolleri görülmektedir. Şekil’de görülen modülatör tedavilerin KF olgularının büyük çoğunluğunda kullanıma uygun olduğu, CFTR fonksiyonunu düzelttiği, ileri KF olgularında da etkili olduğu gösterilmiştir (2).



⁴Derichs N. Eur Respir Rev 2013

Şekil 1. KF yeni tedavi protokolleri

Tüm tedavilere rağmen progresif hastalığı olan olgular için tek seçenek akciğer naklidir. Akciğer nakline yönlendirme kriterleri; kronik solunum yetmezliği (hipoksi $pO_2 < 60$ mmHg, hiperkarbi $pCO_2 > 50$ mmHg), uzun dönem non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, pulmoner hipertansiyon, sık hastane yatışı, hızlı akciğer fonksiyonları kaybı, WHO fonksiyonel sınıflamada Class 4.

New issues in lung transplantation for pulmonary hypertension

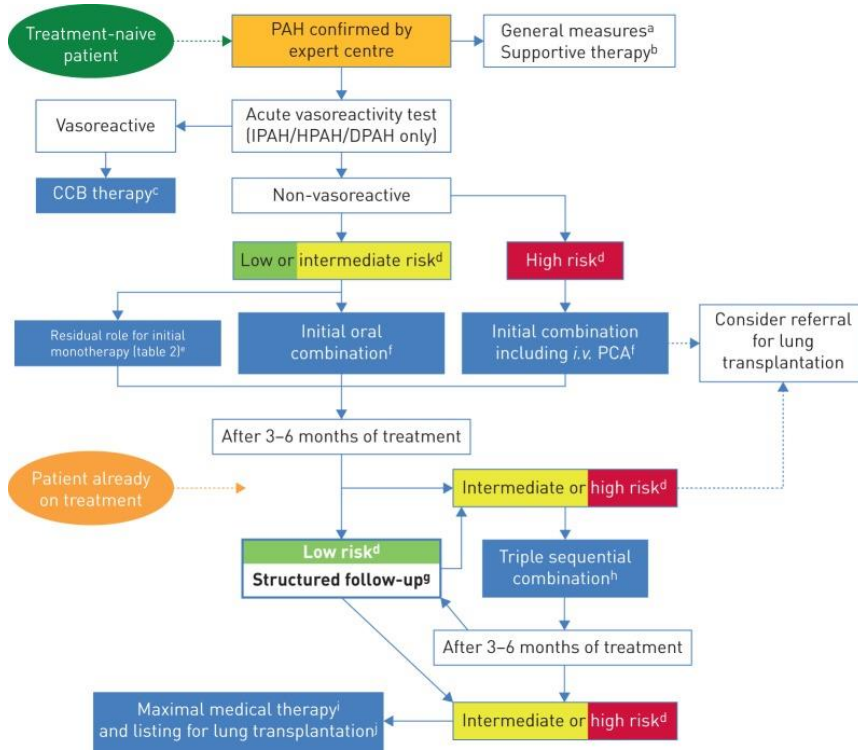
Marion Delcroix

PAH tüm ilaç gelişmelerine rağmen yıkıcı sonuçları olan bir hastalıktır. ESC/ERS'nin 2015 klavuzunda akciğer transplantasyonu tüm tedavilere yanıt vermeyen olgularda son basamak olarak değerlendirilir iken 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension toplantısında yapılan gözden geçirme ile yüksek riskli olguların tedavi yanıtları beklenmeksizin nakil açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (Şekil 2) (3).

Hastaların risk sınıflamasının max fayda görecekt uygun hastaların seçilmesi ve kaynakların uygun kullanımını açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu amaçla geliştirilen mortaliteyi ön gördüren birden fazla risk skoru mevcuttur. "REVEAL 2.0 Risk calculator" diğer ölçütlerden daha fazla parametreyi değerlendirmekte ve "COMPERA" ile "French registry" hesaplamalarına göre gerçek hayatla daha uyumludur.

PAH olgularında akciğer+kalp nakli ile iki akciğer nakli arasında survi açısından farklılık izlenmemekte olduğundan akciğer nakli önerilmektedir.

PAH olgularında "extracorporeal life support" (ECLS) akciğer nakline kadar dönemde köprü tedavi olarak kullanılabilir. ECLS sistemleri; VA-ECMO: peripheral veno-arteryal extracorporeal membrane oksijenizasyon sistemi ve PA-LA: pulmoer arter ve sol atrium arasında yerleştirilen pompasız membrane oksijenatör sistemlerinden oluşmaktadır. ECLS sistemlerinin köprü olarak kullanılabilirdiği, operasyonun başarısı ile ilişkisi olduğu ancak survinin iyi olmadığı gösterilmiştir. Intraoperative dönemde ve post-op döneme uzamış ECMO kullanımının survi üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Seçilmiş durumlar dışında konvansiyonel kardiyo-pulmoner bypass yerini ECMO'ya bırakmıştır.



Şekil 2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularında tedavi algoritması ve akciğer transplantasyonunun yeri

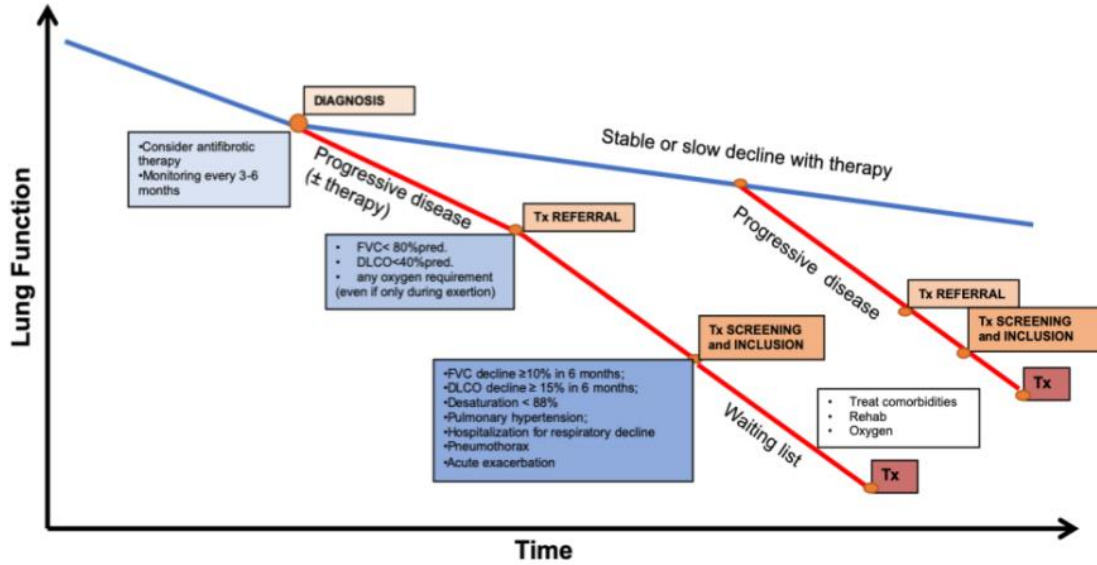
New antifibrotic drugs: will interstitial diseases patients still need lung transplantation?

Sara Tomassetti

Yeni antifibrotik ilaçların FVC üzerine olumlu etkilerinin mortalite, akut alevlenme ve hastaneye yatış üzerinde de olumlu etkileri olduğu Tomassetti ve arkadaşlarının yeni çalışmalarında gösterilmiştir. İPF dışı interstisyel akciğer hastalıklarında yeni antifibrotik ajanların FVC düşüşü üzerine etkisi olduğu bilinmekle beraber mortalite, alevlenme ve hastaneye yatış üzerine etkileri henüz aydınlatılamamıştır.

İleri hastalık tablosu olan İPF olguları mevcut ilaç çalışmalarında yer almadığından tedavi başarı ile ilişkili bilgiler pirfenidon'un etkin olduğu önermekle beraber kısıtlıdır. Bu olgularda akciğer nakli halen ön plandadır. Ancak çoklu komorbidilerin varlığı, ileri yaş, organ uygunluğu İPF olgularında nakil için kısıtlayıcı faktörlerdir. Akciğer nakli için uygun zamanın seçilmesi (Şekil 3) klinik zorluklar taşımamasından ötürü yeni prognostic belirteçler üzerinde çalışılmaktadır. İPF olgularının tamamı nakil için değerlendirmeye alınabilir veya hızlı progresyon riski taşıyan (6 ayda FVC'de %10 veya DL_{CO}'da %15 düşüş izlenen, düşük difüzyon kapasitesine sahip <%40, 6 dakika yürüme testinde desatüre olan, pulmoner

hipertansiyon gelişen veya akut komplikasyonlar ile hastaneye yatırışı olan) olgular nakil için değerlendirilmeye alınabilir.



Şekil 3. İPF olgularında akciğer transplantasyonunun yeri

Sistemik skleroza bağlı fibrotik akciğer hastalıklarında ise hastalık prognozu ile tedavi yanıtı oldukça farklı seyredebileğinden hastaların nakil açısından seçimi daha büyük zorluk taşımaktadır. Akciğer dışı tutulumların değerlendirilmesi önemlidir. Nakil sonrası seyir İPF olguları gibidir.

Antifibrotik ajanlar nakil öncesinde hastalık progresyonunu yavaşlatmada yardımcıdır. Antifibrotik kullanımının cerrahi komplikasyonlar ve nakil sonrası mortalite üzerine etkisi yoktur.

Referanslar

1. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, 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. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. Eur Respir Rev. 2020 Mar 20;29(155):190112. doi: 10.1183/16000617.0112-2019. PMID: 32198216.
3. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir

- J. 2019 Jan 24;53(1):1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018. PMID: 30545971; PMCID: PMC6351343.
4. Balestro E, Cocconcelli E, Tinè M, Biondini D, Faccioli E, Saetta M, Rea F. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Transplantation: When it is Feasible. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Oct 19;55(10):702. doi: 10.3390/medicina55100702. PMID: 31635104; PMCID: PMC6843894.

Oturum Adı: Airway Diseases

Oturum Numarası: 379

Özetleyen: Uzm. Dr. Tuğba ÖNYILMAZ

Kurum: Özel Konak Hastanesi

E-mail: asli_tugba@hotmail.com

Özet:

Bu oturumda astımda kısa etkili beta-2 agonist (SABA) monoterapisinin ve oral kortikosteroid (OCS) kullanımının değerlendirilmesi; KOAH'ta inhale kortikosteroidlerin (ICS) kullanımına ilişkin endişeleri açıklamak; ve KOAH'lı hastalar için optimal inhalasyon cihazını belirlenmesi amaçlanmıştır.

Is there a problem with oral corticosteroid use in asthma?

Astımda oral kortikosteroid kullanımında sorun var mı?

Guy Brusselle

Guy Brusselle, oral kortikosteroidlerin genellikle astım tedavisi için kullanıldığını ve ağır astımı olan hastalarda daha sık kullanıldığını belirtti. Oral kortikosteroidin hiç kullanılmaması ile uzun süreli ve tekrarlanan kısa süreli oral kortikosteroid kullanımı karşılaştırıldığında, akut ve kronik yan etkilerinin, maliyeti ve sağlık bakımı kaynak kullanımının arttığı ilişkisi belirtildi (1).

Astımda uzun süreli kortikosteroid kullanımına bakıldığında; herhangi bir derecede astım şiddeti olan hastalarda oranı %1,2-12 arası olduğunu, şiddetli astımı olan hastalarda %20-60 arası olduğunu belirtti. Belçika'da ağır astım kaydının %21 olduğu, ortalama prednizolon dozunun 8mg olduğunu belirtti. Avustralya'da mepolizumab kaydının %47 olduğunu belirtti. Ortalama prednizolon dozunun 10mg olduğunu belirtti (2,3).

Astımda kısa süreli oral kortikosteroid kullanımına bakıldığında; herhangi bir derecede astım şiddeti olan hastalarda; hastaların %25'inin bir önceki yıl en az 1 kez kısa süreli oral kortikosteroid kullanımı olduğunu belirtti. Ağır veya tedavisi zor astımı olan hastalarda; hastaların %24'ü bir önceki yıl >3 alınan kısa süreli oral kortikosteroid kullanımı olmuş (4). Oral kortikosteroid kullanımına bağlı; katarakt, glokom, kalp yetmezliği, osteoporoz, depresyon, uyku apne hastalığı, pnömoni, tip 2 DM, böbrek yetmezliği gibi

komplasyonların geliştiğini belirtti (5). Kontrolsüz Ağır Astımda oral kortikosteroid kullanımının kısır dngsnde; tekrarlayan oral kortikosteroid kullanımının Obezite, DM, OSAS, Hipertansiyon gibi komorbiditelere neden olmaktadır. Obezite, DM ve Hipertansiyon COVID-19 hastalığının ağır geçirilmesine neden olan risk faktrleri olduğuna dikkat çekti (6). Bu yzden Astım alevlenmelerininlemek, astım ilaçlarının yan etkilerinden kaınmanınn önemini vurguladı. Ağır astımlı hastalarda kronik oral kortikosteroid kullanımı yerine GINA kılavuzunda son basamaktannerilen fenotipik değerlendirmeye gre mepolizumab, benralizumab, dupilumab gibi tedavilerin akılda tutulması gerektiğini belirtti. Kontrolsüz astımın değerlendirilmesinde inhaler tekniğe uyumsuzluk, allerjene maruziyet, sigara kullanımı, yanlış tanı, eşlik eden komorbiditelerin akılda tutulması gerekliliğini belirtti. SYGMA 1 çalışmasında, gerektiğinde Budesonid/ Formoterol kullanımının, dzenli Budesonid kullanımıyla karşılaştırıldığında şiddetli alevlenmelerinlemede eşit olduğu gsterilmiştir (6).

Çıkarımlar:

- Kısa ve uzun sreli oral kortikosteroid tedavisinle özellikle ağır astımlı hastalarda yaygın olarak kullanılmakta olduğunu belirtti. Buna zm olarak; GINA kılavuzundaki zor astım ve ağır astım tedavisine bakılması gerektiğini belirtti.
- Ağır Eozinofilik Astımda biyolojik Tip 2 hedefli tedavilerin eklenmesi gerektiğini belirtti.
- IKS/Formoterol kombinasyonunun hafif astımda ihtiyaç halinde kullanılması gerektiğini belirtti.

Referanslar

1. E. Bleecker et al. AJRCCM 2020.
2. S. Graff et al. Resp. Research 2020.
3. E. Harvey et al. ERJ 2020.
4. E. Bleecker et al. AJRCCM 2020.
5. D. Price et al. Eur Respir. Rev. 2020.
6. P. O'Byrne et al. NEJM 2018.

Is there a problem with short-acting beta-2 agonist monotherapy in asthma?

Astımda kısa etkili beta-2 agonist monoterapisinde bir sorun var mı?

David Price

David Price, konuşmasına tedavinin temelini anlatmadan önce tarihten örnek verdi. 1950 yılında ilk basımı olan Davidson LPS'nin Tıp ilkeleri ve Uygulamaları adlı kitabında, oral efedrin, inhale adrenalin, 6 saatte bir uygulanan kortizol tedavisinin sadece geçici bir etki olduğu, yan etkileri ve maliyeti nedeniyle uzun süreli kullanılamayacağını belirtmiştir. Ancak bu bilgilerin 90'lı yıllarda değiştiği belirtilmiştir.

1992 yılında yapılan çalışmada Beta agonist kullanımının astımlı hastalarda ölüm riskini arttırdığını gösterdiğini belirtmiştir (1). Başka bir çalışmada düzenli ya da ihtiyaç halinde kullanılan SABA'nın Astım tedavisinde farkının olmadığını belirtti (2). Düşük doz inhale kortikosteroid kullanımının Astımda ölüm oranını düşürdüğü belirtilmiştir (3). Ayrıca kendisinin yapmış olduğu bir çalışmada Astım tedavisinde inhale steroid kullanımının daha düşük maliyetli olabileceği önermesini desteklediğini belirtti. Yüksek SABA kullanımının Astım alevlenmesinde önemli bir risk faktörü olduğunu vurguladı. SABINA adlı çalışmada, SABA kullanımının artmasının Astımda ölüm ve alevlenmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Astımdaki paradokslar, potansiyel olarak SABA'ya aşırı güvenmeye ve İKS yönetiminin yetersiz kullanımına katkıda bulunduğunu belirtti. Örnek olarak da aşağıdakileri belirtti.

- Hafif Astım için, astımın epizodik kötüleşen kronik inflamasyon hastalığı olmasına rağmen tek başına SABA önerilmesi
- İKS tedavisi altta yatan inflamasyonu tedavi eder ancak hastalar SABA'yı kendilerine fayda sağlayan ilaçlar olarak algıladılar
- Kılavuzlar dahilinde SABA ve LABA kullanımına ilişkin güvenlik mesajlarının çelişkili olduğunu belirtti (5).

NICE (2020) ve BTR (2019) kılavuzlarında da tek başına SABA tedavisinin bazı basamaklarda kullanıldığını belirtti. Yapılan bir çalışmada Hafif Astımı olan hastalarda, tek bir inhalede inhale beklometazon ve albuterolün semptom odaklı kullanımının sadece inhale beklometazonun düzenli kullanımı kadar etkili olduğu ve daha düşük doz inhale steroid yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiş (6).

SYGMA 182 çalışmasında gerektiğinde Budesonid/Formoterol kullanımının, düzenli Budesonid kullanımıyla karşılaştırıldığında şiddetli alevlenmeleri önlemede eşit olduğu gösterilmiş (7,8). SABA kullanımının Avrupa ülkelerinde de sık olduğu belirtildi.

Çıkarımlar:

- Beta-agonistlerin zararlı olmadığını ancak antiinflamatuvar tedavinin yetersiz kullanımına yol açabileceğini belirtti
- Hafif ve kesin Astım hastaları için küçük ama gerçek bir alevlenme ve ölüm riski yarattığını belirtti.
- Kaçınma stratejileri arasında OTC SABA olmaması, tekrar kullanımının sınırlandırılması, uyumsuzlukla mücadele edilmesi ve ilaçların gerektiği gibi IKS/SABA veya IKS/LABA veya düzenli LTRA olarak değiştirilmesinin yer aldığını belirtti.
- Astım için objektif bir kanıt olmayan ve aşırı tedavi alan hastalara dikkat etmek gerektiğini belirtti.

Referanslar

1. Spitzer WO et al. The use of beta agonists and the risk of death and near death from Asthma. New Engl J. Med.1992 ; 326: 501-506
2. Jeffrey M. Drazen et al. New Engl. J. Med. 1996; 335: 841-847
3. Samy Suissa, Low dose inhale corticosteroid and the prevention of death from Asthma. New Engl J. Med. 2000; 343: 332-336
4. Nwaru BI et al. Eur Respir J 2020; 55(4): 1901872
5. O'Byrne PM, et al. EUR.Respir J 2017 : 50 pir: 1701103
6. Papi A; N.Engl J Med. 2007 May 17; 356(20): 2040-52
7. O' Byrne PM et al.N Engl J Med. 2018; 378: 1865-1876
8. Batamam ED et al. N Engl J Med. 2018; 378: 1877-1887

Is there a problem with inhaled corticosteroid use in COPD?

KOAH'ta inhale kortikosteroid kullanımıyla ilgili bir sorun var mı?

James D Chalmers

James D Chalmers konuşmasına; retrospektif kesitsel bir çalışmayı anlatarak başladı. Çalışmada GOLD A ya da B grubunda olan KOAH'lı hastalar Haziran 2005-Haziran 2015 tarihleri arasında takip edilmiş.40 yaş ve üzeri hastaların son 1 yıllık verileri alınmış. Halihazırda düzenli inhaler tedavi gören hastalar hariç tutulmuş. Toplam 29.815 hastanın katıldığı bu çalışmada IKS içeren ilk reçetelerin 2015 yılına doğru düştüğü gözlemlenmiştir.

2005'te %77 iken 2015'de bu oranın %47'lere düştüğü görülmüştür (1). KOAH'lı hastalarda IKS içeren tedavilerin uygunsuz bir şekilde reçete edildiğine ve aşırı kullanıldığına dair kanıt olduğunu belirtti (1).

Haftalığın ciddiyetinden bağımsız olarak üçlü tedaviye (LAMA/LABA/ IKS) yükselmenin yaygın olduğunu belirtti (2). IKS içeren tedavi seçeneklerinin uzun dönemde kullanımının pnömoni riskini arttırdığını belirtti. IMPACT çalışmasına göre IKS içeren tedavi gruplarında LAMA/LABA grubuna göre daha yüksek pnömoni insidansı görüldüğünü belirtti. İn hale kortikosteroidin katelisinini baskılamasıyla kronik obstruktif akciğer hastalığında disbiyoz ve bakteriyel enfeksiyonu tetiklediği gösterilmiştir (3). Kan eozinofili sayısı yüksek olan hastaların IKS içeren tedaviden fayda göreceğini belirtti.

Çıkarımlar:

- Alevlenme öyküsü olmayan hastalarda, bronkodilatör tedavi almamış hastalarda ve düşük kan eozinofil sayısı olan hastalarda IKS kullanımının fazla olduğunu belirtti.
- IKS sorusuna çok fazla odaklandıklarını ve KOAH yönetiminin diğer daha önemli yönlerini ihmal ettiklerini düşündüğünü belirtti.

Referanslar

1. Chalmers et al, NPJ Prim Care Respir Med. 2017 Jun 29;27 (1): 43.
2. Brusselle G, et al. The inevitable drift TL triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. Int J Chron Obstruct Pulmonary Dis 2015; 10: 2207-2217
3. Singanayagam A et al. Inhaled corticosteroid suppression of cathelicidin drives dysbiosis and bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Scr Transl Med 2019; 11: eaav 3879.

Oturum Adı: Symposium: Fear and anxiety, psychological wellbeing and prevention of psychological distress in chronic lung diseases

Oturum Numarası: 394

Özetleyen: Dr. Canan GÜNDÜZ GÜRKAN

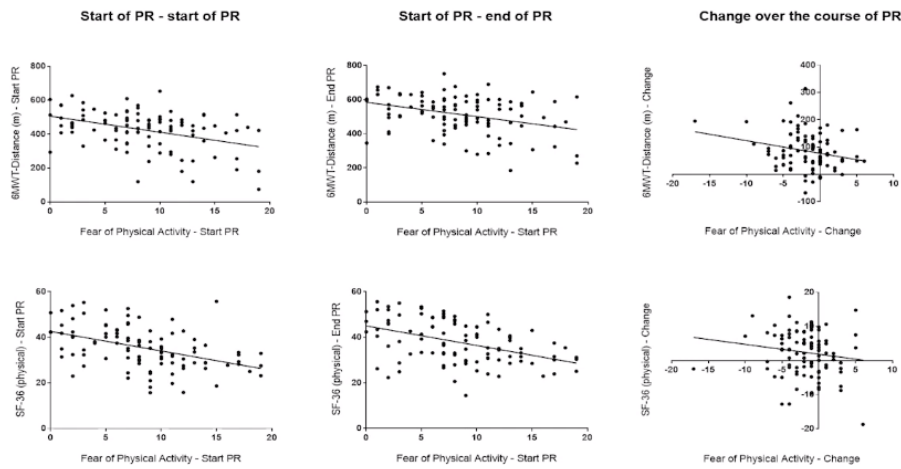
Kurum: Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-mail: canangunduz@yahoo.com

Özet:

Oturum, 59 yaşında olan ve 6 yıldır İPF tanısı olan bir hastanın tanı anından itibaren duygu durumunu ifade ettiği videoyla başlamıştır. Kendisini tanı anında çaresiz hisseden hasta, izleyen dönemde de kendini yorgun ve depresif hissetmeye devam etmesi nedeniyle profesyonel yardım almış, fiziksel aktiviteden ve destek gruplarından yarar görmüştür.

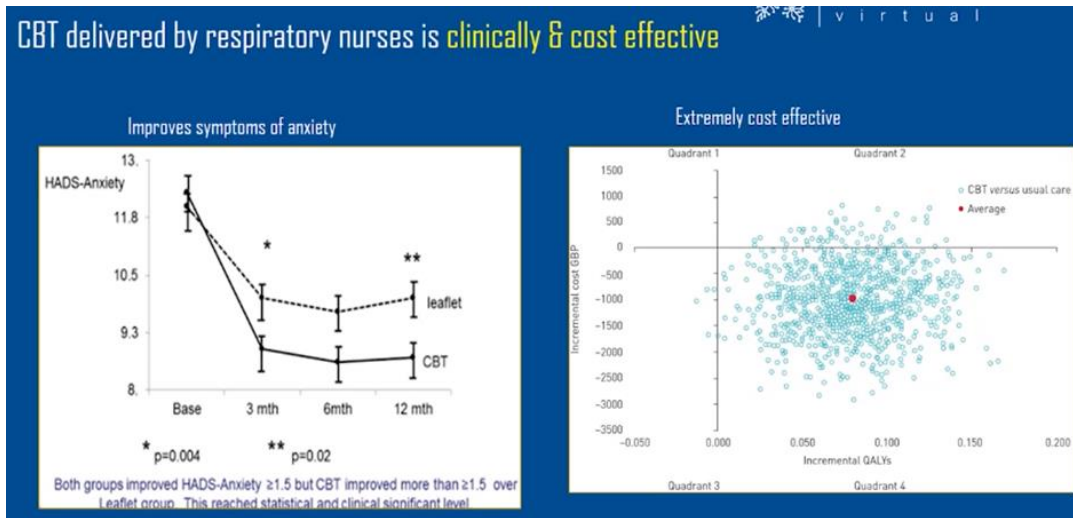
Sağlık psikolojisi alanında çalışmakta olan Thomas Reijnders, KOAH'ta hastalık ilişkili korkuları konu alan bir sunum gerçekleştirmiştir. KOAH'ta fizyolojik komorbiditeler yanı sıra, %10-55 sıklığında psikolojik komorbiditeler de yer almaktadır (1). Spesifik hastalıklardaki korku, dispneye ve fiziksel aktiviteye yönelik olarak da görülebilmektedir. Pulmoner rehabilitasyon programındaki hastaların, genel anksiyete düzeylerinden bağımsız olarak, korku düzeyleri program sürecinde azalma gösterirken, 6 DYM de düzelmeye göstermiştir (2) (Şekil 1). KOAH olgularındaki hastalık ilişkili ve fiziksel aktiviteye yönelik korkunun, hastalığa bağlı semptomların, dispnenin fazla olmasıyla ve yaşam kalitesi bozukluğuyla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (3, 4).



Şekil 1. Pulmoner rehabilitasyon programındaki hastaların, genel anksiyete düzeylerinden bağımsız olarak, korku düzeyleri program sürecinde azalma gösterirken, 6 DYM de düzelmeye göstermiştir.

EEG’de solunum ilişkili uyarılmış potansiyellerdeki azalma, solunum hastalıklarının tedavi yanıtlarıyla olumsuz olarak ilişkili bulunmuştur (5). Özellikle KOAH olgularında izlenen dispne ilişkili korku, azalmış fiziksel aktivite düzeyleri ile saptanmıştır.

Solunumsal hemşire olan Karen Heslop-Marshall, sunumunda, KOAH’ta hemşire önderliğindeki bilişsel davranış tedavi (BDT) yöntemlerinden bahsetmiştir. KOAH’ta anksiyete ve depresyon sık izlenmesine rağmen ihmal edilebilmekte ve tedavisiz kalabilmektedir. Bilişsel davranış tedavi yöntemleri ile hastaların hastalık hakkındaki düşünceleri ve duyguları doğru şekilde anlaşılabilir şekilde tedavi uyumları artırılmaktadır. Heslop-Marshall ve ark.’nın yürüttüğü randomize kontrollü bir çalışmada, KOAH olgularındaki anksiyetenin BDT ile değerlendirilmesi hedeflenmiştir (6). Bilgilendirici kitapçıklara kıyasla, solunumsal hemşire tarafından uygulanan BDT’nin, anksiyetede azalma ve düşük tedavi masrafı açısından belirgin olumlu sonuçları olmuştur (Şekil 2). Solunum hemşiresinin hastayı mental, fiziksel ve fizyolojik boyutlarıyla değerlendirmesinin bu sonuçlarda büyük rol oynadığı düşünülmektedir.

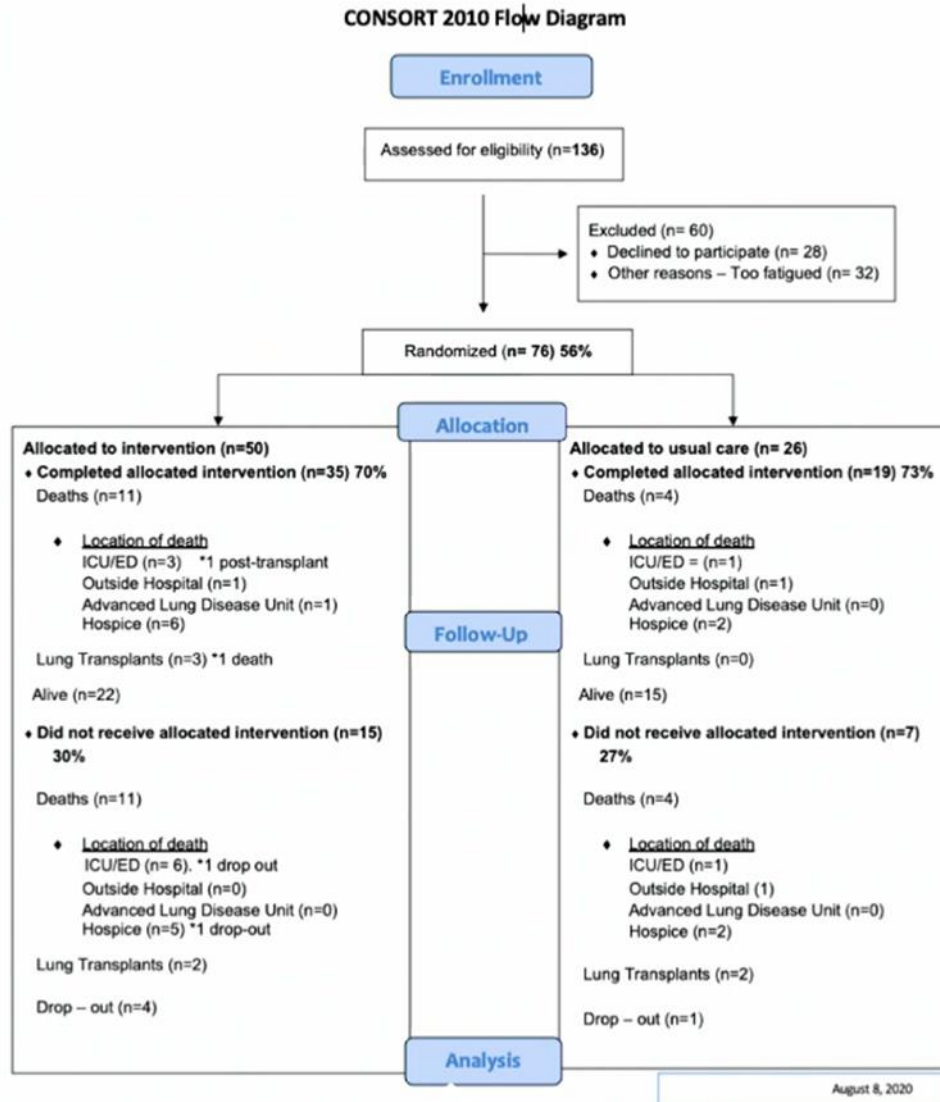


Şekil 2. BDT hastaların anksiyetelerinde azalma ve maliyet etkinlik sağlamıştır.

Solunum hastalıkları alanında çalışan klinik psikolog Debra Sandford, hastalarla iletişimde empatinin önemine dair bir sunum gerçekleştirmiştir. Her bireyin düşünceleri, duyguları ve beklentileri farklı olacağı için, empatiyi barındıran her yaklaşım birbirinden farklı ve kişiye özgü olmaktadır. Empatide kişi, kendisini başka birisinin yerine koyup, o kişinin duygularını ve düşüncelerini kavrayarak kendi davranışlarını şekillendirmektedir. Empatide arttırmanın yolları arasında, bir başka kişiyi merak etmek, kendini o kişinin yerine koymak, yerleşmiş ve

ön yargı içeren birtakım düşünceleri aşmak, aktif dinleme uygulayarak kendi kırılganlıklarını da paylaşmak, başkalarına ilham olmak ve karşıt görüşe sahip olduğun insanlarla da empati kurabilmek yer almaktadır. Klinisyenin yaklaşımında artmış empati, hastanın tedavi sonuçlarını daha iyi kılmaktadır. Hastalara mükemmeliyet yüklememek, kötü hissetme durumunun da olabileceğini konuşabilmek önemlidir. Hastaların hepsinin sahip oldukları stresi belirgin bir şekilde ya da hemen yansıtmayabilme ihtimaline rağmen çoğunun bu duyguyu deneyimlediği ve stresin tedavi sürecini ve yanıtını da etkilediği unutulmamalıdır. Diğer yandan, empati kurmanın negatif bir etkisi olarak sağlık çalışanlarının tükenme haliyle karşılaşabilecekleri ve bunu aşabilmek için de duyguların paylaşımının ve kendine vakit ayırmanın önemli olabileceği bilinmelidir (7).

Kathleen Oare Lindell, sunumunda İPF hastalarının tedavisinde erken dönemde palyatif tedavinin önemini konu alan çalışmalarını aktarmıştır. Hastalık progresyonu değişken seyreden İPFde ortalama sürvi 3,8 yıldır. İPF hastaları kısa sürviye, pek çok semptom, bozulmuş yaşam kalitesine, kısıtlı tedavi imkanlarına, oksijen bağımlılığına ve palyatif tedavi ihtiyacına sahiptir (8,9). İPFde palyatif tedaviye, hastalığa yönelik spesifik tedaviler yanı sıra, hastalık tanısından itibaren yer verilmesi önemlidir. Lindell ve ark.nın yürüttüğü randomize kontrollü SUPPORT çalışmasında 2 yılı aşkın süre boyunca 76 İPF hastası ve bakım veren kişiler takip edilmiş; palyatif bakım sürecinin fizibilitesinin, hastalar tarafından kabul edilme durumunun ve hastalık üzerindeki etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Dahil edilebilecek potansiyel İPF hastalarının %56sının katılımı sağlanmış, katılan hastaların %28'i ölüm, transplantasyon ve izlemde kayıp gibi nedenlerden ötürü takipten çıkartılmıştır (Şekil 3). Hastalık ve tedavi yöntemleri konularındaki bilgilendirme sürecinin kabul edilme durumu yüksek olmuştur. Çalışmanın semptomlar, yaşam kalitesi, stres ve gelecekteki bakım planlamasındaki etkisine dair sonuçlarının analizleri ise henüz sonuçlanmamıştır.



Şekil 3. Çalışma akış şeması

Çıkarımlar:

- Hastalık ilişkili korkular, kötü pulmoner rehabilitasyon sonuçları ve azalmış fiziksel aktivite düzeyleri ile ilişkili olmakla beraber; korkulardaki değişimle ilişkili olumsuz sonuçlar da değişmektedir.
- Pulmoner rehabilitasyona alınan KOAH olgularında tedaviyi daha etkin kılabilmek için, hastalık ilişkili korku durumunun da göz önünde bulundurulması önemlidir.
- Solunumsal hemşireler ve bilişsel davranış tedavileri, KOAH hastalarının bütüncül tedavisinde önemli role sahip olduğu gibi kaynakların gereksiz tüketimini de önlemektedir. Sağlık kuruluşlarının bu hizmeti sağlayacak ekiplerin eğitimini sağlaması ve hastalar için yol gösterici dijital birtakım programlar önemli olacaktır.

- Hastalarla iletişimde empatinin tedavi süreci ve yanıtı üzerinde olumlu etkileri olmaktadır. Bununla birlikte tükenme etkisine yönelik sağlık çalışanları kendi ruh sağlıklarını da korumaya yönelik birtakım alışkanlıklar edinmeli ve davranışlar sergilemelidirler.
- İPF hastalarında erken dönemden itibaren palyatif tedaviye yer verilmesi değerlendirilmelidir.

Referanslar

1. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care*. 2013 May;58(5):858-66. doi: 10.4187/respcare.01862. PMID: 22906542.
2. Reijnders T, Schuler M, Wittmann M, Jelusic D, Troosters T, Janssens W et al. The impact of disease-specific fears on outcome measures of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Respir Med*. 2019 Jan;146:87-95. doi: 10.1016/j.rmed.2018.12.004. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30665524.
3. Vardar-Yagli N, Calik-Kutukcu E, Saglam M, Inal-Ince D, Arikan H, Coplu L. The relationship between fear of movement, pain and fatigue severity, dyspnea level and comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Disabil Rehabil*. 2019 Sep;41(18):2159-2163. doi: 10.1080/09638288.2018.1459886. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29631469.
4. Janssens T, Van de Moortel Z, Geidl W, Carl J, Pfeifer K, Lehbert N, et al. Impact of Disease-Specific Fears on Pulmonary Rehabilitation Trajectories in Patients with COPD. *J Clin Med*. 2019 Sep 13;8(9):1460. doi: 10.3390/jcm8091460. PMID: 31540306; PMCID: PMC6780973.
5. von Leupoldt A, Vovk A, Bradley MM, Lang PJ, Davenport PW. Habituation in neural processing and subjective perception of respiratory sensations. *Psychophysiology*. 2011 Jun;48(6):808-12. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01141.x. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21039587; PMCID: PMC3627367.
6. Heslop-Marshall K, Baker C, Carrick-Sen D, Newton J, Echevarria C, Stenton C, et al. Randomised controlled trial of cognitive behavioural therapy in COPD. *ERJ Open Res*. 2018;4(4):00094-2018. Published 2018 Nov 23. doi:10.1183/23120541.00094-2018.
7. Uziel, N., Meyerson, J., Giryes, R. and Eli, I. (2019), Empathy in dental care – the role of vicarious trauma. *Int Dent J*, 69: 348-353. doi:10.1111/idj.12487.
8. Carvajalino S, Reigada C, Johnson MJ, Dzingina M, Bajwah S. Symptom prevalence of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2018 May 22;18(1):78. doi: 10.1186/s12890-018-0651-3. PMID: 29788938; PMCID: PMC5964639.
9. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med*. 2017 Dec;5(12):968-980. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30383-1. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29033267.

Oturum Adı: Precision endotyping of asthma: time for action

Oturum Numarası: 397

Özetleyen: Uzm. Dr. Fatma Esra GÜNAYDIN

Kurum: Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

E-mail: fatmaesragunaydin@gmail.com

Özet:

Upper airways in asthmatic patients

Apostolos Bossios konuşmasında astımda üst havayollarının önemiyle ilgili güncel bilgileri paylaştı. Astımlı hastaların 30-80 %' inde alerjik rinit, alerjik rinitli hastaların 19-38 %' inde astım görülmüştür. Nazal polipin eşlik ettiği kronik sinüzitli olgularda 30-70 % astım izlenmiş, hafif astımlı olguların 10-30 % sinde nazal polipin eşlik ettiği kronik sinüzit saptanmıştır. Ağır astımlı hastaların 70-90 % sinde nazal polipin eşlik ettiği kronik sinüzit izlenmiştir (1,2). Üst ve alt havayollarının hastalıklarının sıklıkla birlikte görülmesi nedeniyle üst ve alt havayollarını birleşik/tek hava yolu hastalığı olarak değerlendirilmiştir (3). Nazal alerjen provakasyonu yapılan hastalarda bronşiyal inflamasyonun indüklendiği gösterilmiştir (4). Astımda Tip 2 hücre düşük ve yüksek iki mekanizma mevcuttur, alerjen, virüs veya hava kirleticisi ile inflamasyon başlamaktadır. Alerjik rinitte ve kronik sinüzitte de alerjenler ile tetiklenen T2 hücrelerin, alerminlerin, IL-5, eozinofiller bazofillerin rol alması astımla benzer yönüdür (5).

Üst havayolu hastalıkları astımda önemli komorbiditelerdendir özellikle tedavisi zor astımlı olgu değerlendirilirken kötü astım kontrolü nedenlerinden biri olabilmektedir. ARIA 2016 rehberinde nazal polipli olgularda biyolojik ajanların kullanılması gündemdedir ve çalışmalar devam etmektedir (6).

Çıkarımlar:

- Üst havayolu hastalıkları alerjik rinit ve kronik sinüzit astımda önemli komorbiditelerdir.
- Üst havayolu hastalıkları her astımlı hastada tedavi edilmelidir.
- Alerjik rinit tedavisinde biyolojik ajanlar potansiyel yeni tedavilerdir.

Allergy testing and immunotherapy guidelines

Iona Agache konuşmasında alerji testleri ve immünoterapi rehberleriyle ilgili güncel bilgileri paylaştı. Alerjik astım fenotipi belirlenirken alerjen maruziyetiyle indüklenen astım semptomları, reversibilitenin kanıtlanması ve alerjen duyarlılığının kanıtlanması gerekmektedir. Alerjik astımda kontrol edici tedaviye alerjen immünoterapi eklemek düşünülmelidir (7).

Ev tozu akarı astımla en sık ilişkilendirilen alerjendir. Astımlı hastaların 2-40 % in akar alerjenine pozitif cilt testi vardır ve akar duyarlılığı astım ağırlığı ve artmış atak riskiyle ilişkilidir (8). Alerjen immünoterapi ile ataklarda azalma, astım kontrolünün sağlanması, semptom skorlarında düşme, ilaç kullanımında azalma ve yaşam kalitesinde artış gösterilmiştir. Ev akarı sublingual immünoterapi tabletleri kontrollü ve kısmen kontrollü akarlar tetiklenen astımda atakları azaltma ve astım kontrolünü iyileştirmek için düzenli tedaviye ek olarak önerilmektedir (Orta düzeyde kanıt). Akar damlalar sadece kontrollü astımda önerilmektedir (Düşük kanıt düzeyi). Ev akarı subkütan immünoterapi kontrollü astımda düzenli tedaviye ek olarak semptomları ve ilaç kullanımını azaltmak yaşam kalitesini artırmak için önerilmektedir (Düşük kanıt düzeyi). Gıda alerjileri ve atopik dermatit alerjen immünoterapi için kontraendikasyon değildir. FEV₁ <70 % (beklenenin) ve son 1 yıl içerisinde astım atağı geçirmiş olmak dışlama kriteridir (7).

Çıkarımlar:

- Alerjen immünoterapi ile astımda semptomların azalması, yaşam kalitesinin artması, atakların azalması, akciğer fonksiyonlarını iyileşmesi, steroid ve kurtarıcı ilaç kullanım ihtiyacının azaltılması amaçlanır.
- AİT mekanizmasının tam anlaşılması ile etkinlik ve güvenliğinde iyileşme, yeni aşı tasarlanması sağlanabilecektir.

High-dimensional multivariable analysis of asthma and its co-morbidities

Bianca Schaub konuşmasında astım ve komorbiditelerinin çok boyutlu ve çok değişkenli analiziyle ilgili çalışmalarının önemli sonuçlarını paylaştı. Öncelikle astım endotipini belirlerken çocukluk çağı astım fenotipleri ve genetiği, immünoloji ve çevrenin arasındaki ilişkilerin önemine dikkat çekti. Astımda genetik, aile öyküsü gibi endojen faktörler, ekzojen faktörler prenatal, perinatal ve postnatal olarak sınıflanabilmektedir (9). Çalışmalarında sağlıklı çocuklarla alerjik/non alerjik astımlıları ayırt etmeyi amaçlamışlar. Anketler, tanı yöntemleri, genotipleme, mikroarray, RT-qPCR, akım sitometri ve sitokin verileri LASSO, Elastic net, random forest ve boosting istatistik metotları ile analiz edilmiştir. Gen

ekspresyonu en önemli bileşen olarak değerlendirilmiş ve 3 prediktif gen saptanmıştır; PKN2 (protein kinaz C- ilişkili kinaz 2), PTK2, ALPP (plasental alkalın fosfataz) (10).

Yakın zamanda başlattıkları CHAMP (Childhood Allergy and tolerance bioMarkers and Predictors) projelerinde çeşitli alerjik hastalıkların (gıda alerjisi, atopik dermatit, alerjik rinit) doğumdan adölesan döneme kadar olan belirleyicileri incelemeyi, astımın erken başlangıcı, progresyonu ve remisyonu öngören klinik olarak önemli biyomarkırları tanımlamak amaçladıklarını ve çalışmalarının devam ettiğini belirtmişlerdir.

Çıkarımlar:

- Çok boyutlu bilgi bir gerçekliktir ve çok değişkenli analiz mümkündür.
- Bir sonraki adım olarak yapay zekâ gelmektedir ancak astımda hassas endotipleme için hala çözülmesi gereken bir zorluktur.

Linking clinical algorithms to precision medicine

Matteo Bonini konuşmasında hassas tıp ve klinik algoritmalarla ilgili bilgileri paylaştı. Klinik algoritmalar tıbbi kararları vermede ve öğretmede rehberlik eden yazılı bir formattır ve klinik pratiği oldukça etkili, anlaşılır kılmaktadır (11). Algoritmalar sıklıkla astımda fenotipleri tanımlamada kullanılır. Yıllar içinde astım fenotipleri yerine altta yatan patofizyolojik mekanizmalar da dahil edilerek endotipler gündeme gelmiştir. Endotipleri ve fenotipleri içeren çeşitli algoritmalar bulunmaktadır. En güncel olarak Şubat 2020 de yayınlanan Nice rehberinde astım algoritmaları, GINA da tedavi algoritmaları mevcuttur.

Astımda hassas tıp yaklaşımıyla ilişkili son zamanlarda örnek olarak SARP çalışmasında astımın başlangıç yaşı, FEV₁ ve alerjik durumu değerlendirilerek fenotip ve endotip belirlenmesi verilebilir (12). Hasta değerlendirmede kişiselleştirilmiş ve hassas tıp için P-4 ve P-5 konseptleri önerilmiştir (13). Biyomarkırların gelişmesi ile kanserdeki gibi astımda da moleküler hedefli tedaviler mümkün olabilecektir (14). Teknolojideki gelişmelerin astım tedavisinde kullanımıyla ilgili iki çalışmasına dikkat çeken Bonini inhaler cihazlar ve uyumuyla ilgili yeni metodlarla ilgili çalışmasına ve elektronik sağlık (e-Health) astımda hastaların yaşam kalitesinde iyileşmeye katkıda bulunabilecek potansiyel yaklaşım olabileceğine dikkat çekti (15).

Çıkarımlar:

- Astımda hassas tıp yaklaşımı yakın gelecekte daha önemli hale gelecektir.
- Biyomarkırların gelişmesiyle hedefe yönelik moleküler tedaviler mümkün olabilecektir.

- Teknolojik gelişmelerin hastaların hem tedavi hem takip süreçlerinde kullanılması hastaların yaşam kalitesine önemli katkılarda bulunacaktır.

Referanslar

1. Bourdin A, Gras D, Vachier I, Chanez P. Upper airway x 1: allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells. *Thorax*. 2009;64(11):999-1004. doi: 10.1136/thx.2008.112862. PMID: 19864543.
2. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy*. 2018;73(5):993-1002. doi: 10.1111/all.13373. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29197105.
3. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. United airways disease: therapeutic aspects. *Thorax* 2000;55:S26-S27.
4. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):469-76. doi: 10.1067/mai.2001.113046. PMID: 11240947.
5. Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy*. 2020;75(3):546-560. doi: 10.1111/all.14027. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31444793.
6. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22(4):651-661. doi: 10.1111/resp.13026. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28328160.
7. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855-873. doi: 10.1111/all.13749. PMID: 31095767.
8. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T; Copenhagen Allergy Study. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study*. *Allergy*. 2002;57(11):1048-52. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23664.x. PMID: 12359002.
9. Krusche J, Basse S, Schaub B. Role of early life immune regulation in asthma development. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):29-42. doi: 10.1007/s00281-019-00774-z. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31873782; PMCID: PMC7079989.
10. Krautenbacher N, Flach N, Böck A, Laubhahn K, Laimighofer M, Theis FJ, et al. A strategy for high-dimensional multivariable analysis classifies childhood asthma phenotypes from genetic, immunological, and environmental factors. *Allergy*. 2019;74(7):1364-1373. doi: 10.1111/all.13745.
11. Margolis CZ. Uses of clinical algorithms. *JAMA*. 1983;4:249(5):627-32. PMID: 6336813.
12. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1-12. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.031. PMID: 31277742.
13. Canonica GW, Ferrando M, Baiardini I, Puggioni F, Racca F, Passalacqua G, et al. Asthma: personalized and precision medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(1):51-58. doi: 10.1097/ACI.0000000000000416. PMID: 29189350.
14. Lyman GH, Moses HL. Biomarker Tests for Molecularly Targeted Therapies--The Key to Unlocking Precision Medicine. *N Engl J Med*. 2016;7;375(1):4-6. doi: 10.1056/NEJMp1604033. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27353537.

15. Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(1):21-26.
doi: 10.1097/MCP.0000000000000336. PMID: 27763999.

Oturum Adı: Air Pollution and interstitial lung disease: a call to arms

Oturum Numarası: 402

Özetleyen: Uzm. Dr. Ali FIRINCIOĞLULARI

Kurum: Lefkoşa/K.K.T.C Dr Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: alifirincioglu@yahoo.com

Özet:

Genetic Predisposition and the enviroment

Maria Molina Molina

Maria Molina Molina' nın yaptığı sunumda amaç olarak, genetik predispozisyon ve çevre ele alındı. Hava kirliliğinin; alveolar epitel hücre hasarını indüklediği ve anormal doku tamirinde rol oynamaktadır. The Great Smoke (1952 Londra) olarak bilinen yaklaşık 12000 insanın ölümüne neden olan ve ortalama 5 gün süren hava kirliliği tarihte önemli bir yere sahiptir (1). Özellikle bu hava kirliliği, evlerdeki ısıtmada kullanılan ucuz kömürlerden kaynaklanmıştır. Sülfür dioksit, Karbondioksit ve sigara partikülleri bu hava kirliliğinin asıl etkenleri olmuştur. Hava kirliliği, kronik solunum yolu hastalıkları (İPF dahil) için iyi bilinen bir risk faktörüdür (2). Hava kirliliğinin İPF' deki, kısa ve uzun dönem etkilerini belirten araştırmalarda, PM 10 ve PM 2.5 'in telomer hasarını ve kısalmasını indüklediği, DNA hasarına neden olduğu ve anormal doku tamir mekanizmasına yol açtığı bilinmektedir (3). Genetik predispozisyon ve çevre kirliliği, Pulmoner Fibrozis gelişme riskini arttırmaktadır (2). Gebelik, çocukluk çağı ve ergenlik dönemindeki hava kirliliği maruziyeti, epigenetik modifikasyonlara neden olmaktadır. Bir başka Hipotez ise, Hava kirliliğine akut maruziyet; genetik değişikliklere neden olmakta, DNA'nın modifiye edildiği ve kalıtsal hasarlara yol açtığıdır. Yapılan bir çalışmada CALIOPE modelleme sistemi kullanılarak, 503 IPF hastası uzun yıllar takip edilmiştir ve yaşadığı coğrafyalar, hava kirliliği maruziyetlerine bakılmıştır (4). Bu hastaların çoğunluğu, yüksek popülasyondaki kentlerde ve hava kirliliğinin bol olduğu şehirlerde yaşamakta idi. IPF hastaları genel olarak PM 2.5 Konsantrasyonları yüksek olan bölgelerde yaşamaktaydılar (4). Sonuç olarak özellikle partikül ağırlığı (PM) 2.5'in yol açtığı hava kirlilikleri, epigenetik değişikliklere neden olmakta, gen ekspresyonunu tetiklemekte ve telomerlerde hasara yol açmaktadır. Hava kirliliğine kısa ve uzun dönem maruz kalmak, pulmoner fibrozis gelişiminde bir risk faktörü olabilir.

Çıkarımlar:

- Genetik predispozisyon ve çevre kirliliği, Pulmoner Fibrozis gelişme riskini arttırmaktadır.
- Partikül ağırlığı (PM) 2.5'in yol açtığı hava kirlilikleri, epigenetik değişikliklere neden olmakta, gen ekspresyonunu tetiklemekte ve telomerlerde hasara yol açmaktadır.
- Hava kirliliği, kronik solunum yolu hastalıkları (İPF dahil) için iyi bilinen bir risk faktörüdür

Air Pollution: Particle size matters

Hugh W. Davies

Hugh W. Davies bu konuşmasında, hava kirliliğine yol açan partiküllerin boyutlarından ve depozisyonundan bahsetmiştir. Partiküllerin depozisyonu açısından hava yolunun geometrisi önem arz etmektedir. Depozisyon oranları Trakea' dan alveollara kadar önemli derecede değişmektedir. Partikül depozisyonunun mekanizmasında, 3 önemli tanımdan bahsedilmektedir.

- 1- Impaksiyon: Partiküllerin, hava yolu bifurkasyonlarında veya hava akımında değişikliğine neden olan bölgelerde depozisyona uğramasıdır. (Büyük partiküller, Bronşiyal bölge)
- 2- Sedimentasyon: Partiküllerin yerçekimine bağlı olarak dağılmasıdır. Genellikle horizontal yönelime sahiptirler. (Hygrokopik partiküller, küçük hava yolları, alveolar bölge)
- 3- Diffüzyon: Küçük hava yolları ve alveollerde meydana gelmektedir. Genellikle 0.5 mikrondan küçük çapa sahip partiküller difüzyona uğramaktadır.

PM 2.5: partikül çapı 2.5 mikrondan küçük (Solunumsal partikül kitlesi), PM 10 ise partikül çapı 10 mikrondan küçük (Torasik Partikül kitlesi)'ni ifade etmektedir. Büyük partiküller solunum havasından veya üst solunum yollarından uzaklaştırılabilmektedir. Ancak burun farenks ve larinkste depozisyona uğramaktadırlar ve kansere yol açabilirler. Büyük partiküller üst solunum yollarında toksisiteye neden olabilirler (5). Genelde üst sınır olarak 30 mikrondan küçük partiküller hava yollarına ulaşmaktadır (5). 10 mikron çapından büyük partiküller depozisyona uğramakta ve silialar tarafından temizlenmektedirler (5). 2,5 mikron çapından küçük partiküller alveollere ulaşmakta ve intertisyel akciğer hastalıklarına neden olmaktadır (5). Partikül boyutları ile birlikte meslek hastalıklarında, çevredeki toz

seviyelerinin ölçümü kritik önem arz etmektedir. Sonuç olarak solunum yollarında partiküllerin depozisyonu açısından, partiküllerin boyutlarını bilmek önemlidir. Genel olarak 4 mikrondan küçük partiküller gaz alışverişine neden olan akciğer alanlarında depozisyona uğramaktadır. Partikül boyutlarının selektif örneklenmesi, görüntüleme teknolojileri ve regülasyonları ile mümkün olmaktadır.

Çıkarımlar:

- 2,5 mikron çapından küçük partiküller alveollere ulaşmakta ve intertisyel akciğer hastalıklarına neden olmaktadır.
- Solunum yollarında partiküllerin depozisyonu açısından, partiküllerin boyutlarını bilmek önemlidir.

Intrinsic and extrinsic environmental factors in IPF

Ganesh Raghu

Ganesh Raghu sunumunda İPF'ye neden olan intrinsik ve ekstrinsek çevresel faktörlerden bahsetmiştir. İPF' de alveolar epitelyal hücre hasarı ve apoptozis, Epitelyal- mezenşimal transformasyon görülmektedir. İntrensik faktörler olarak hücre hasarı sonucu, proinflamatuvar hücreler ve profibrotik sitokinler ortaya çıkmaktadır. Genetik predispozisyon; İPF' nin intrinsik faktörü olarak önemlidir (6) Buna örnek olarak telomerlerin kısalması ve telomer ilişkili akciğer fibrozisi verilebilir (7). Genetik/moleküler, Çevresel ve davranışsal faktörler İPF' de İntrensik ve Ekstrinsek olarak etiyolojide yer almaktadırlar. İPF Patogenezinde ekzogene ve endogene stimülasyonlar, mikroskobik akciğer hasarına yol açmaktadırlar. Mikroskopik akciğer hasarı sonucu; yara iyileşmesi, akciğer homeostasis' i oluşmaktadır ve genetik predispozisyona yatkınlık sağlamaktadır. Bir diğer İntrensik faktör, Hipotez olarak İPF hastalarında Gastro-özafageal Reflü sonucu oluşan mikro aspirasyonlarda, gastrik içeriğin aspire edilmesine bağlı tekrarlayan epitel hasarı, alveolar hasar ve pulmoner fibrozis oluşabilmektedir, İPF akut atağı meydana gelebilmektedir (8). İPF' de Ekstrinsek faktörlere örnek olarak, çevre ve hava kirlilikleri verilebilir. İPF' de birçok antite sonucu olarak irreversible pulmoner fibrozis gelişmektedir. İntrensik ve Ekstresek çevresel faktörler İPF etiyolojisi ve hastalık gelişiminde karmaşık bir role sahiptirler.

Çıkarımlar:

- İPF' de alveolar epitelyal hücre hasarı ve apoptozis, Epitelyal- mezenşimal transformasyon görülmektedir.

- İPF’ de birçok antite sonucu olarak irreversible pulmoner fibrozis gelişmektedir.
- İntrinsik ve Ekstresek çevresel faktörler İPF etiyojisi ve hastalık gelişiminde karmaşık bir role sahiptirler.

Interstitial lung disease and air pollution: In india and beyond

Sheetu Singh

Sheetu Singh sunumunda genel olarak, hava kirliliğinin intertisyel akciğer hastalığı oluşumundaki etkilerinden ve Hindistan’daki durumdan bahsetmiştir. 436 İPF hastasında yapılan bir çalışmada; yüksek Ozon ve NO₂ seviyelerinin, İPF akut ataklarını arttırdığından bahsedilmiştir (9). Yüksek PM 2,5’ in ve Ozon seviyelerinin, hiperinflasyona neden olduğu ve akciğer grafilerinde intertisyel işaretleri arttırdığı yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Buna yol açan olası mekanizmalar ;1- Oksidatif stres sonucu reaktif oksijen radikallerinin salınımı ve oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengesizlikler, 2- Pulmoner ve sistemik inflamasyonlar sayılabilir. Genel öneriler olarak özellikle İPF hastalarında, kötü havalarda yapılan yorucu aktivitelerden kaçınmak, yüz maskesi takmak, partiküllere karşı korunmak önem arz etmektedir. Sonuç olarak; 1- Partikül boyutları, Ozon ve NO₂, respiratuvar hastalıklara yol açan önemli çevre kirleticileridir. 2-Hipersensitivite pnömonisi, birkaç Hindistan kentinde çevre kirliliğinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. 3-İPF’de hava kirlilikleri düşük FVC, FVC değerlerinde hızla düşme ve İPF akut atağı ile doğrudan ilişkilidir.

Çıkarımlar:

- Yüksek Ozon ve NO₂ seviyeleri, İPF akut ataklarını arttırmaktadır.
- İPF’ de hava kirlilikleri düşük FVC, FVC değerlerinde hızla düşme ve İPF akut atağı ile doğrudan ilişkilidir.

Microbiome effects on immunity, health and diseases of the lungs

Katerina Antoniou

Katerina Antoniou sunumunda akciğer hastalıklarında, immünitede ve sağlıklı durumlarda Mikrobiyom’un etkilerinden bahsetmiştir. İnsan hücrelerinin 10 katı kadar mikrobiyom, İnsan vücudunda yer almaktadır. Bu ortalama olarak Vücut ağırlığımızın 1,8-2,5 kg’ına denk gelmektedir. DNA genlerimizin %99’ u mikrop hücrelerinde yer almaktadır. Mikrobiyom; vücut boşluklarımızı paylaşan, kommensal, simbiyotik ve patojenik organizmaların ortak olarak adlandırıldığı, ekolojik topluluk olarak tanımlanabilir. Disbiyozis patojenik bakteriler

ve konakçı hücre arasındaki denge dağılımını ifade etmektedir (10). Akciğerler kendine ait bir mikrobiyoma sahiptir. Astım hastalarında phylum protobactria adlı bakteri yüksek oranda akciğerlerde bulunmaktadır. Akciğer mikrobiyotasını etkileyen bir sürü faktör mevcuttur ve bunlar akut ve kronik hastalığa neden olmaktadır (11). Hava yollarının mimari değişiklikleri, İmmünolojik, Mikrobiyolojik ve patolojik değişiklikler bunlara örnektir (11). KOAH' ta alevlenme tipleri, farklı mikrobiyotalar ile ilişkilidir. Bunlar bakteriyel, viral, eozinofilik ve pauci-inflamatuvar ataklara neden olabilirler. Akciğer mikrobiyotası IPF hastalık progresyonunda rol oynamaktadır. Sonuç olarak mikrobiyom değişiklikleri, immünitede disregülasyona yol açmakta ve hastalıkları tetiklemektedir.

Çıkarımlar:

- Akciğer mikrobiyotasını etkileyen bir sürü faktör mevcuttur ve bunlar akut ve kronik hastalığa neden olmaktadır.
- Mikrobiyom değişiklikleri, immünitede disregülasyona yol açmakta ve hastalıkları tetiklemektedir.

Referanslar

1. Ministry Of Health HMSO ,1954
2. Kerri A. Johannson, Eric Vittinghoff, Kiyoungh Lee, John R. Balmes, Wonjun Ji, Gilaad G. Kaplan, Dong Soon Kim, Harold R. Collard European Respiratory Journal 2014 43: 1124-1131; DOI: 10.1183/09031936.00122213
3. Air Pollution Exposure: A Novel Environmental Risk Factor for Interstitial Lung Disease? Kerri A.Johannson MD ^{ac}John R.BalmesMD, FCCP^b Harold R.Collard MD, FCCP^a
4. Shull J et al Respirology 2020 RES 20-186 R2
5. Beckett, 2000 NEJM
6. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study ; Richard J AllenMSc^a Joanne Porte MSc^{bcd} Rebecca Braybrooke R GN^{ce} Carlos Flores PhD^{fg}Tasha E Fingerlin PhD^{ij} Justin M Oldham MD^k Beatriz Guillen-GuioMSc^f Shwu Fan MaPhD^l Tsukasa Okamoto MD^m Alison E John PhD^{bc} Ma'en Obeidat PhD ⁿIvana VYang PhD^{im}Amanda Henry PhD ^{bc}Prof Richard B Hubbard MD^{ce} Vidya Navaratnam PhD^{ce} Gauri Saini MD^{bc}Norma ThompsonRGN^{bc}Helen LBoothMD^oProfR Gisli Jenkins MD^{*}
7. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive ;Chad A. Newton, Kiran Batra, Jose Torrealba, Julia Kozlitina, Craig S. Glazer, Carlos Aravena, Keith Meyer, Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Christine Kim Garcia European Respiratory Journal 2016 48: 1710-1720; DOI: 10.1183/13993003.00308-2016
8. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? G. Raghu, K.C. Meyer European Respiratory Journal 2012 39: 242-245; DOI: 10.1183/09031936.00211311

9. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure Kerri A. Johannson, Eric Vittinghoff, Kiyoun Lee, John R. Balmes, Wonjun Ji, Gilaad G. Kaplan, Dong Soon Kim, Harold R. Collard *European Respiratory Journal* 2014 43: 1124-1131; DOI: 10.1183/09031936.0012221
10. Dysbiosis and the immune system Maayan Levy, Aleksandra A. Kolodziejczyk, Christoph A. Thaiss & Eran Elinav *Nature Reviews Immunology* volume 17, pages219–232(2017)
11. The Lung Microbiome, Immunity, and the Pathogenesis of Chronic Lung Disease David N. O'Dwyer, Robert P. Dickson and Bethany B. Moore *J Immunol* June 15, 2016, 196 (12) 4839-4847; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600279>

Oturum Adı: Symposium: Don't blame your parents: causes of pulmonary hypertension in early life

Oturum Numarası: 403

Özetleyen: Dr. Öğr. Üy. Bilge YILMAZ KARA

Kurum: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: drbilgeyilmaz@hotmail.com

Özet:

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon'da Yeni Çıkan Genler

Nick Morrell

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) genetiği ile ilgili yapılan çalışmalar;

- 1) 'İdiyopatik/sporadik PAH' hastalarının %30'a varan oranlarda genetik mutasyonlar taşıdığını,
- 2) BMP9/BMPR2/ALK1 yolağının PAH'da temel odak noktası olduğunu,
- 3) PAH patobiyolojisinde endotel disfonksiyonunun başrol oyuncusu olduğunu,
- 4) BMPR2'den başka yolların keşfinin yeni tedavilerin bulunmasında yol gösterici olacağını göstermiştir.

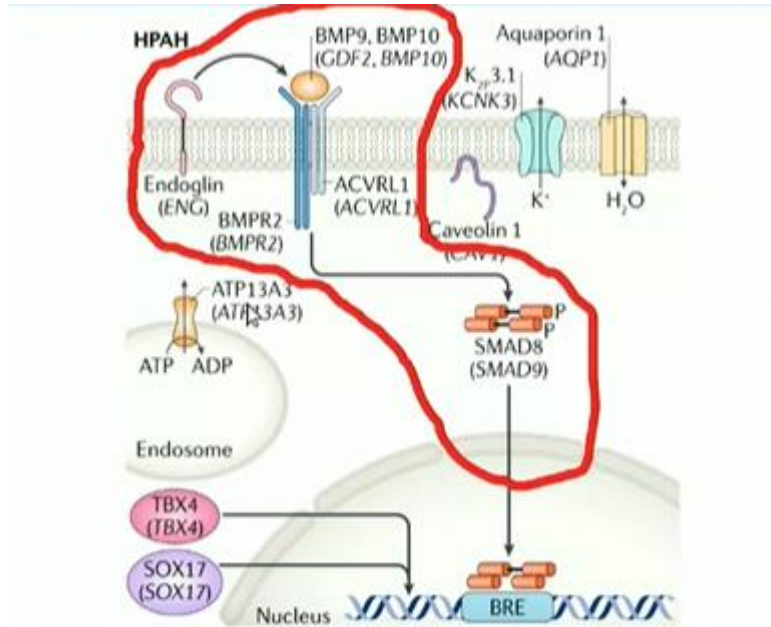
BMPR2 yolağında mutasyona uğrayıp PAH'a neden olabilecek proteinler: Tip1 ALK1 reseptör proteini, BMPR2 reseptör-ALK1 kompleks ligandları; GBP ve BMP10'dur. BMPR2 yolağındaki proteinler dışında TBX4 VE SOX17 gibi transkripsiyon faktörleri ve KCNK3 ve Akuaporin 1 ve ATPaz ATP13A3' deki mutasyonların da PAH'a neden olabileceği belirtildi.

BMP9 protein genini kodlayan GDF2'deki mutasyonlar da PAH'a yol açabilir. BMP9, karaciğerde sentezlenir, dolaşımda aktif halde bulunur ve görevi öncelikle akciğer epitelini stabil halde tutmaktır. BMP9'u kodlayan gendeki missense mutasyonlar selim ve patojen olabilir. Patojen mutasyonlar hücreden proteininin sentezlenmesini bozarken, selim mutasyonlar kayda değer bir fark yaratmazlar. GDF2 tarafından kodlanan, sağ atriyumdan salgılanan ve dolaşımda bulunan diğer bir protein de BMP10'dur. GDF2 mutasyonu olan hastalarda BMP9 düzeyleri belirgin oranda azalmıştır. Aynı zamanda BMP9 ve BMP10 seviyelerinin bu gibi hastalarda korele olduğu gözlenmiş, bu durum ise bu iki molekülün birbirinin heterodimeri olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Böylece BMP9

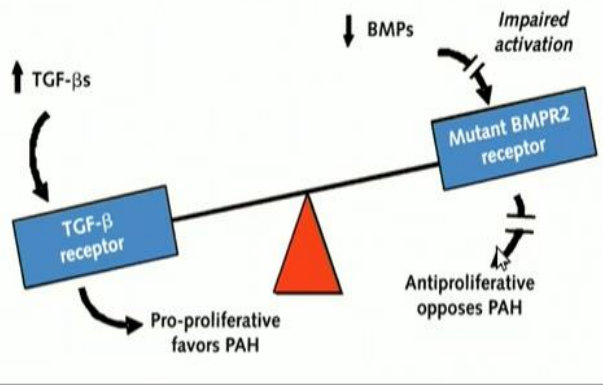
molekülündeki mutasyonların dolaşımdaki BMP10 seviyelerine etki ettiği düşünülmektedir. BMPR2 sinyalizasyon yolağındaki reseptör-ligand ilişkisinin sağlanması üzerine etki eden tedaviler üzerinde çalışılmaktadır (Şekil 1).

Faz-II aşamasında olan PULSAR çalışmasında Sotasercept'in PAH tedavisindeki yeri araştırılmaktadır. Artmış TGF- β düzeyleri ve azalmış BMPR2 seviyeleri arasındaki dengesizlik PAH'a neden olur (Şekil 2). Sotasercept TGF- β sinyalizasyonunu inhibe eder ve BMP sinyalizasyonunu artırır.

PAH patobiyolojisinde BMPR'nin yanı sıra ATP13A3 gibi hakkında daha az bilgi bulunan yeni genler de rol oynamaktadır. PAH hastalarında bu genin heterozigot mutasyonları tespit edilmiştir.



Şekil 1. BMPR2 sinyalizasyon yolağındaki reseptör-ligand ilişkisi



Şekil 2. Artmış TGF- β düzeyleri ve azalmış BMPR2 seviyeleri arasındaki dengesizlik PAH'a neden olur.

Çıkarımlar:

- Uluslararası rehberler idiyopatik, sporadik ve kalıtsal PAH hastalarında genetik inceleme yapılmasını önermektedir.
- Genetik, PAH'ta nedensel rol oynayan hücre ve yolaklar hakkında bilgi sağlar.
- BMP9/BMP2/ALK1 yolağındaki sinyalizasyon kaybı PAH patobiyolojisinde merkezi rol oynar.
- PAH tedavisi için yeni ilaç geliştirmede BMP2 sinyalizasyonunun düzeltilmesi doğrulanmış bir yöntemdir.
- Yeni keşfedilen genler sayesinde PAH patobiyolojisinde rol oynayan yeni yolaklar ve onları hedef alan yeni tedavi yaklaşımları belirlenecektir.

Hereditör Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Taraması Yapmalı Mıyız?

David Montani

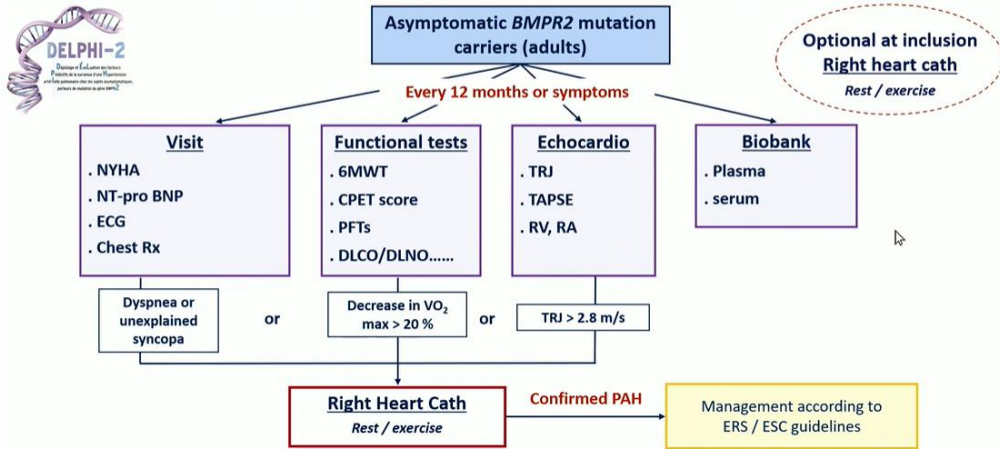
Asemptomatik BMP2 taşıyıcılarına yönelik Delphi-2 Tarama Programı Örneği

Eğer sporadik ya da ailesel PAH hastalarını tararsak bunların bir sub-grubunda PAH'a neden olan genetik mutasyon saptarız. Bu mutasyonların %20'sini de BMP2 mutasyonları oluşturur. BMP2 mutasyonu olan hastaların 1.derece yakınları tarandığında ise otozomal dominant geçiş nedeni ile %50 oranında BMP2 mutasyonlu kişi saptanabilir. Bunların hangilerinde PAH gelişeceği ve nasıl takip edileceği net değildir. Ancak BMP2 mutasyonlu PAH hastalarında prognoz kötü olduğu ve erken tanı sürviyi etkileyeceği için 2015 ESC/ERS Kılavuzunda bu hastaların (BMP2 mutasyonu taşıyıcılarının ve ailevi PAH hastalarının 1.derece yakınlarının) ekokardiyografi ile taranması konusunda bir uzman görüşü mevcuttur.

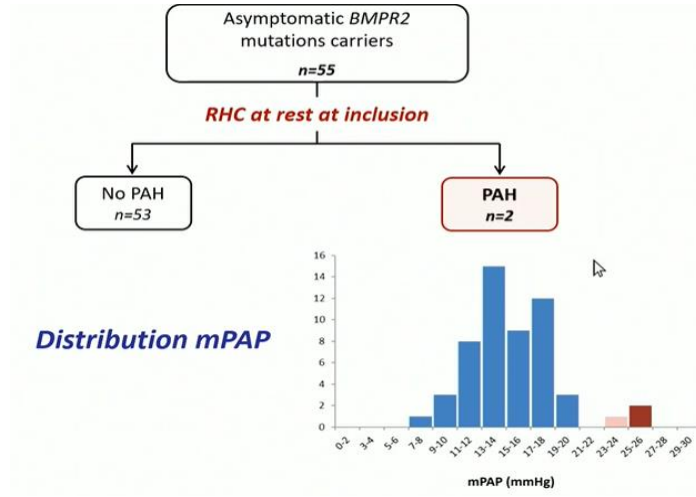
DELPHI-2 Çalışması'nın Amaçları:

- 1) BMP2 mutasyonu taşıyıcılarının özelliklerini belirlemek
- 2) PAH gelişme riskini değerlendirmek
- 3) PAH gelişimini predikte eden faktörleri tanımlamak
- 4) PAH hastalarını erken tarayarak onlara erken tedavi seçeneği sunmak (Şekil 1 ve 2)

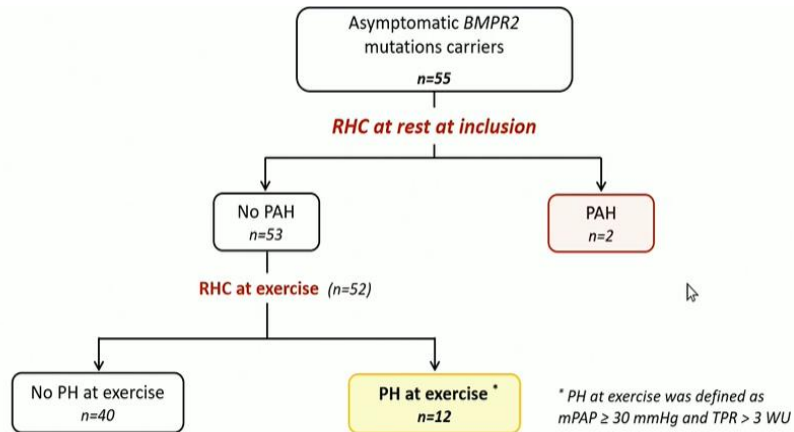
Başlangıç takip süresi 2 yıl olan ve opsiyonel olarak daha uzun süre de hasta takibi yapılan bu çalışmanın metodu Şekil 3'teki gibidir.



Şekil 1. DELPHI-2 Çalışmasının Metodu



Şekil 2. 55 asemptomatik BMPR2 mutasyon taşıyıcısına sağ kalp kateterizasyonu yapıldı. 2 hastada PAH saptandı. Ortalama PAB (mPAP: Pulmoner arter basıncı) değerleri grafikte gösterilmiştir.



Şekil 3. PAH saptanmayan 53 hastaya egzersiz sırasında sağ kalp kateterizasyonu yapıldı. 12 hastada egzersizde PAH saptandı.

Asemptomatik PAH hastalarına (sağ kalp kateterizasyonu sonuçları için kör olarak) yapılan EKO, EKG, CPET, solunum fonksiyon testleri ve NT-proBNP testleri uygulandı. EKO ve NT-proBNP'nin PAH'ı tahmin etmede başarısız olduğu, EKG, CPET skoru ve solunum fonksiyon testlerinin ise faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Asemptomatik hastaları seçmede 3 kriter göz önünde tutuldu:

- 1) Pulmoner hipertansiyonu düşündüren EKG bulguları,
- 2) PAH için; olası, muhtemel ya da yüksek olasılıklı CPET skoru,
- 3) Beklenen değerlerin < %70'inin altındaki DLCO değerleri.

Her 3 kriterin bir arada bulunması asemptomatik hastaları öngörmede başarılıdır.

Tablo 1. DELPHI-2 tarama çalışması sonucu PAH tanısı alan 2 hastanın ve sonrasında çalışmanın toplamda 5-7 seneye uzatıldığı dönemde saptanan 3 PAH hastasının özellikleri

	DELPHI-2 study		Long-term extension study		
Age, years	25.5	78.1	49.9	46.8	72.5
Gender, M/F	F	F	F	M	F
NYHA	I	I	II	II	I/II
mPAP, mmHg	25	26	43	50	29
Cardiac index, L.min ⁻¹ .m ²	4.38	2.80	2.31	2.36	1.94
PVR, WU	2.5	4.4	9.2	9.2	7.3
TRV, m/s	2	2.65	4.2	4.4	3.3
NT-proBNP / BNP	normal	normal	increased	increased	normal

Çalışma sonunda hesaplanan yıllık insidans %2,25 (kadınlarda %3,4, erkeklerde ise %1) Hastalar uzun dönem takibe alınmış ve 6 yıl daha izlenmiş. Sonuçta egzersizde PAH'ı olmayan grupta uzun dönemde 40 hastadan sadece 1 hastada (%2,5) PAH gelişirken, egzersizde PAH'ı olan hasta grubunda 12 hastadan 2 'sinde (%16,7) PAH geliştiği gözlenmiş. BMPR2 mutasyon taşıyıcılarında egzersizde PAH saptanması PAH'ın erken göstergelerinden biri olabilir.

Çıkarımlar:

- BMPR2 mutasyonu taşıyıcılarının tarama ve takibi mümkündür.
- Bu grupta PAH insidansı yüksektir (%2,5 /yıl, Kadınlarda: %3,4)
- Hafif PAH'ı olan asemptomatik hastaların taramasında EKO ve NT-proBNP başarısız olmuştur.

- KPET, EKG ve DLCO yararlı non-invaziv yöntemlerdir.
- Erken tedavi hastaların düşük riskli halde kalmalarında yararlıdır.
- Sonuçlar doğrulanmalı ve maliyet-etkinliği çok merkezli prospektif kohortlarla değerlendirilmelidir.

Pulmoner Hipertansiyon (PH) nedenlerinden biri: Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Elianne J.L.E. Vrijlandt

BPD'nin tanımı yıllar içerisinde değişiklik göstermiştir. 1967'deki ilk tanıma göre, preterm infantta perzistan pulmoner semptom ve bulguların olması ve doğum sonrası 27. günden sonra oksijen ihtiyacının devam etmesi durumunda klasik/eski BPD tanısı konur. Genellikle 30-32. haftalarda dünyaya gelen ve doğum sonrasında oksijen tedavisi ya da solunum desteği alan preterm infantlar risk altındadır. Bu infantlarda BPD, oksijen toksisitesi ve mekanik ventilasyon tedavisine bağlı mekanik hasara ve akciğer fibrozisine bağlı olarak gelişir.

Son zamanlarda gelişen tıbbi bakım olanakları nedeni ile 24-28. hafta gibi daha erken gestasyonel dönemlerde doğan preterm infantların akciğerlerinin sakküler evrede olması ve bozuk akciğer gelişiminin neden olduğu BPD'ye yeni BPD denir. Yeni BPD hastaları klasik BPD hastalarına göre daha az solunumsal semptom gösterir ve daha az solunumsal desteğe ihtiyaç duyar. İnsidans gestasyonel yaşa ve doğum ağırlığına bağlı olarak değişiklik gösterir. BPD'de 1.yılda mortalite %10-20 arasındadır ve hayatta kalan infantlarda PH gelişebilir. BPD'de ortaya çıkan pulmoner vasküler patolojiler şunlardır: pulmoner vasküler yapıların anormal gelişimi, yapısı ve fonksiyonu; azalmış akciğer yüzey alanı ve gaz alışverişi; uzamış oksijen tedavisi, enfeksiyonlar ve strese bağlı akciğerdeki kanın dağılımının bozulması ve sonuç olarak egzersiz intoleransı ve PH.

Çalışmalar, İngiliz preterm infantların %15-25'inin PH belirtileri gösterebileceğini gösteriyor. BPD'de PH için risk faktörleri şöyle sıralanabilir:

- Ekstrem prematürite
- Çok düşük doğum ağırlığı (<1500g)
- Uzamış mekanik ventilasyon
- Uzamış oksijen tedavisi
- Oligohidramnion
- İntrauterin gelişme geriliğine neden olan maternal faktörler

- Genetik faktörler
- Pulmoner venlerin stenozu, patent duktus arteriozus gibi kardiyovasküler anatomik anomaliler

BPD'li infantlarda PH yönetiminin ana noktaları; ağır-orta BPD'li infantların taranması, akciğer hastalığının değerlendirilmesi, SaO₂'nin %91-92 aralığında tutulması amacıyla oksijen tedavisi uygulanması ve PAH-spesifik tedavidir. PAH spesifik tedavi seçenekleri arasında düşük doz sildenafil (2mg/kg/gün ya da daha az), inhale nitrik oksit ve bosentan mevcuttur. Sildenafil kolay kullanılır ve iyi tolere edilir bu nedenle ilk seçenek olarak kullanılır ancak BPD ilişkili PAH'daki etkinliği konusunda literatürde yeterli bilgi yoktur. Yüksek dozlarda mortalitenin arttığını bildiren çalışmalar vardır. Tadalafil çocuklarda henüz test edilmemiştir. Akut PAH krizinde inhale nitrik oksit kullanılabilir.

Çıkarımlar:

- BPD'li infantlarda PH gelişebilir.
- PH'nin varlığı BPD'li infantlarda prognozu olumsuz etkiler.
- BPD'li hastalarda PH taranmalıdır.
- Uzun vadede PH düzelebilir bu nedenle tedaviye gerek kalmayabilir.

Pulmoner Hipertansiyonda Cinsiyet Önemli Midir?

Anna Ryan Hemnes

Bu soru kısaca yanıtlanırsa cevabı evet olmalıdır. Kadın cinsiyet PAH için en önemli risk faktörüdür. Avrupa'dan, Çin'den ve Amerika'dan yapılan kayıt çalışmalarının hepsinde kadın baskınlığı mevcuttur. Ancak kadınlar PAH tanısı aldıklarında erkeklerden daha uzun yaşarlar. Fransız kayıt çalışmasında kadınlarda ölüm riski oranı (hazard ratio) 0.517 (p=0.02) saptanırken Amerikan REVEAL çalışmasında PAH tanısı alan kadınların erkeklerden daha uzun yaşadığı sonucuna varılmıştır. 60 yaş üstü erkeklerin PAH'dan ölme risk oranı 2 kat daha fazladır. Genç erkeklerde ise ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB), kardiyak output ve pulmoner vasküler direnç gibi hemodinamik değerler daha olumsuz seyretmektedir. Ölüm riskinin artmasının nedeninin erkek hastalarda kalbin basınç değişikliklerine gösterdiği uyum farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Gabler ve ark.'nın 1130 hasta verisinden elde ettiği tedavi yanıtına ilişkin sonuçlara göre; endotelin reseptör antagonistlerinin (ERA) plaseboyla karşılaştırmalı değerlendirmesinde, 6 dakika yürüme mesafesinde kadınlarda erkeklerden 29,7 metre daha fazla iyileşme

gözlenmiştir yani ERA'lar kadınlarda erkeklerden daha başarılı bulunmuştur. Bunun aksine Mathai ve ark.'nın çalışmasında erkeklerin yürüme mesafesinde hedef olan minimal iyileşmeye (33 m), kadınlardan daha fazla oranda ulaştığı bildirilmiştir. SF 36 ölçeği ile değerlendirilen yaşam kalitesi düzeyi de erkeklerde kadınlarda daha iyi bulunmuştur. Bu çalışmada erkeklerin fosfodiesteraz-5 inhibitörlerine (PDE-5) kadınlardan daha iyi cevap verdiği sonucuna varılmıştır. (Konuşmacı bunu bu çalışmanın plasebo kontrolü olmayan bir çalışma olması ile açıkladı.) Kawut ve ark.'nın çalışmasında bir aromataz inhibitörü olan anastrozolün TAPSE üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışma henüz devam etmektedir ancak 3.aydaki ön sonuçlarda anastrozolün 6DYM'de plaseboya göre anlamlı fark oluşturduğu gözlenmiştir. Barco ve ark.'nın endarterektomi uygulanmayan KTEPH hastalarını değerlendirdiği çalışmada kadınların erkeklere göre daha uzun yaşadığı saptanmıştır. Ancak bu çalışma henüz çok yeni olduğundan sonuçların değerlendirilmesi için zamana ihtiyaç vardır. Assad ve ark.'nın çalışmasında (konuşmacı da bu çalışmanın araştırmacıları arasındadır) hem prekapiller hem de postkapiller pulmoner hipertansiyonu olan hastalar değerlendirilmiş. Kadınların erkeklerden daha az yaşadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları da henüz değerlendirmeye açıktır.

Çıkarımlar:

- Cinsiyet PAH'ın her alanında farklı biçimlerde etkilidir.
- Kadınlarda PAH daha sık görülür.
- Erkeklerde PAH'ın sonuçları daha kötüdür.
- PAH tedavisine cinsiyet ilişkili yanıt farklılıkları mevcuttur.
- Grup-1 dışı PAH'da cinsiyet farklılıkları ile ilişkili bilgi birikimi oluşmaktadır.

Oturum Adı: The Ageing Lung epithelium: effects on repair and regeneration

Oturum Numarası: 411

Özetleyen: Uzm. Dr. Tuğba ÖNYILMAZ

Kurum: Özel Konak Hastanesi

E-mail: asli_tugba@hotmail.com

Özet:

Akciğer onarımında yaşa bağlı bozuklukları tanımlamak ve akciğer hastalığında yaşa bağlı disfonksiyonu hedefleyen tedavi stratejilerini değerlendirmek; yaşlanan epitelin hastalığa yatkınlığa katkıda bulunduğu mekanizmayı açıklamak; akut ve kronik akciğer hastalıklarında yaşlanma yollarının aktivasyonunu incelemek için mevcut yöntemleri ve modelleri (in vitro ve in vivo) değerlendirmek; mevcut ve gelecekteki terapötik gelişmelere yön verebilecek yaş değiştiren tedavi stratejilerinin ve bilimsel ilerlemelerin klinik öncesi ve klinik gelişimini değerlendirmek; ve yeni tedaviler geliştirme, biyobelirteçleri tanımlama ve yaşlanmayla ilişkili akciğer hastalıklarını önlemek ve / veya tersine çevirmek için tasarlanmış tedaviler arasında ayırım yapma potansiyelini belirlemek amaçlanmıştır.

Cellular senescence in regeneration and diseases of the lung

Rejenerasyon ve Akciğer hastalıklarında hücresel yaşlanma

Mareike Lehmann

Kronik akciğer hastalıklarında, genetiğin, çevresel faktörlerin ve en önemlisi yaşımızın risk faktörü olduğunu belirtti, KOAH ve İPF'nin yaşlanma ile ilişkili Hastalıkları olduğunu belirtti. Epigenetik faktörler, telomer erozyonu, DNA hasarı ve mitokondriyal disfonksiyonu sonucu hücresel yaşlanmanın olduğunu belirtti. Yaşlanmanın hedef hücrelerin özerk işlevinin bozulmasına neden olduğunu belirtti. Yaşlanan hücrelerin belirli mediyatörler üretip salgılar (SASP). Hücresel yaşlanma, yaşlanmanın diğer özelliklerini belirler. Kök hücre tükenmesi olduğunu belirtti (1,2). İyi ve kötü hücresel yaşlanmaya örnekler verdi (3). İyi hücresel yaşlanmaya örnek olarak, tümör süpresyonu (4), embriyonik gelişme (5), yeniden programlama (6), fibrotik tepkileri sınırlamayı verdi (7).

Kötü hücresel yaşlanmaya örnek olarak; yaşlanma ile ilişkili özellikler, kırılabilirlik (8), Fibrozis (9), kanser (10) ve inflamatuvar hastalıkları verdi (11).

İyi ve kötü hücrel yaşlanmanın fenotipik ve moleküler olarak farklılık gösterdiğine dair hipotezler olduğunu belirtti.

Akciğerde iyi hücrel yaşlanmaya örnek olarak; Akciğerde rejeneratif hücrel yaşlanmayı verdi (12). Akciğerde kötü hücrel yaşlanmaya örnek olarak; yaşlanma (13), fibrozis (14) ve KOAH'ı verdi (15).

Çıkarımlar:

- Akciğerde iyi ve kötü hücrel yaşlanma vardır.
- Hücrel yaşlanma, progenitor hücre fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunur.
- Fibrotik mediyatörler hücrel yaşlanmayı etkiler.
- Hücreye özgü yaşlanmanın hedeflenmesi, kronik akciğer hastalıkları için potansiyel bir terapötik seçenektir. Bunu başarmak için hücre ve hastalığa özgü yaşlanmayı tanımlamalıyız, spesifik SASP/Niche tanımlamalıyız, spesifik indükleyicileri tanımlamalıyız.
- Kronik akciğer Hastalıkları için spesifik senoterapötikleri ve yaşlanma- biyobelirteçleri tanımlanması gereklidir.

Referanslar

1. Mc Hugh and Gill, JCB, 2018
2. Burton et al, Celal Mol Life Sci, 2014
3. Lujambro et al, icell Journal, 2016
4. Michaloglou et al, Nature 2005
5. Munoz- Espin et al, Storer et al, cell 2013
6. Mosteiro et al, Science, 2016
7. Demarra et al, Dev cell, 2014; Kriszhanovsky, cell, 2008.
8. Xu et al, Nat Med 2018, Baker et al, Nature 2011 and 2016
9. Lehmann et al, ERJ, 2017, Schafer et al, Nat Comm. 2017
10. Ruhland, Nat Comm, 2016, Baker et al. Nature 2011, 2016
11. Childs et al, Science 2016 Thompson et al, Cell Metab. 2019
12. Reyes de Mochel et al, biorxive, 2020
13. Lehmann et al, Cellular Signaling 2020, Hecker, Sci Trans Med 2014. Watson et al. Scientific Resp, 2020.
14. Lehmann et al, ERJ 2017, Schafer et al, Nat Comm 2017, Yao et al, biorxive 2019
15. Tsui et al, AJRCCM, 2006, Amsellem et al, AJRCCM, 2011, Rutten, Chest 2016, Baker et al. FAJEB 2019.

Targeting the lung epithelium: does age matter?

Akciğer epitelini hedeflemek: yaş önemli mi?

Paul Wolters

Paul Wolters konuşmasına, ana hatlarıyla insan akciğerinde yaşlanmaya bağlı değişiklikleri, akciğer fibrozunun bir aracı olarak epitel telomer disfonksiyonundan ve telomer disfonksiyonunun epitel hücresinin yeniden programlanmasına neden olduğundan bahsedeceğimi belirterek başladı. KOAH, akciğer kanseri ve İPF gibi hastalıklarının yaşlanma ilke birlikte arttığını belirtti. Telomer yıpranması ile genomun instabilite, hücresel yaşlanma, mitokondriyal disfonksiyon gelişmesi sonucunda akciğer hastalıklarının ortaya çıktığını belirtti (1). Telomer; kromozomların sonunu bozulmadan koruyan tekrarlayan DNA dizisine denir. Telomeraz enzim kompleksi (TERT, TERC) tarafından korunur (2). Telomerler; hücre bölünmesiyle kısalır, sonunda hücre ya ölür ya da yaşlanır. İPF hastalarının Tip 2 hücrelerde telomerlerin kısaldığı belirtilmiştir (3). Pulmoner fibrozis genetik çalışmaları hastalık sürecinde epitel hücrelerini ve telomer işlev bozukluğunu ezici bir şekilde ima ettiğini belirtti. Periferik kan lökosit telomer uzunluğunun İPF progresyonunu öngördüğünü belirtti (4,5). SPC- cre TRF1 farelerde, akciğer fibrozisi geliştirdiği gösterilmiş (6). Telomer disfonksiyonunun, Alveolar kök hücre yetmezliğine neden olduğunu belirtti (7).

Çıkarımlar:

- Akciğer epitel hücre telomer disfonksiyonu, akciğer fibrozuna ve yeniden şekillenmeye neden olmak için yeterlidir.
- Kısa telomerler birçok klinik bağlamda akciğerin yeniden şekillenmesine katkıda bulunur. (İPF, Hipersensitivite pnömonisi, CTD-ILD, Akciğer transplantasyonunda kronik akciğer allograft disfonksiyonu).
- Telomer disfonksiyonu, akciğer epitel hücrelerinin moleküler yeniden programlanmasına yol açar. Telomer disfonksiyonlu akciğer epitel hücreleri rejeneratif özelliklerini kaybeder. Akciğerin yeniden şekillenmesine ve fibrozise neden olan moleküler araçlar belirsiz kalır.
- Telomerin yıpranmasını hedeflemek, akciğer fibrozunu tedavi etmek için verimli bir yaklaşım olabileceğini belirtti.

Referanslar

1. Meiners et al ERJ 2015
2. Calado and Young, NEJM 2009

3. Alder J K et al. PNAS 2008 Kropski et al. Am J Resp Crit Care Med 2015
4. Dressen et al, Lancet Resp Med 2018
5. Stuart et al, Lancet Resp Med 2014
6. Naikawaidi et al, JCI Insight 2016
7. Jonathan K. Alder et al. PNAS 2015

Senescence and immune ageing.

Yaşlanma ve bağışıklık yaşlanması

Mauricio Rojas

HücreSEL yaşlanma, hücrelerin çok sayıda sitokin, kemokin, büyüme faktörü ve proteazları (yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi (SASP)) içeren bir salgılama fenotipine bağlı hücre çoğalmasının esasen geri döndürülemez bir durdurulmasını (büyüme durması) içeren bir fenotipi benimsemelerine neden olur (1). Yaşlanan hücreler ayrıca hücre döngüsü inhibitor p16 INK4a ve nötr bir beta galaktosidoz ekspresyonunu yukarı düzenler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerinde artış gösterir ve GATA4 transkripsiyon faktörü ve yaşlanma ile ilişkili heterokromatik odaklar olarak adlandırılan nükleer yapıları ve yaşlanmayı güçlendiren kromatin değişiklikleri içeren DNA segmentlerini barındırır (1). İPF, yaşa uygun kontrollere kıyasla daha düşük proliferasyon/ apoptozun yanı sıra yaşlanma ile ilişkili SASP ile ilişkili daha yüksek beta galaktosidoz, p21, p16, p53 ve sitokin ekspresyonu ile artmış hücre yaşlanmasına sahiptir (2).

İPF akciğerinde Natural Killer (NK) hücrelerinin azaldığını belirtti (3). Sitotoksik alt popülasyonlarda azalma ile toplam NK hücrelerimde azalma olduğunu belirtti.

Normal akciğer dokusu onarımında; temizleme ve rejenerasyon hatası, yaşlı hücre birikimi ve fibrozisle İPF' nin oluştuğunu belirtti. Kalıcı yaşlanma ve iltihaplanma, doku tahribatı, rejenerasyon hatası sonucu KOAH'ın oluştuğunu belirtti.

Referanslar

1. J Campisi. Ananla ATS. 2016
2. Alvarez et al. AMJ Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2017
3. Eur Respir J. 2019

The inflammatory niche of the aged lung.

Yaşlı akciğerin enflamatuvar nişi

Louise Donnelly

Yaşlandıkça akciğer kapasitesinde, antioksidan aktivitede, yaşlanma karşıtı moleküllerde azalma ile birlikte doğal bağışıklık sisteminde düşme izlenmektedir. Diğer yandan otoantikorlarda artış, nötrofil ve makrofaj aktivitelerinde artış ve bunlara bağlı olarak inflamatuvar mediyatörlerde artış izlenmektedir. Yaşlanmada iki ana yol olduğunu, programlanmış ve programlanmamış yollarla yaşlanmanın gerçekleştiğini belirtti. Telomer kısalması, replikatif yaşlanma programlanmış yaşlanmayı oluşturmaktadır. Oksidatif stres ve UV ışınlanmalı, DNA hasarına neden olmakta ve bunun sonunda yaşlanma gelişmektedir. Yaşlanma ile ilişkili salgı fenotiplerine bakıldığında oksidatif stres; normal hücreyi etkilemesi ile birlikte hücre p16, p21, SA beta galaktoz artıyor ve bunların sonucunda sitokinler, kemokinler, protezler, growth faktörler artıyordu inflamasyon oluşuyor. Bu sürecin hepsini KOAH'da gördüğümüzü belirtti.

25 yaşına kadar her yıl akciğer kapasitesinin arttığını ve 25 yaşına geldiğinde maksimum kapasitede olduğunu ve bundan sonra her yıl akciğer kapasitesinde kayıp olduğunu belirtti. Oksidatif stres ve sigara kullanımının akciğer kapasite kaybının hızını arttırdığını belirtti (1). KOAH'da küçük havayollarında yaşlanma belirteçlerinin (p21, p16) hücrelerde boyanmasının arttığını belirtti. Ayrıca KOAH'da yaşlanma ve inflamatuvar mediatörlerin (p16, p21, MMP-9, MMP-2, CXCL8, IL 6) seviyelerinin arttığını belirtti (2). Yaşlanma ile birlikte MMP, Growth faktörler ve sitokinlerin artması ile remodelling ve inflamasyon oluştuğunu; kemokinlerin artışı ile de nötrofil ve makrofajların aktive olduğunu bunların sonucunda da bağışıklık tepkisinin azaldığını belirtti. Yaşlanma ile birlikte nötrofillerin fagositik aktivitesinin azaldığını, oksidaz salınımının arttığını, kemotaksis fonksiyonunun azaldığını ve elastaz aktivitesinin arttığını belirtti (2).

Yaşlandıkça makrofajlarda fagositoz, efferositoz, TLR aktivasyonu, CD4 hücre aktivasyonunda azalma görülmektedir. KOAH'lı hastalarda *H. influenzae* ve *Aspergillus fumigatus*'a karşı oluşan fagositik aktivitede azalma olduğu gösterilmiş. Aynı çalışmada sigara kullana bireylerde kullanmayan bireylere göre makrofaj aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiş (3,4). Oksidatif stres; yaşlanma karşıtı olan SIRT 1 ve SIRT 6 moleküllerini azaltmaktadır. Bunun sonucunda hücresel yaşlanma oluşur. Mir-34a'nun oksidatif stres altında yaşlanma tepkilerini düzenlediği, bu nedenle Mir-34a' yı KOAH ve diğer oksidatif

stres kaynaklı yaşlanma haftalıklarında yeni bir terapötik hedef ve biyobelirteç olarak vurguladığını göstermiştir (5).

Referanslar

1. Ito K. Barnes PJ (2009)
2. Sapey et al., 2014 Blood
3. Belchamber et al., ERJ 2019
4. Wrench et al., AJRCMB 2019
5. Baker et al., Sci Resp 2016

Oturum Adı: Pulmonary vascular diseases

Oturum Numarası: 412

Özetleyen: Araş. Gör. Dr. Fatma Gülsüm KARAKAŞ

Kurum: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: fatmagulsum25@hotmail.com

Özet:

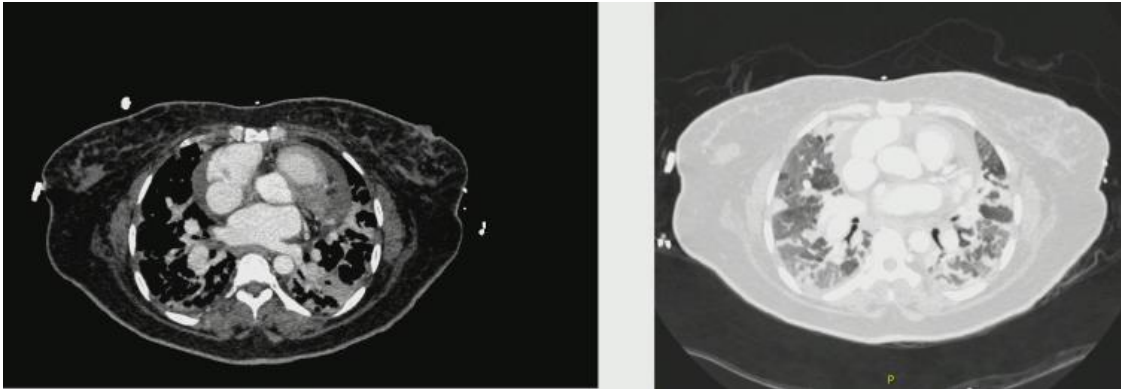
Pulmoner Vasküler Hastalıklar

Joanna PEPKE'nin konuşmacı olduğu oturumda vakaların, eğitimsel yönlerine ve sunum kalitesine göre en yüksek puana sahip olanların seçilmiş olduğu ifade edildi. Oturumun başarısı yalnızca sunulan vakaların kalitesine değil, aynı zamanda kitle katılımına ve çoktan seçmeli soru sistemi aracılığıyla etkileşime de bağlı olduğu söylendi. Sunum amaçları: (1) Çeşitli zorluk dereceleri olan ve ayırıcı tanı gerektiren gerçek hayattaki klinik vakaları incelemek. (2) Solunum uzmanlarından oluşan bir panelden vaka yaklaşımlarını öğrenmek ve fikir alışverişinde bulunmak. (3) Çeşitli teşhis ve tedavi seçeneklerini keşfetmek. (VAKA-1) 47 yaşında, kadın hasta, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemisi mevcut, bilinen akciğer hastalığı yok, sigara içicisi değil, egzersiz ile baş dönmesi, 9 yıldır olan progresif dispnesi son 2 yılda daha da artmış ve son yılda hipoksisi de gelişmiş. Laboratuvar değerleri normal ,ANA ,RF ,c3, c4 negatif, pro-BNP değeri 87 pg/ml, EKO' da sol ventrikül fonksiyonları normal, ejeksiyon fraksiyon % 66, hafif dilate sağ ventrikül ve sağ sistolik basıncı 55 mmhg, v/p sintigrafisi normal, pulmoner BT anjiyografide pulmoner trombo emboli lehine bulgu yok, transtorasik elektrokardiyografi (TTE) de patent foramen ovale saptandı , sağ kalp kateterizasyonunda sistolik PAB 74 mmhg, diyastolik PAB 23 mmhg, ortalama PAB 50 mmhg , kardiyak output 8.9 lt/dk ,6DYT 'i 365 m, pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı ile ERA (endotelin reseptör antagonisti) ve PDE 5 (fosfodiesteraz-5) inhibitörü tedavisi başlandı. 6 ay sonraki kontrolünde semptomlarda gerileme olmadı , tekrar TTE yapıldığında sağ ventrikül dilatasyonu, sağ sistolik basınç 50 mmhg, "D" şeklinde septum ve minimal kardiyak efüzyon saptandı, iv epoprostenol başlandı (20 ng/kg/dk) , tedavi altında semptomlarda gerileme olmadı, sadece dispne skoru NYHA 4 den 3 e geriledi, bunun üzerine iv epoprostenol kesilerek oral prostosikline çevrildi, ERA, PDE 5 inhibitörü, prostosiklin ile taburcu edildi, takiplerinde NYHA dispne skoru 4'e çıktı, 6DYT'i 167 metre ve hipoksemisinin ortaya çıkması üzerine tekrar hastane ye yatırıldı ,iv

epoprestenol başlandı, solunum sayısı 26/dakikada, akciğerde bilateral raller, pro-BNP 509 pg/ml artmış olduğu tespit edildi, PAAG' de bilateral vasküler gölgelerde belirginleşme, TTE ' de patent foramen ovale, sağ ventrikül dilatasyonu, sis PAB 60 mmhg saptanması üzerine, pulmoner vasküler dilatatör ve diüretik tedavisi başlandı. (Şekil 1) Pulmoner arter ve venlerde dilatasyon mevcuttu. (SORU-1) Bu görüntüde pulmoner vazodilatatörün hangi yan etkisi görülmektedir? Kardiyak output'u arttırdığı ve volüm yükünün oluşmasına neden olduğu görüldü. Görüntüleme yan etki dışında diğer bir bulgu da deoksijenize kanın IVC'dan sağ atriyuma tekrar dönüş anomalisiydi (pulmoner ven dönüş anomalisi'nin var olduğu). (SORU 2) Bundan sonraki aşamada ne yapmalıyız? Sağ kap kateterizasyonu, kardiyak CT anjiyografi, V/P tekrarı yapılması önerildi. Bir önceki görüntüleme pulmoner arter ve ven dilatasyonu olması üzerine kardiyak BT anjiyografi çekildi, sağ kalp kateterizasyonu yapıldı, kardiyak output 21 ml/dk ve pulmoner vasküler rezistans 52.07 dynes sec/cm saptandı. Bu bulgular ile pulmoner vazodilatatör dozları düşüldü. Hasta invaziv sağ kalp sürekli monitorizasyonuna alındı, yoğun bakım ünitesinde agresif diüretik tedavisi altında ileri tetkiklere devam edildi. Kardiyak BT 'de sol akciğer kanının büyük kısmını drene eden sol vertikal pulmoner ven sol atriyum yerine brokosefalik vene drene olduğu belirlendi. İlginç olan bu pulmoner ven anomalisi sonucunda pozisyona bağlı olarak yatariken parmak ucu saturasyonunu (SpO₂) düşürdüğü, ayağa kalktığında SpO₂'nin yükseldiği görüldü. IVC'da SpO₂ %47, SVC' da SpO₂ 84 olduğu görüldü. Bu pulmoner ven anomalisi cerrahi olarak düzeltilip, sol atriyuma bağlandı. (VAKA-2) 33 yaşında, erkek hasta, acile keskin sürekli devam eden göğüs ağrısı, iştahsızlık ile başvurdu. Sol hemitoraks orta axillar hat 3-4 kostalar arasında hassasiyeti mevcuttu. Palpasyonla artan, derin inspiryum ve pozisyonla ağrının değişmediği görüldü. İlave olarak sık non-produktif öksürük, opiyoit bağımlılığı vardı ve metadol şurup kullanmaktaymış. Ayrıca 7-10 p-yıl sigara öyküsü, vital bulgular normal, solunum sayısı 16/dakika, kötü oral hijyene sahip olduğu, kardiyak üfürüm duyulmadı, EKG normal sinüs ritmi, tüm vücut BT de sağ ventrikül, karaciğer sağ lobda ve akciğer de multiple kistler saptandı (Şekil 2). ELISA pozitif bulundu. (SORU-4) Tedavide ne önerirsiniz? Kardiyak cerrahi önerildi fakat hasta reddetti. Oral albendazol 400 mg 2x1 başlandı. Hasta kontrollerine gelmedi. 15 ay sonra geldiğinde taburculuğundan itibaren sürekli olarak albendazol kullanıldığı öğrenildi. Kontrol görüntülemelerinde sağ ventriküldeki kist total regresyona uğradığı, akciğerdeki kistlerin sayısının azaldığı ve boyutlarının küçülmüş olduğu tespit edildi. (VAKA-3) 37 yaşında, kadın, 31 haftalık gebe, bilinen kronik hastalık öyküsü yok, bilateral pulmoner emboli ve plasental infarkt nedeni ile hastaneye kabul edildi.

TTE normal, antikardiyolipin, beta-2 glikoprotein, lupus antikoagulan pozitif saptanarak triple pozitif antifosfolipid antikor sendromu tanısı aldı, ANA ve anti-sentromer pozitifliği ile de Sistemik Lupus Eritematozis tanısı aldı. Hastaya Düşük molekül ağırlıklı heparin (dmah), hidrosiklorokin başlandı, takibe alındı fakat kontrollerine gelmedi, hasta 1 yıl sonra kontrole geldi. 29 haftalık gebeliği mevcuttu, dispne şikâyeti, hipoksemi ve trombositopeni (platelet sayısı 43 bin) bulguları vardı. Fetüste intrauterin gelişme geriliği ve anemisinin olduğu görüldü. Hasta bu süreçte dmah kullandığını söyledi fakat yapılan kan testinde anti-XA değerinin terapötik aralığın altında olduğu görüldü. Yapılan EKO 'da EF %60, tahmini sistolik PAB 56 mmhg, sağ ventrikül boyut ve fonksiyonları normal olarak kaydedildi. (SORU- 5) Tanı ne olabilir? Antikoagulan tedavi almamış, pulmoner trombo emboli ve buna sekonder pulmoner hipertansiyon gelişmiş olabilir. Lupus endokarditi olamaz çünkü kardiyak belirteçler ve TTE normal olarak saptandı. Preeklampsi olamaz, çünkü hipertansiyon ve proteinüri yok sonuç olarak akut pulmoner trombo emboli olgusu olduğu düşünüldü. (SORU -6) Bundan sonraki tanısal adım ne olmalı? Genel anestezi'nin pulmoner hipertansiyonu şiddetlendirebileceğinden, acil sezeryan ameliyatı spinal anestezi ile önerildi. 700 gram ağırlığında prematür doğum sonrası hastaya diüretik tedavisi uygulandı. Periferik ödem azaldı ve pro-BNP geriledi. Sağ kalp katerizasyonunda ortalama PAB 29 mmhg olarak saptandı. (SORU-7) Sıradaki tedavi ne olmalı? Dmah tedavisine devam edildi, sistemik kortikosteroid ve ıvıg tedavisi eklendi. 3 ay sonraki kontrolde dispnenin gerilemiş olduğu görüldü. Oda havasında SpO₂ 95 ve TTE'de sistolik PAB 'ın 36'ya gerilediği saptandı. 1 ay sonra hasta dispne ve hipoksemi ile tekrar gelmesi üzerine antikoagülasyon tedavisine devam edildi, metilprednizolon, plazmeferez, rituksimab başlandı, hasta stabilizasyonu sağlandıktan sonra pulmoner endarterektomi yapılması planlandı. Hasta yapılan tedaviye rağmen birkaç ay sonra trombositopeni, dispne ve hemoptizi ile tekrar baş vurdu, bilateral derin ven trombozu, masif pulmoner tromboemboli, ciddi pulmoner hipertansiyon saptandı, invaziv mekanik ventilasyona alındı, yüksek doz vazopressör, rituksimab tedavisinin yetersiz olduğu görülünce rituksimab tedavisi kesilip, mevcut tedaviye siklofosamid eklendi. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısı ile dmah ve riosiguat başlandı. Semptomlar geriledi. NYHA dispne skoru 3 ve eko bulguları bir önceki ile benzer olarak saptandı. (Tartışma) Pulmoner endarterektomi (PEA) yapılın mı? PEA İlk tercihtir fakat otoimmün komponent kontrol altına alınamadığından perioperatif rekkürren PTE riski nedeni ile uygun bulunmadı. (VAKA-4) 24 yaşında, kadın hasta, sigara içicisi değil, 2018 şubat ayından beri kuru vasıfta öksürük, terleme PAAG 'de

sol hilus da genişleme olduğu görüldü ve lenfadenopati düşünüldü. Aside rezistant basil (ARB) negatif, yapılan bronkoskopi de sol ana bronş da diffuz ödem görüldü. Alınan bronşiyal biyopsi non-spesifik enflamasyon olarak raporlandı. Pürified protein testi (PPD) ve quantiferon testi pozitif saptandı, dörtlü anti-tüberküloz tedavisi 3 ay süre ile verildi. Radyolojik olarak mass opasite progrese olunca anti-tüberküloz tedavisi kesildi. (SORU-9) Bundan sonraki adım ne olmalı? Endobronşiyal ultrasonografik (EBUS) ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) non-malign doku olarak raporlandı, yapılan sol torakotomi cerrahi biyopsisinde fibrokazeifiye nodül, rifampisine duyarlı olarak raporlandığından, Temmuz 2018 de anti-tbc tedavisi tekrar başlandı. Kasım 2018 tümör boyutu stabil, sol frenik sinir paralizisi ve minimal plevral efüzyon saptandı. Anti-tbc tedavisine devam edildi. Ocak 2019 da acile hemoptizi ile geldi, toraks BT’de kitle boyutu progrese, bronkoskopi de sol ana bronş’da kanama odağı saptandı, bunun üzerine embolizasyon yapıldı. Daha önce alınan cerrahi biyopsiden ikinci görüş alındı. Aktif tbc kanıtının olmadığı, kronik mediastinit uyumlu bulgular olarak raporlandı ve CD-3, CD-20 pozitifliği saptandı.



Şekil 1. VAKA-1, Kardiyak outputun artması sonucu oluşan volüm yükünün neden olduğu pulmoner ödem ve deoksijenize kanın IVC ‘dan sağ atriyuma tekrar dönüş anomalisi (pulmoner ven dönüş anomalisinin var olduğu).



Şekil 2. VAKA-2, Multiple sayıda kist hidatik kistleri

Çıkarımlar:

- Progresif dispne ile başvuran hastalarda yapılan ileri tetkiklerde pulmoner hipertansiyon saptanıp vazodilatör tedavisine rağmen hala şikayetleri devam edenlerde vazodilatör tedavi artırılmasına rağmen klinik ve laboratuvar yanıt alınmadığında altta yatan bir anatomik bozukluk olabileceği düşünülüp tetkiklerin bu doğrultuda devam ettirilmesi ve nedene yönelik tedavi planlaması hasta prognozu açısından önem arz etmektedir.
- Ekinococcus granülosis genelde asemptomatik ve tek olarak görülmekle beraber multiple ve semptomatik olarak akciğer ve karaciğer dışında tutulumlar şeklinde klinik prezentasyonu olabileceği akılda tutulmalı ve Orta Doğu bölgesinde İran ve Kuzey Afrika'da kist hidatik yaygın olduğundan bu enfeksiyon etkeninin ayırıcı tanıda atlanmaması gerekir.
- Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda temel tedaviyi pulmoner endarterektomi oluşturmakla beraber otoimmün komponenti olan hastalarda bu komorbitite kontrol altına alınmadığında perioperatif rekürren emboli riski nedeni ile cerrahi tedavi uygun seçenek olmayabilir.
- Öksürük, terleme şikâyeti ile başvuran bir hastada radyolojik olarak saptanan tek taraflı hiler genişlemeye tanısız yaklaşımda cerrahi biyopsisinde kazeifikasyon nodülü saptanan hastada anti-tbc tedavisine klinik ve radyolojik yanıtsızlık durumunda alınan biyopsinin patolojik tanısından şüphe edilip tekrar değerlendirmeye tabii tutulması hasta etiyolojisini saptamada önemlidir.

Oturum adı: Human ex vivo models of interstitial lung disease

Oturum Numarası: 421

Özetleyen: Dr. Merve Sinem OĞUZ

Kurum: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: mervesinemoguz@gmail.com

Özet:

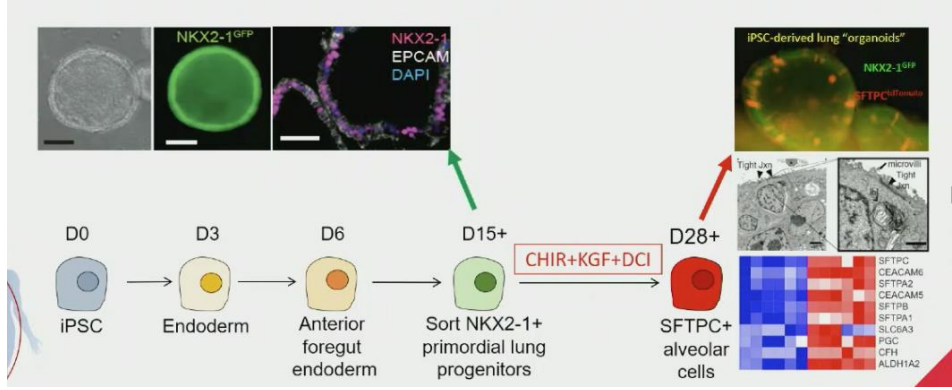
Tip II Pnömositi İncelemek için İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücrelerin Kullanılması

Bu oturumda Doktor Killian Hurley; yürüttüğü en son çalışması olan Tip II alveolar epitel hücrelerini (AEC2) incelemek için indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin kullanılması ile ilgili bir konuşma yapmaktadır. Sununun ana konusu 'Neden İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücre (IPSC)'den türetilmiş AEC2 Kullanarak Hastalık Modelleri Oluşturulmalıdır?' sorusudur.

Bu sorunun cevapları ise şöyledir:

1. Tip II (AEC2) hücrelere hastalardan erişmek zordur.
2. Hücre hatları, hastalarımızın genetik geçmişini temsil etmez.
3. Bu model,özdeş genetik geçmişe sahip bir kontrol grubunda mutasyonu düzeltme imkanı sunar.
4. İntertisyel akciğer hastalıkları için tükenmez hücre kaynağı -modelleme imkânı sunar. Bu tükenmez hücre kaynağı gelecekte hücre terapilerinin denemesi amaçlı kullanılabilir.

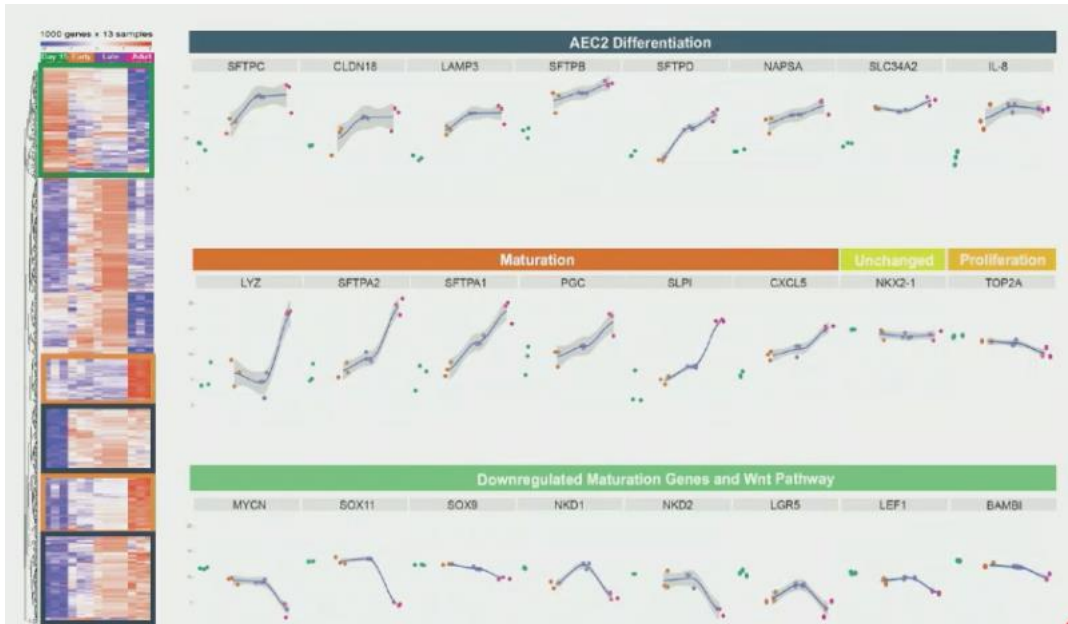
iAEC2, distal akciğerdeki hastalığı modellemek için kullanılabilir. Fakat tüm IPSC modelleri hedeflediğimiz saf hedef hücre popülasyonunu üretilmediği konusuna değinilmelidir. Tek hücreli zaman serileri, saf hücre popülasyonuna yol açan faktörleri ve zamanlamayı kesin olarak tanımlayabilir.



Şekil 1. IPSC'den Türetilmiş AEC2 üretmek

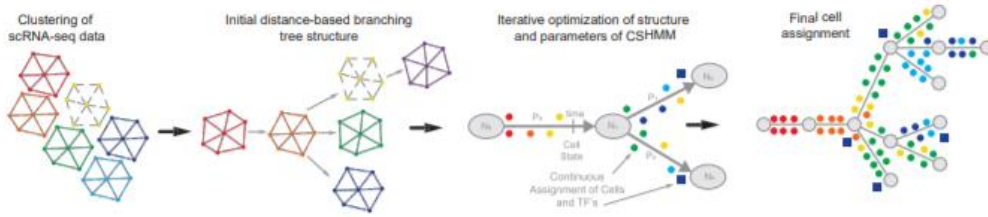
Mutasyonu bilinen bir hastadan kan örneği alındıktan sonra YAMANAKA faktörleri kullanılarak IPSC oluşturulmaktadır. IPSC endoderm olarak farklılaştırıldı. NK2 homeobox 1 (NKX2-1⁺) insan primordiyal akciğer progenitörlerini (PLP) oluşturuldu. (15. gün). Bu progenitörler nitrojen Jel içine koyularak 3 boyutlu doku kültürüyle sürfaktan protein C (SFTPC) + alveolar hücreler oluşturuldu (28. gün).

Fakat 15. günden 28. güne gelene kadar hücre yapısında değişimler görülmüş ve sadece yüzde 18'i normal kalmıştır. Bu yüzden daha kalıcı ve daha işe yarar yöntemler bulunması gerekmektedir. Daha iyi bir modelleme elde etmek için önemli olan kıyaslama yapabilmektir. Bunun için erken fetal dönemde, geç fetal dönem ve yetişkin akciğer alveol epitel hücreleri IPSC'den üretilen PLP'lerle karşılaştırıldı.



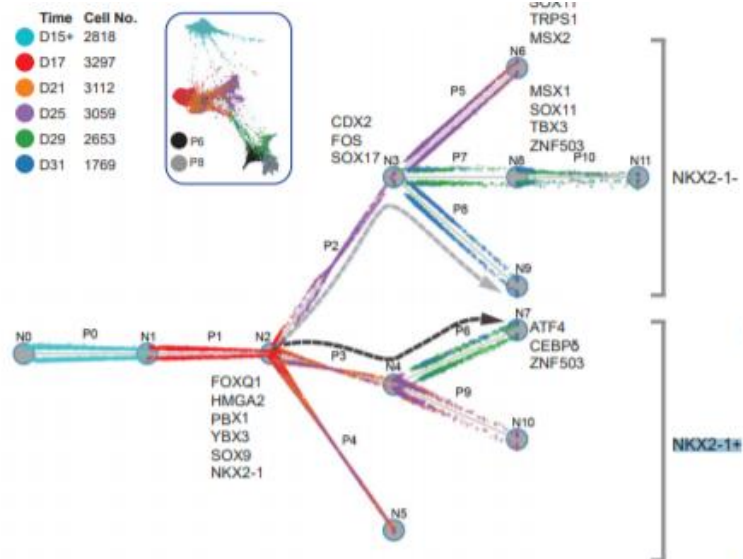
Şekil 2. ACE2 ve Wnt yolağını engelleyen genler

Örneklere bulk RNA sekanslaması yapılmış. Bunun sonucu da Şekil 2’de gösterildiği gibi AEC2'nin farklılaşması, AEC2'nin olgunlaşması, olgunlaşmayı ve Wnt yolağını engelleyen genler tanımlanmıştır. Bu güzel bir yol haritası olmakla beraber tek hücre düzeyinde gelişim yörüngelerini nasıl anlayabiliriz? 15-31 gün aralığındaki farklı zamanlardan 4000 hücre kullanarak scRNA-sekanslama yöntemiyle tek bir hücre haritası detaylandırıldı. BU hücrelerde SPRING algoritması akciğere ait olan ve olmaya markırlar tespit edildi.



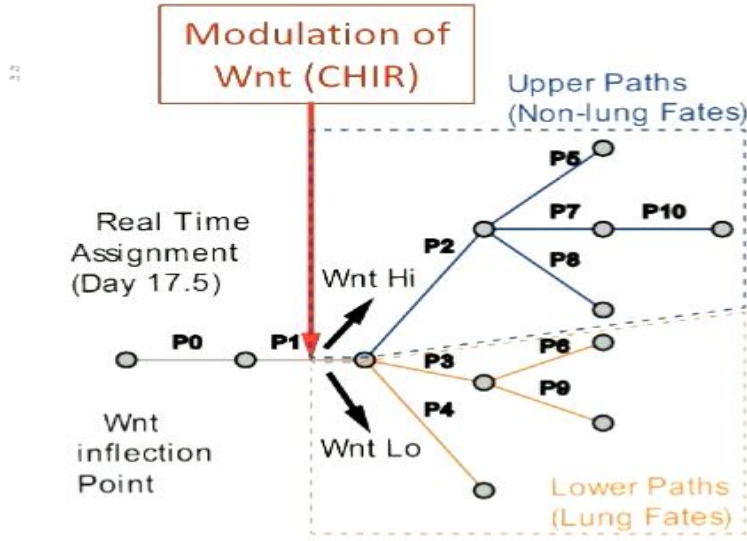
Şekil 3. Continuous-State Hidden Markov modeli

Hücrelerin dönüşümü; Continuous-State Hidden Markov modeline (CSHMMs) göre tahmin edilmektedir. Şekil 3’deki her bir nokta hücreyi temsil etmekte ve gri dairelerse bifurkasyon ve karar noktasıdır.



Şekil 4. CSHMMs modeline göre NKX2-1+ hüceleri

Şekil 4’deki CSHMMs modeline göre NKX2-1+ hücelerin olduğu siyah okla gösterilmiş yol akciğer hücrelerine dönüşümü gösterir.



Şekil 5. CSHMMs modeliyle belirlenen WnT yolağının modülasyonu

CSHMMs modeliyle belirlenen WnT yolağının modülasyon zamanı-17,5 gün- hücrelerin dönüşümünü belirlemek için kullanılır. Zamana bağlı olgunlaşma, iAEC2'nin stabil akciğer hücreleri olarak korunmasına yol açmaktadır. iPSC sistemi, kültürde iAEC2'nin belirsiz sayıda üretilmesine izin verir (Şekil 5).

Çıkarımlar:

- iAEC2, akciğer hastalıkları için çalışmak için gelişmekte olan bir araçtır
- Modeldeki heterojenlik büyük bir zorluk oluşturmaktadır.
- ScRNA-dizi zaman serisine hesaplama tabanlı yaklaşım iPSC modellerini keşfetmek için kullanılabilir.
- WnT modülasyonunun zamanlaması da etkili bir uygulamadır.
- Farklılaştırma protokollerini geliştirmek; insan hastalıklarını modellemek için kaynak sağlar.

Referanslar

1. Hwkins, F. Kramer, P. Jacob, A. Driver, I. Thomas, D. McCauley, K. Et al. (2017). Human lung progenitors derived from pluripotent stem cells. JCI <https://www.jci.org/articles/view/89950>
2. Yamanaka, S. Takashi, K. Tanabe, K. Ohnuki, M. Tomoda, K. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. Cell. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>
3. Weinreb, C. Wolock, S. . Tusi, B. K. Socolovsky, M. Allon. Jacob, K. et all (2017). Fundamental limits on dynamic inference from single-cell snapshots. PNAS. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714723115>

Bir Çipte Akciğer- Son Teknoloji

Bu oturumdaki konuşmacı Nuria Roldan, özellikle COVID-19 döneminde akciğer konusunda hayvan deneylerinin ve bu deneylerden elde edilen bulguların yeterli olmadığını belirtmektedir.

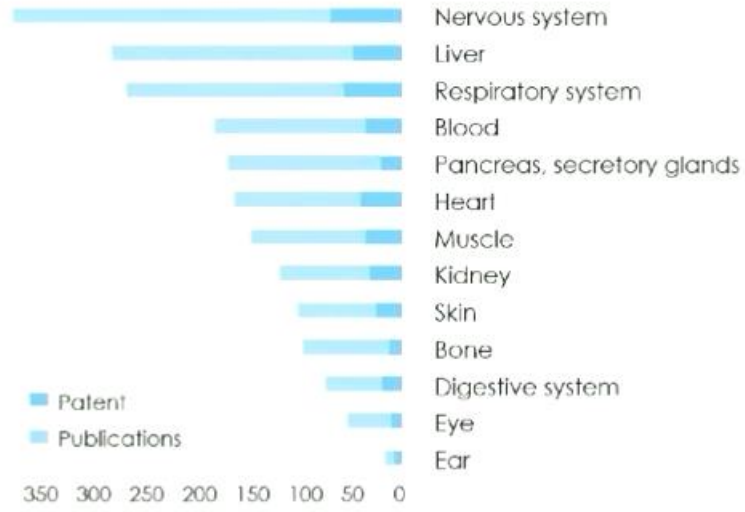


Şekil 1. MPS'de 3D doku kültürü ve organs-on-chip methodu

Embriyonik kök hücrelerden veya indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden üretilen akciğer organoidleri; akciğerlerin mikro çevresinden ve hastalık gelişimi, doku büyümesi ve onarımında gerekli olan hücre mimarisinden yoksundur (1).

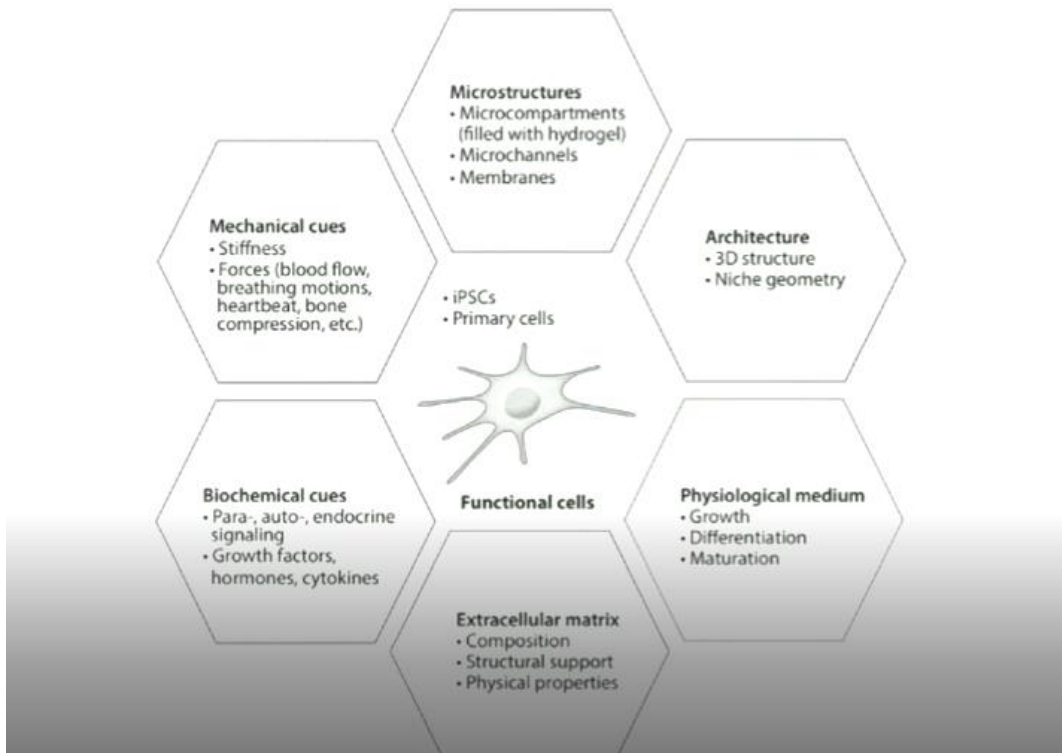
Bu yetersizliklerin üstesinden gelebilmek için mekanik çözümler olabileceğini savunan Roldan mikrofizyolojik sistemlerden bahsediyor. Doğal yerindeki hücre fenotipini indükleyen bir mikro ortamda insan veya hayvan dokularının doğal fizyolojisini özevrimleştiren biyomimetik cihazların kullanılmasına mikro fizyolojik sistemler (MPS) denmektedir. MPS'de 3D doku kültürü ve organs-on-chip methodu bulunmaktadır (Şekil 1).

Global trends in emulated tissue types (2019)



Şekil 2. Öykülmüş doku türlerinde küresel eğilimler

Şekil 2’de görüldüğü üzere yayınlanan çalışmalarda solunum sistemi 3. sırada yer almaktadır. Ancak patenti alınan çalışmalara bakıldığında ön plana çıkmaktadır (2).



Şekil 3.

Akciğer çip modelininin yapı taşında mühendislik veya biyolojik yönler yer almaktadır. Mekanik işaretlemler, mikro-yapı ve mimari mühendislik yönlerle ilişkilidir. iPSCs, Ekstraselüler matriks, biyokimyasal belirteçler ve fizyolojik ortam biyolojik yönleriyle ilişkilidir (Şekil 3) (3). Burada özellikle yeni geliştiren biyomembrana vurgu yapılmaktadır. Bu yapı epitel ve endotel hücreleri içermektedir. Üretilmesi çok basit, düşük maliyetlidir. Akciğer alveolar bariyeri olarak uygun geometrik, biyofiziksel, mekanik ve taşıma özelliklerine sahiptir (4).

Akciğer çiplerinin tarihi ile ilgili detaylara bakıldığında teknoloji ile birlikte çok daha farklı ve gelişmiş çipler üretildiğini ve bu çiplerin hepsinin aynı amacı olmadığını görmekteyiz.

Akciğer çipleriyle yapılan çalışmalar oldukça ümit vericidir. Proinflamatuvar uyarının (bakteriyel lipopolisakkarit, LPS) eklenmesiyle epitelial / endotelial bariyer bozulmasını, periferik mononükleer hücrelerin hasarlanması ve transmigrasyonunu içeren in vitro pulmoner inflamasyon modeli geliştirildi (5). TNF- α etkisiyle trombüs oluşumu ve İPF'de Nintedanib etkisiyle oluşan mikrovasküler geçirgenlik artışı gösterilmesi gibi önemli çalışmalar yapılmıştır (6,7). Bu çiplerin verdiği sonuçları anlayabilmek için daha kompleks modeller yaratıldı. Hastalığa karşı hücre bağışıklık yanıtı olan ve olmayan sistemleri kıyaslanmasıyla sonuçlar daha iyi anlaşılmaktadır (8). Akciğer çipleri yapılan çalışmalarda nano-partikülerin akciğer üzerinde zararlı etkileri değerlendirilebilmektedir (9).

Çıkarımlar:

- Mikrofizyolojik sistemlerin gelişmesi için akademik yönden, endüstriyel yönden ve klinik yönünden daha fazla gelişim gerekmektedir.
- Akciğer çip sistemleri aralarında birçok çeşit bulundurmaktadır ve zamanla daha da gelişmektedir. Bu sistem, akciğer ile ilgili hastalıkların öneminin giderek arttığı COVID-19 virüsü ile yüzleştığımız bu zamanlarda çok daha hızlı çözümlerden biri olarak önümüze çıkmaktadır.

Referanslar

1. Nawroth C., Langbein J., Coulon M., Gabor V., Oesterwind S., Benz-Schwarzburg J., von Borell E. (2019). Farm Animal Cognition—Linking Behavior, Welfare and Ethics. *Frontiers in Veterinary Science*. 10.3389/fvets.2019.00024
2. Mastrangeli M, Millet S, Orchid Partners T, Van den Eijnden-van Raaij J. Organ-on-chip in development: Towards a roadmap for organs-on-chip. *ALTEX*. 2019;36(4):650-668. doi: 10.14573/altex.1908271. PMID: 3166445

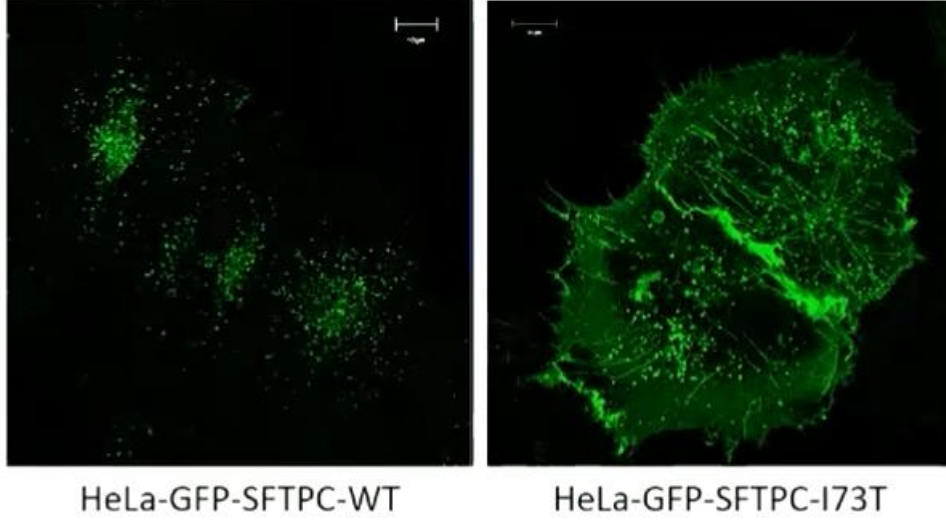
3. Guenat OT, Geiser T, Berthiaume F. Clinically Relevant Tissue Scale Responses as New Readouts from Organs-on-a-Chip for Precision Medicine. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*. 2020 Jun 12;13(1):111-133. doi: 10.1146/annurev-anchem-061318-114919. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31961712.
4. Pauline Zamprogno, Simon Wüthrich, Sven Achenbach, JanickD. Stucki, Nina Hobi, Nicole Schneider-Daum, Claus-Michael Lehr, Hanno Huwer, Thomas Geiser, Ralph A. Schmid, Olivier T. Guenat Lung-on-a-chip with a biological, stretchable membrane:New generation of in-vitro air-blood barrier model *European Respiratory Journal* Sep 2019, 54 DOI: 10.1183/13993003.
5. Nuria Roldan, Aude Rapet, Giulia Raggi, Maxime Epars, Kleanthis Fytianos, JanickD. Stucki et al.,A lung-on-chip in vitro approach to study inflammation at the alveolar level, *European Respiratory Journal* Sep2019, 54 (suppl63) OA1903; DOI: 10.1183/13993003
6. Jain A, Barrile R, van der Meer AD, Mammoto A, Mammoto T, De Ceunynck K, Aisiku O, Otieno MA, Loudon CS, Hamilton GA, Flaumenhaft R, Ingber DE. Primary Human Lung Alveolus-on-a-chip Model of Intravascular Thrombosis for Assessment of Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Feb;103(2):332-340. doi: 10.1002/cpt.742. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28516446; PMCID: PMC5693794.
7. Zeinali, S., Bichsel, C.A., Hobi, N. et al. Human microvasculature-on-a chip: anti-neovascularogenic effect of nintedanib in vitro. *Angiogenesis* 21, 861–871 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9631-8>
8. Deinhardt-Emmer S. Co-infection with *Staphylococcus aureus* after primary influenza virus infection leads to damage of the endothelium in a human alveolus-on-a-chip model. *Biofabrication*. 2020;12
9. Yara-Maria Proust, Nuria Roldan, Nicole Schneider-Daum, Claus Michael Lehr et al. Investigating the toxicological potential of inhaled aerosols in a breathing lung-on-chip *European Respiratory Journal* Sep 2019, 54 ; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA1900

İnterstisyel akciğer hastalığında (ILD) tip II pnömositin modellenmesinde hücre hatlarının rolü

Bu oturumun konusu Dr. Jennifer Dickens. Sunumun amacı İnterstisyel akciğer hastalığının hücre modellerine olan ihtiyacı anlamak, ölümsüzleştirilmiş hücre hatlarının rolünü göz önünde bulundurmak ve bunların sınırlarını anlamak olarak üçe ayrılmıştır. Bunları daha iyi anlatabilmek için Dr. Dickens kendi çalışması olan SFTPC'nin ailesel pulmoner fibrozdaki rolü ile ilgili çalışmasından yola çıkarak anlatım gerçekleştirmiştir.

SFTPC mutasyon familial ILD'ye neden olur En yaygın mutasyon, ATII'de SFTPC taşınmasının değişmesine neden olur. Mutant bir SFTPC'nin nasıl mistrafficking protein ve ATII işlev bozukluğuna neden olur sorusuna yanıt bulmak hedeflendi. Mekanizmayı incelemek için, mekanik hipotezi test etmek için kolayca manipüle edilebilen bir sisteme ve ATII hücresi benzeyen hücre yapısına ihtiyacımız var. Dr. Dickens kendi çalışması için HeLa hücrelerini kullandığını ve bunun nedeninin de bulunması kolay, manipüle etmesi kolay ve halihazırda bulunan reaktifleri olduğunu savunmaktadır. HeLa hücreleri ATII hücrelerine

benzememektedir. Hücre işlev ve proteinin taşınma bozukluğu sebebi olan genel bir biyolojik soruya yanıt aranmaktadır. Bu durum ATII hücrelerine spesifik değildir.



Şekil 1. GFP etiketli WT ve I73T mutan HeLa hücrelerinde SFTPC

HeLa hücrelerinde GFP etiketli WT ve I73T SFTPC'yi lokalizasyonlarını ve taşınmalarını incelemek için aşırı ekspres edilmiştir. Mutant olan SFTPC-I73T protein floresanla işaretlendiğinde hücre plazma ve organellerine anormal şekilde dağıldığı gözlenmiştir (Şekil 1).

GFP ile işaretli SFPTC proteinlerinin HeLa hücreleri içindeki transferleri ve lokalizasyonları takip edildi. Transfer reseptörü sayesinde hangi hücre yüzeyine gideceğini tahmin edilebilir. Akış sitometresi kullanarak niceliksel olarak doğrulanabilir. Proteinin hem sağlıklı hem de hastalıkta kinetiği bu yöntemle ortaya konulmuştur. Mass spektrometri analiziyle proteinin hücrelerde nasıl davrandığını; taşınırken neye bağlandığına ve bir mutasyon varlığında fonksiyonel etkileşimleri görüyoruz. Dr. Dickens tarafından yapılan bu deneyin amacı patojenik SFTPC mutantının yayılmasının altındaki mekanizmayı aydınlatılmaktır.

Çıkarımlar:

- Ölümsüzleştirilmiş hücreler (HeLa...) ATII hücreleri benzememekteydi. Bu çalışma, temel amaç biyolojik mekanizmaları tanımlamaktır. Bu sayede yeni ilaç hedefleri belirlenecek ve ilk taramaları yapılacaktır. Araştırmanın bir diğer katkısı da çalışması daha zor (ancak daha fizyolojik) sistemlerde doğru soruları sorulmasını sağlamak olmuştur.

Referanslar

1. Van Moorsel et al Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. Am) Respir Crit Care Med 2010;182:1419.
2. Nureki et al. Expression of mutant Stpc in murine alveolar epithelia drives spontaneous lung fibrosis. J Clin Invest 2018;128:4008
3. Giard et al in vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid Invest 2018;128:4008
3. Cooper et al. Long Term Culture of the A549 Cancer Cell Line Promotes Multilamellar Body Formation and Differentiation towards an Alveolar Type II Pneumocyte Phenotype. PLoS One 2016,11 e0164438
4. Swain et al Assessment of cell line models of primary human cells by Raman spectral phenotyping Biophys 12010981703

İdiyopatik Pulmoner Fibrozda (IPF) Akciğer Onarım Mekanizmalarını İncelemek İçin 3 Boyutlu Doku Kültürü

Konu ile ilgili sunumu Profesör Melanie Königshoff'tan dinlemekteyiz. Konuşma 3 ana başlık altına toplanmıştır ve bu başlıklar şöyledir:

- 1) Akciğer onarımını incelemek için neden insan dokusu temelli kültürlere ihtiyaç vardır?
- 2) Hassas kesim akciğer dilimleri (PCLS) metodolojisi hakkında bilgi edinmek
- 3) PCLS'de; IPF nasıl modellenir ve ilaçlar test edilir

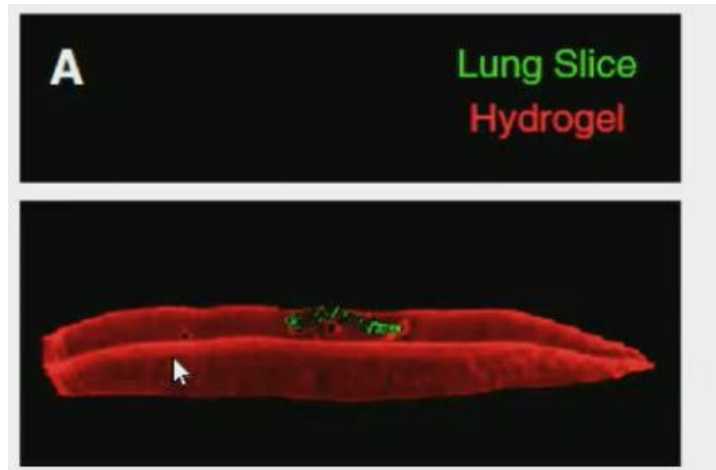
Königshoff'a göre hâlâ sınırlı terapötik tedavi seçeneklerimiz, insan akciğerinde hastalığı tetikleme konusunda sınırlı bilgimiz ve kronik akciğer hastalıkları konusunda sınırlı modellerimiz bulunmaktadır. Karmaşık insan akciğer mimarisini doğal bileşiminde yansıtan modellere yönelik karşılanmamış bir ihtiyaç bulunmaktadır. Bu yüzden bu konular üzerinde daha derin araştırmalar yapmak gerekmektedir.

Hassas Kesim Akciğer Dilimleri (PCLS)

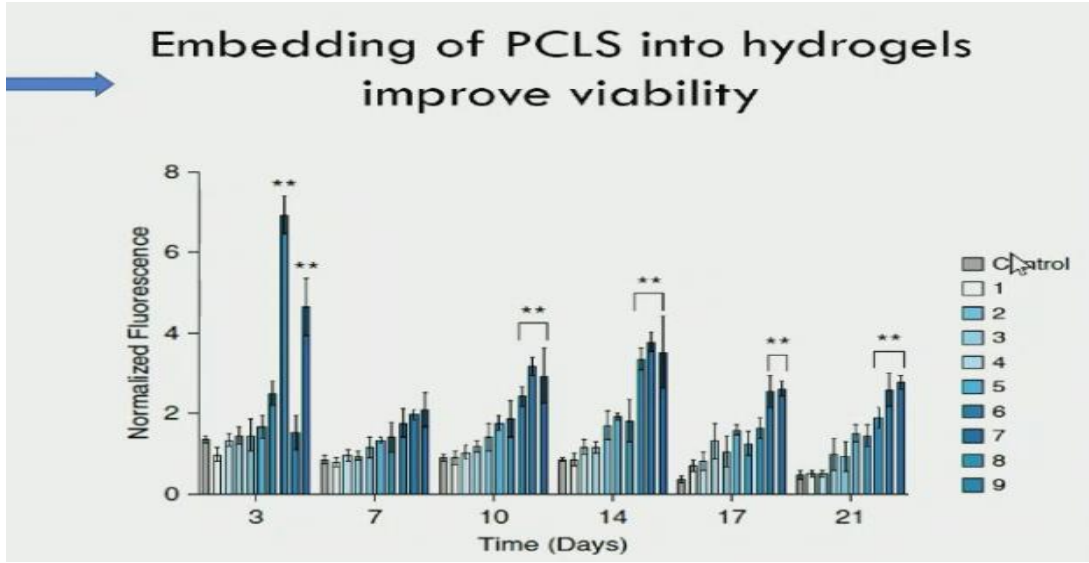
Bu metodu uygulayabilmek için elbette insan akciğer dokusuna ihtiyaç vardır. Bu metod birçok konuda yardımcı olmaktadır. Kültürde yaşayan hasta kaynaklı hastalıklı akciğer dokusu, ilaç keşfi ve doğrulama aracı olarak, MoA çalışmalarında ve biyobelirteç belirlenmesinde kullanılan bir metoddur. Hücre-hücre ve hücre-ECM etkileşiminin ex vivo olarak canlı görüntülenmesi, tanı, cevap ve çözüm sürecine ve ilaç çalışmalarına önemli katkıları bulunmaktadır. PCLS'nin tarihinden bahsedecek olursak, bu yöntemin şimdiden bile uzun zamandır kullanıldığını söylemek mümkündür. Kompleks PCLS Tarihi şemasına baktığımızda önemli olan tek nokta bu metodun uygulanmasında kullanılan teknolojinin kısa sürede çok hızlı bir değişim göstermesi ve ilerlemesidir. Buna ek olarak bu metodda kullanılan akciğer dilimlerinin görüntülenmesi ve analiz edilmesi için kullanılan teknoloji de

değişmiş ve bu da hastalıkları anlayıp yorumlamak açısından oldukça önemli bir gelişme olmuştur (1).

Bu önemli metodun aynı zamanda zorlukları ve bu zorlukların bazı çözümleri de bulunmaktadır. Bu zorluklardan bazıları standartlaştırılmış üretim ve yetiştirme olmaması, sınırlı kültür süresi, ventilasyon/ perfüzyon olmaması, yerleşik olmayan hücrelerin teste tabii tutulmaması gibi sorunlardır. Profesör Konishoff'a göre bu kadar hızlı ilerleyen bir teknoloji ile kısa zamanda bu zorlukların çözümüne ulaşılabilecektir. Yerleşik olmayan hücrelerin teste tabii tutulması problemini biraz daha açacak olursak bu, sadece elimizdeki akciğer dokusu ve bu dokunun içindeki verilerle çalışıyor olacağımızdan kaynaklanan problemler olacaktır. Yani bu akciğer dokusuna yakın olan herhangi başka bir dokunun içinde farklı bir hastalık ya da ters giden bir durum varsa biz buna akciğer dokusuna bakarak ulaşamayacağız ve bu yüzden bu ilerde bir problem yaratabilecektir.



Şekil 1. Hücre Canlılığı



Şekil 2. Farklı hücre yapışma ligand konsantrasyonları (RGDS, YIGSR) ile 3D baskılı tasarlanmış PEG hidrojenleri

Profesör Könishoff ve arkadaşının yaptığı çalışmanın sonucu olarak hücrede canlılığın arttığı gözlemlenmektedir. Bu çalışma yukarıda bahsedilen kültür süresinin limitli olması sorununa getirilebilecek bir çözüm üzerine yürütülmüş ve bunun gerçekte de mümkün olabileceğini göstermiştir (1).

Bir sonraki bölümde İPF'nin nasıl modelleneceğinden ve nasıl yeni terapötik tedaviler bulunabileceğinden bahsedilmektedir. İlk önce sağlıklı bir eksplant alınıp buradan bir hastalık modellemesi geliştirilmekte ve buradan hastalıklı bir eksplant elde edilmektedir (1). Böylelikle sağlıklı ve hastalıklı eksplantlar rahatlıkla karşılaştırılabilmektedir. Hastalık başlangıcındaki ilerlemeyi incelemek, yeni tedavileri tasarlamak ve doğrulamak için fırsatlar sunabilir (2). Sağlıklı PCLS'de ex vivo fibrozis induksiyonu oluşturmamızı fibrozis kokteyli olanaklı kılar. Bu Fibrozis kokteyli, transforming growth factor -b, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, tümör nekroz faktörü alfa ve lizofosfatidik asitten oluşmaktadır. Fibrozis kokteyli akciğer dilimlerine damlatıldıktan 48 saat sonrasında ex vivo hücrelerdeki değişimler kaydedilmiş ve bunların in vivo değişimlere çok benzer olduğu saptanmıştır (2-3). 48 saat içinde fibrotik kokteyl (FC) damlatılan grupta kontrol grubuna göre belirgin kollagen artışı görülmüştür. FC grubunda nintedanib tedavisi denenmiştir. Nintedanibin; epiteliyal gen ekspresyonu, proSP-C protein ekspresyonu ve SP-C salgılamasını düzenlediği görülmüştür (4).

Çıkarımlar:

- Yapılan çalışmada anlatılan metod kullanılarak erken fibrozun özelliklerini gösteren ve yeni tedavileri değerlendirmek için kullanılacak ex vivo model oluşturulmuştur.
- PCSL metodunu geliştirmek ve problemlili olan noktalarına çözüm üretmek için çalışmalar yapılmış ve metodun sorunlarından birkaç tanesine çözüm bulunmuştur.

Referanslar

1. Alsafadi HN, Uhl FE, Pineda RH, Bailey KE, Rojas M, Wagner DE, Königshoff M. Applications and Approaches for Three-Dimensional Precision-Cut Lung Slices. *Disease Modeling and Drug Discovery. Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020 Jun;62(6):681-691. doi: 10.1165/rcmb.2019-0276TR. PMID: 31991090; PMCID: PMC7401444.
2. Martin-Medina A, Lehmann M, Burgy O, Hermann S, Baarsma HA, Wagner DE, De Santis MM, Ciolek F, Hofer TP, Königshoff M. et al. Increased Extracellular Vesicles Mediate WNT5A Signaling in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Dec 15;198(12):1527-1538. doi: 10.1164/rccm.201708-1580OC. PMID: 30044642.
3. Alsafadi HN, Staab-Weijnitz CA, Lehmann M, Lindner M, Peschel B, Königshoff M, Wagner DE. An ex vivo model to induce early fibrosis-like changes in human precision-cut lung slices. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017 Jun 1;312(6):L896-L902. doi: 10.1152/ajplung.00084.2017. Epub 2017 Mar 17. Erratum in: *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 Apr 1;318(4):L844. PMID: 28314802.
4. Lehmann M, Buhl L, Alsafadi HN, Klee S, Hermann S, Königshoff M et al. Differential effects of Nintedanib and Pirfenidone on lung alveolar epithelial cell function in ex vivo murine and human lung tissue cultures of pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018 Sep 15;19(1):175. doi: 10.1186/s12931-018-0876-y. PMID: 30219058; PMCID: PMC6138909.

9 EYLÜL ÇARŞAMBA OTURUMLARI

<u>ÖZETLEYEN</u>	<u>KONU</u>	<u>OTURUM NO</u>
Nazlı ÇETİN	State of the art session: Thoracic oncology	441
Tuba ÇİFTÇİ KÜSBECİ	Joint session: What's new with ground-glass opacities? A joint ERS/ESTS symposium	444
Merve Sinem OĞUZ	Hot topics: Interstitial lung disease patients in the intensive care unit	448
Halime YILDIRIM	State of the art session: Interstitial lung diseases Interstitial lung diseases (ILD) and beyond	455
Ali FIRINCIOĞULLARI	Symposium: Digital health: a brave new world?	456
Özlem ATAÖĞLU	State of the art session: Respiratory infections Big data in clinical practice	470
Hüseyin ARIKAN	Hot topics: Hot topics in intensive care: COVID-19: Lessons learned	476
Dilek KARADOĞAN	Symposium: Improving the delivery of tobacco-use treatment Successful stories in European and non-European countries	477
Ümran ÖZDEN SERTÇELİK	Symposium: Community acquired pneumonia – new guidelines, major advances?	478
Demet POLAT YULUĞ	State of the art session: Respiratory critical care Diagnostic strategies in acute respiratory failure in the ICU	484
Zehra Nur TÖREYİN	Hot topics: Air pollution and COVID-19: what we know, what we need to know Research needs regarding interactions and susceptibility to SARS-CoV-2	485
Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK	Symposium: The future of bronchiectasis management	486
Bilge YILMAZ KARA	Symposium: Managing frailty in patients with acute or chronic lung disorders	490
Hüseyin ARIKAN	Symposium: E-cigarette or Vaping, product use Associated Lung Injury (EVALI)	491

Oturum Adı: Thoracic Oncology

Oturum Numarası: 441

Özetleyen: Dr. Nazlı ÇETİN

Kurum: Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: nazlicetin@yandex.com

Özet:

Methods of managing lung cancer and other intrathoracic tumours based on the latest developments in imaging, pathology and molecular biology

Andrea Aliverti ve Rudolf Huber'in başkanlığını yaptıkları Thoracic Oncology oturumunda 5 sunum yapıldı.

Implementation of lung cancer screening in Europe: the way forward

Emma O'Dowd

İlk konuşmacı Emma O'Dowd "Implementation of lung cancer screening in Europe: the way forward" başlıklı sunumunda akciğer kanseri taramasında uygulamadaki zorluklar, şimdiye kadar ne öğrendik ve gelecekteki adımlar alt başlıklarını aktardı. Avrupa uygulamasını özetleyen meta-analizde 7 randomize kontrollü çalışma 84558 katılımcı incelenmiş ve düşük doz BT (DDBT) ile tarama sonucunda akciğer kanserine özgü mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir (risk oranı: 0.83) (1). Birleşik Krallık'ta yapılan 5 ayrı çalışmanın sonucunda da tespit edilen akciğer kanserlerinin çoğunluğunun Evre 1-2 hastalık olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile akciğer taramasının yararlarına ilişkin pek çok gerçek yaşam verisi olduğunu vurgulayan O'Dowd konuşmasının devamında zararlara yönelik çekinceleri tartıştı. Akciğer kanseri taramasında yüksek oranda yanlış pozitiflik önemli sorunlardan biridir. İngiltere'de yapılan, risk skoru pozitif değerlendirilen 1429 katılımcının dahil edildiği bir pilot çalışmada DDBT sonrası katılımcıların %83'ünün negatif bulgulara sahip olduğu ve rutin taramaya döndüğü görülmüştür. Tüm katılımcıların sadece %5'i pozitif kabul edilmiş sonrasında %52'si akciğer kanseri tanısı almıştır (2). O'Dowd, 2018'de İngiltere'de yapılan serviks kanser tarama çalışması ile kıyaslandığında akciğer kanserinin taranması gerektiğini vurgulamaktadır (Şekil 1). Ve sonuçta İngiliz Toraks Derneği, Fleischner Derneği ve Amerikan Radyoloji Derneği kılavuzları genel çerçeveyi çizmektedir. O'Dowd sunumunda

tarama programlarının bazı riskleri ve kısıtlılıklarına da dikkat çekmeye devam ediyor. National Lung Screening Trial Research Team'in 2019'da yayınlanan uzun dönem takip çalışmasında DDBT ile taranan grup ile kontrol grubu arasında mortalite benzer ve akciğer kanseri insidansında anlamlı artış olmadığı görüldü (3). Taramanın psikolojik etkinliği açısından ise DDBT sonrası pozitif sonuçta kısa zamanda (2 hafta) stresin arttığı ancak uzun zaman kontrolünde (2 yıl) anlamlı stres artışı olmadığı gösterilmiştir (4). Bir diğer sorun benign rezeksiyonlar ile ilgili ise O'Down, Birleşik Krallık verilerinden elde edilen yaklaşık 20 bin katılımcının değerlendirildiği meta-analize dikkat çekiyor ve %5 gibi düşük bir oranda olduğunu paylaşıyor (Şekil 2) O'Down'a göre faydaları arttırmanın yolu aslında taranacak yüksek riskli grubu belirlerken riskleri doğru tespit edebilmek. Yaş ve sigara içme öyküsü ön planda olsa da bununla ilgili net bir modelleme yok. Çalışmalarda farklı modeller kullanılmaya devam ediliyor. Özellikle Birleşik Krallık'ta ABD ile kıyaslandığında katılım daha umut verici. Birinci basamak sağlık hizmetleri kayıtları ile yaş, sigara içme ve diğer verilere ulaşılabilir olması incelemeyi kolaylaştırabiliyor. O'Down başka önemli bir kaygının ise işgücünün yetersizliği olabileceğini belirtiyor. Radyoloji üzerinden örneklenecek olursa 100 bin insan başına düşen radyolog sayısı sabit görünse de emekli olan hekimlerden daha azının işe başladığı yönünde çalışmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle bu konuda daha çok çalışmaya ve ileriye dönük planlanmaya ihtiyaç vardır. BT kapasitesi de bir diğer sorun olabilir. Taramalar için yeterli olabilecek kapasite ve yatırım gereğinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Avusturalya ve Asya ile karşılaştırıldığında Avrupa'da sayıların düşük olduğu görülmektedir (5). Başka bir endişe de maliyettir. Bununla ilgili yapılan 6 çalışmada da maliyetin, Birleşik Krallık'ta yaşam kalitesi-maliyet etkinliği ile belirlenen kişi başına 30000 pound'un altında olduğu görülmektedir (6-11). O'Down uygulamaya yönelik zorlukları simgeleyen şekilde, iyi kanıtlar elde edilen yerleri yeşil, acil müdahale edilmesi gereken sorunları kırmızı ile belirtmektedir. (Şekil 3) Sonuç olarak DDBT'nin akciğer kanseri ölümlerini azalttığını biliyoruz, ancak faydaları en üst düzeye çıkarmak ve zararları en aza indirmek için ortak protokollere ve kalite güvencesine ihtiyacımız var. Temel konulardan biri, işgücü ve son teknoloji ekipman ve tesisler için kapasite ihtiyaçlarının ileriye dönük planlanması olacaktır.

Perioperative systemic therapy in resectable lung cancer: from standard operating procedures to immuno-oncology and back

Isabelle Opitz

Oturumun ikinci konuşmacısı Isabella Opitz ise rezektabl küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) perioperatif sistemik tedaviye ilişkin görüşlerini paylaştı. Konuşmasına European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzunu (12) hatırlatarak başlayıp, evre 2 -3 KHDAK'de ve komorbiditeler, post-op iyileşme durumu gibi özellikler dikkate alınarak evre 1B KHDAK'de cerrahinin yanında sistematik tedavi de verilmesi gerektiğini vurguladı. Şimdiye kadar kılavuzlarda genellikle cisplatin ile ikili kombinasyonlar yer alırken, hedefe yönelik ajanlar yoktu. Cerrahi ve adjuvan kemoterapiye rağmen sağ kalımların düşük olduğu, bu noktada immünoterapilerin umut verici tedaviler olabileceğine dikkat çekildi. Kontrol noktası inhibitörlerine (özellikle PD-L1 %50 den fazla görülmekte) karşı geliştirilen monoklonal antikorlar hem erken hem de ileri evre KHDAK'de kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 4) (13). Neoadjuvan immünoterapi tümörün rezektabilitesini arttırabilir (14) Ek olarak rezidü tümör hücresi ne kadar az ise sağ kalımın artacağı da gösterilmiştir (15) 22 hastanın dahil edildiği bir çalışmada neoadjuvan anti PD-L1 ile 20 hasta rezektabl olmuştur (16) Neoadjuvan immünoterapi ile ilgili çok sayıda devam eden çalışma vardır (Şekil 5) (17). Ayrıca neoadjuvan kemoterapi+immünoterapi kombinasyonunun uygulandığı erken evre (1B-3A) KHDAK'de çalışmalar devam etmektedir, bazılarında majör patolojik yanıt alındığı da gösterilmiştir (18). Neoadjuvan tekli ya da kombine kullanımlarının yanı sıra operasyon sonrası adjuvan immünoterapi ile yapılan çalışmalar da devam etmektedir (19, 20) Sonuçta; erken ya da lokal ileri evre, oligometastatik KHDAK'de neoadjuvan immünoterapi ardından cerrahi güvenlidir, umut verici sonuçlar gösterilmiştir. Kombine immüno-kemoterapi çalışmaları devam etmektedir. Bunlar gelecekteki tedavi konseptini önemli ölçüde değiştirebilir. Çalışmalarda genellikle sağ kalım, patolojik cevap değerlendirilmektedir. Radyolojik yanıt değerlendirmesi önemli araştırma noktalarından olacaktır.

Radiotherapy in small cell lung cancer: patient options

Corrine Faivre Finn

Oturumun üçüncü konuşmasında Corrine Faivre Finn küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) radyoterapi uygulamaları hakkında görüşlerini anlattı. Finn konuşmasında özetle evre 1-3 KHAK'de torasik radyoterapi, profilaktik kraniyal ışınlama (PKI) ve bunların

toksisitesini aktardı. Evre 1-3 KHAK küratif olabilmesi ve tüm KHAK'lerin önemli bir kısmını kapsaması nedeniyle sunumda bu sınırlı hastalık grubu üzerinde durulmuştur. Genellikle  ks r k, hemoptizi, g g s ağrısı, disfaji gibi pek çok semptomu neden olabilecek santral kitleler ile tespit edilen KHAK'de uzun yıllardır esas tedavi kemoterapi olsa da radyoterapi de önemli diğer tedavidir. KHAK kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt verse de düşük sağ kalımının nedeni, nüksün ve özellikle beyin olmak üzere uzak metastazların fazla olmasıdır. Bu nedenle tüm evre 1-3 hastalar kemoterapi+radyoterapi kombinasyonunu alırlar. Kemoterapi ve radyoterapi sıralaması hastalığın lokalizasyonu, boyutu, komorbiditelere göre değiştirebilir. Kemoterapinin tamamlanmasından sonra da radyoterapi verilebileceği gibi eđ zamanlı da verilebilir. Şimdiye kadar evre 1-3 KHAK tedavisinde mevcut kanıtlarımız ve standart tedavimizi özetleyecek olursak; kemoradyoterapi (KTRT) kombinasyonu kemoterapiye göre ölüm riskini %15 azaltır. (21, 22) Erken radyoterapi uygulaması 3 yıllık sağ kalımda %10 artış sağlar (23). Eđ zamanlı KTRT, ardışık kemoradyoterapi ile karşılaştırıldığında da 5 yıllık sağ kalımda yaklaşık %6'lık artış görülmüştür (24) Ayrıca en iyi sağ kalımın erken, günde iki kez eđ zamanlı KTRT vermek olduğunu (25, 26) ve profilaktik kraniyal ışınlamanın sağ kalımı arttırdığını (27) biliyoruz. Günde iki kez radyoterapi ile günde bir kez yapılan radyoterapi kıyaslandığında 2 ve 5 yıllık sağ kalımlarda anlamlı artış olsa da toksisitenin de artabileceğine dair çekinceler bildirilmiştir. (26) Ancak sınırlı KHAK'de günde iki kez KTRT ile bir kez KTRT'yi karşılaştıran çok uluslu, randomize faz 3 çalışmada iki grup arasında etki ve toksisite açısından anlamlı farklılık görülmemiş, modern RT tekniklerinin kullanılmasıyla toksisite beklenenden daha düşük kaydedilmiştir. Çalışmanın sonucunda günde iki kez radyoterapi standart bakım olarak kabul edilmeye devam edilmesi, kemoterapi ile eđ zamanlı olarak günde iki kez radyoterapinin iyi tolere edilebilir olduğu ve günde bir kez tedaviye göre daha iyi uyum ve daha kısa tedavi süresi sağladığı belirtilmiştir. Pragmatik bir bakış açısıyla, departman lojistiği veya hasta seçimi nedeniyle günde iki kez radyoterapi verilmesi imk nsız olduğunda günde bir kez radyoterapinin düşünülebileceği ifade edilmiştir. (28) Finn konuşmasında, KHAK'de diğer bir uygulama olan profilaktik kraniyal ışınlamanın ise kimlere ve ne zaman verileceğine dair öneriler de paylaşmıştır. KTRT'ye yanıtlı, performansı iyi (PS 0-2) hastalara, eđ zamanlı KTRT sonrası ya da sıralı KTRT verilmişse konsolide torasik RT sonrası verilmelidir. PKI'da en önemli sınırlama toksisitedir. Laterji, intrakraniyal basıncı artışı, kafa derisi reaksiyonu, sa  uzamasında gecikme, yürüyüş ve hafıza problemleri görülebilir. PKI  ncesi nörobilişsel bozuklukların değerlendirilmesi önemlidir. PKI sonrası geç toksisitenin

tespitinde sınırlılıklar vardır. (29) Sınırlı evre (1-3) KHAK'deki ilerlemeyi özetleyecek olursak yalnızca KT'den şimdi kullanılan eş zamanlı KTRT protokolüne 5 yıllık sağ kalımda artış görülmektedir. (Şekil 6) Sonuç olarak Evre 1-3 küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde radyoterapi ile ilerleme sağlanmıştır. Performansı iyi hastalarda standart tedavi, kemoterapi ile eş zamanlı günde iki kez RT ve kemoradyoterapiye yanıt verenlerde profilaktik kraniyal RT'dir. Biyolojik çalışmayı arttırmaya ve tedaviyi kişiselleştirmeye ihtiyaç vardır.

Update on supportive care

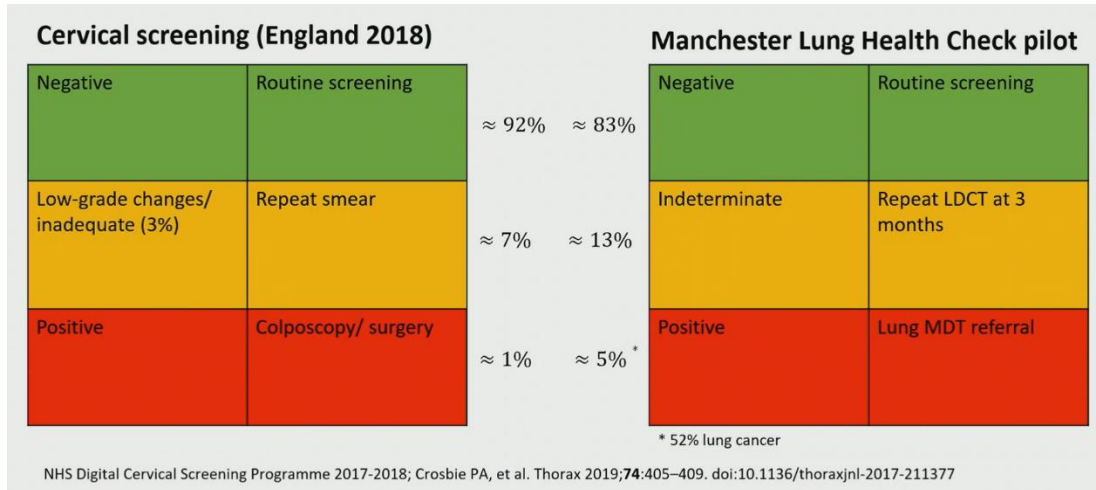
Dragana M. Jovanović

Oturumun dördüncü konuşmacısı Dragana Jovanovic ise destekleyici bakımdaki güncellemeleri aktardı. Destekleyici bakım kanserin etkilerinin ve tedavisinin yan etkilerinin önlenmesidir. Tanıdan antikanser tedavisine ve tedavi sonrası bakıma kadar hem fiziksel hem de psikolojik semptomların ve tedavi yan etkilerinin yönetimini içerir. Palyatif bakım ise DSÖ'nün tanımına; başta ağrı olmak üzere fiziksel, fizyolojik, psikolojik sorunların erken tespit edilip doğru değerlendirilmesi ile yaşamı tehdit eden hastalık ile karşılaşan hastaların ve ailelerin yaşam kalitesini arttırmayı amaçlayan manevi bir yaklaşımdır. Palyatif bakım kavramı yıllar önce Dame Cicely tarafından yayınlanmış, hem hasta hem de ailesinin yalnızca fiziksel ağrı değil fizyolojik, ruhsal, sosyal sorunlarını ele alarak gelişmiştir. Onkoloji ile palyatif bakımın entegre olmasının başarılı sonuçları gösterilmiştir. Yalnızca yaşam kalitesinde iyileşme değil aynı zamanda daha uzun sağ kalım ile daha az agresif yaşam sonu bakım görülmüştür. (30) Onkolojik tedavi ile palyatif bakımın erken entegrasyonunun olumlu sonuçlarını gösteren çok sayıda çalışma ve kılavuz bulunmaktadır. (R2,3,4,5) Kılavuzların farklı standartları olsa da rutin semptom taraması, ileri bakım planlarının dökümantasyonu ve palyatif bakıma erken sevk entegrasyonunun başlıca göstergeleridir. Palyatif bakımda yeni olan ise hasta merkezli yaklaşımdır. ESMO tarafından da önerilen bu hasta merkezli yaklaşımda hastalar karar verme sürecine dahil edilir. Bütüncül yaklaşım ile semptom kontrolünde iyileşme, anksiyete ve depresyon görülmesinde azalma, etkisiz kemoterapi uygulamasının azalması sonuç olarak klinik sonuçlarda iyileşme sağlanmaktadır. (Şekil 7) Bu yaklaşımda en önemli sorunlardan biri hastaların hastalığı, prognozu hakkındaki gerçeğe başa çıkabilmesidir. Bu nedenle iletişim becerileri, umutlar ile gerçeklik arasındaki dengeyi kurabilmek ve hastaya gerçekçi beklentiler sağlayabilmektir.

Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): Impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival

Jan Van Meerbeeck

Oturumun beşinci konuşmasında Jan Van Meerbeeck, COVID-19'un akciğer kanseri üzerindeki etkisini aktardı. Kanser hastaları COVID-19 ilişkili komplikasyonlar ve ölüm açısından daha yüksek risklidir. Kanserler içinde ise hematolojik ve torasik malignitelerde mortalite daha yüksektir. Yaş, performans skoru, komorbiditeler, hastalık evresi, cinsiyet, sigara öyküsü prognozda önemlidir. Viral immün yanıt ile immünoterapi arasındaki etkileşim ise henüz netleşmemiş ve üzerine çalışılması gereken bir konudur, ilk çıkarımlar immünoterapinin COVID-19 enfeksiyonu üzerine olumsuz etki ettiği yönündedir (36-42). Meerbeeck konuşmasının devamında Thoracic Cancers International COVID-19 Colloboration (TERAVOLT) çalışmasını özetledi (43). Çok merkezli, uluslararası, gözlemsel, kesitsel retrospektif çalışmada torasik malignite öyküsü olup SARS-Cov-2 ile enfekte olan hastalar değerlendirildi. COVID-19 gelişen torasik maligniteli hastaların demografik özelliklerini, sağ kalımlarını, kanser özellikleri ve tedavilerini tespit etmeyi, klinik seyrini, sağ kalımı etkileyebilecek tedavi stratejilerini belirlemeye yönelik veriler sağlamayı amaçlayan bu çalışmada 20 Ağustos'a kadar elde edilen verilerin incelemesini paylaştı. RT-PCR'da SARS-CoV-2 tespit edilen ya da > 37,5 ateş, oksijen saturasyonunda en az %5 azalma, öksürük, ishal, otitis miyalji, artralji, konjuktivit, burun akıntısı gibi semptomlar ile doğrulanmış COVID-19'lu kişiyle teması olan şüpheli vakalar ve görüntüleme COVID-19 ile uyumlu bulguları olanlar dahil edildi. 1053 hastasının %53'ü erkek, medyan yaş 68'ti. %98'i Avrupa nüfusündandı. %82 KHDAK ve %58'i evre 4'tü. %74'ü aktif sistemik kanser tedavisi görmekteydi. Ateş, dispne, öksürük başlıca semptomlardı ve hastaların %49'unun BMI \geq 25 idi. %84'ünde komorbid hastalık vardı; en sık hipertansiyon, KOAH, vasküler hastalıklar, diyabet. Hastaların %72'sine hastane yatışı, %16'sına yoğun bakım takibi, %8'ine mekanik ventilasyon desteği yapıldı. Hastaların %33'ü COVID-19 enfeksiyonundan sonra tedavisine devam etti. Kanser tiplerine göre mortalite, morbidite değerlendirilmesi Şekil 8'de gösterilmiştir. Prognostik değişkenler analiz edildiğinde ise performans skoru, sigara içiciliği, yaş (referans yaş 65), kanser evresi, COVID-19 tanısından önce steroid kullanıp kullanmadığı önemli görülmüştür.



Şekil 1.

• Pooled data from UKLS, LSUT, Nottingham, Liverpool and Manchester (unpublished)- 11815 participants

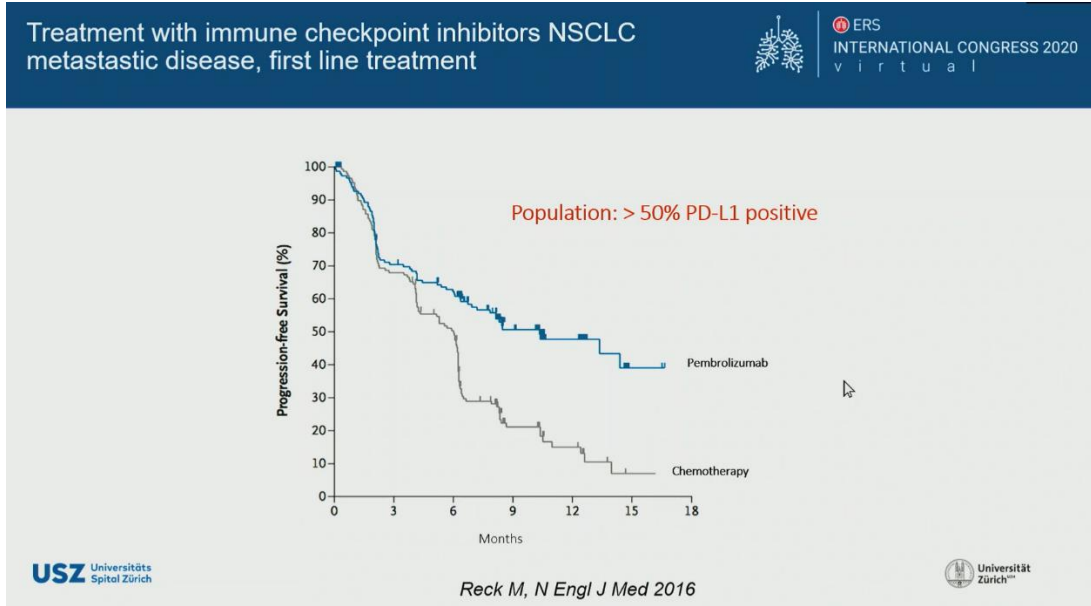
	N	%
Number with major complication from invasive testing/treatment# for lung cancer	3	0.03
Number of deaths as a result of investigation/management# with lung cancer	2	0.02
Number undergoing invasive testing* for benign disease (not including surgery)	61	0.5
Number undergoing lung resection for benign disease (5% benign resection rate)	9	0.07
Number with major complication from invasive testing/treatment# for benign disease	0	0
Number deaths as a result of invasive testing/treatment# for benign disease	0	0

* Bronchoscopy or biopsy #Bronchoscopy, biopsy or surgery

Şekil 2.



Şekil 3. Akciğer kanseri görüntüleme



Şekil 4. KHDAK metastatik hastalığı immün kontrol noktası inhibitörleri ile başlangıç tedavisi

Trials with neoadjuvant immunotherapy for NSCLC

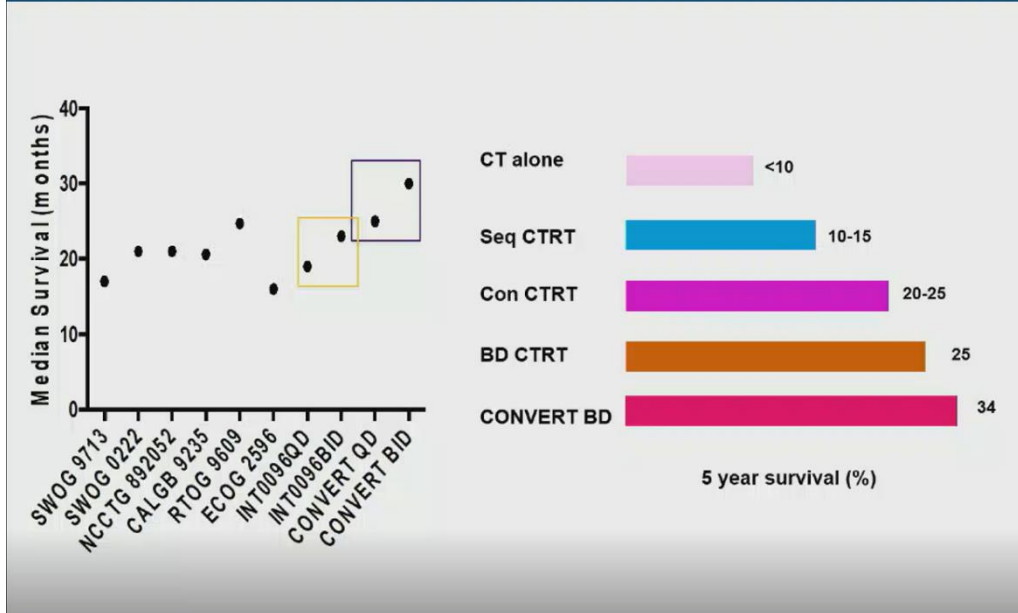
Table 1 Selected trials of neoadjuvant immunotherapy for NSCLC

Trial identifier	Phase	Sponsor	Stage	Intervention	Primary endpoint
NCT02259621	2	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center	IB-IIIA	Nivolumab with or without ipilimumab	Safety and feasibility
NCT02998528	3	BMS	IB-IIIA	Nivolumab and ipilimumab versus chemotherapy	MPR
NCT03158129	2	M.D. Anderson Cancer Center	I-IIIA	Nivolumab with or without ipilimumab	MPR
NCT02818920	2	Duke University Medical Center	IB-IIIA	Pembrolizumab (neoadjuvant and adjuvant)	Surgical feasibility rate
NCT02927301	2	LCMC-3, Genentech	IB-IIIA	Atezolizumab	MPR
NCT02572843		Swiss Group for Clinical Cancer Research	IIIA (N2)	Durvalumab	Event-free survival (EFS)
NCT03081689	2	Spanish Lung Cancer Group	IIIA (N2)	Nivolumab, carboplatin, paclitaxel	PFS

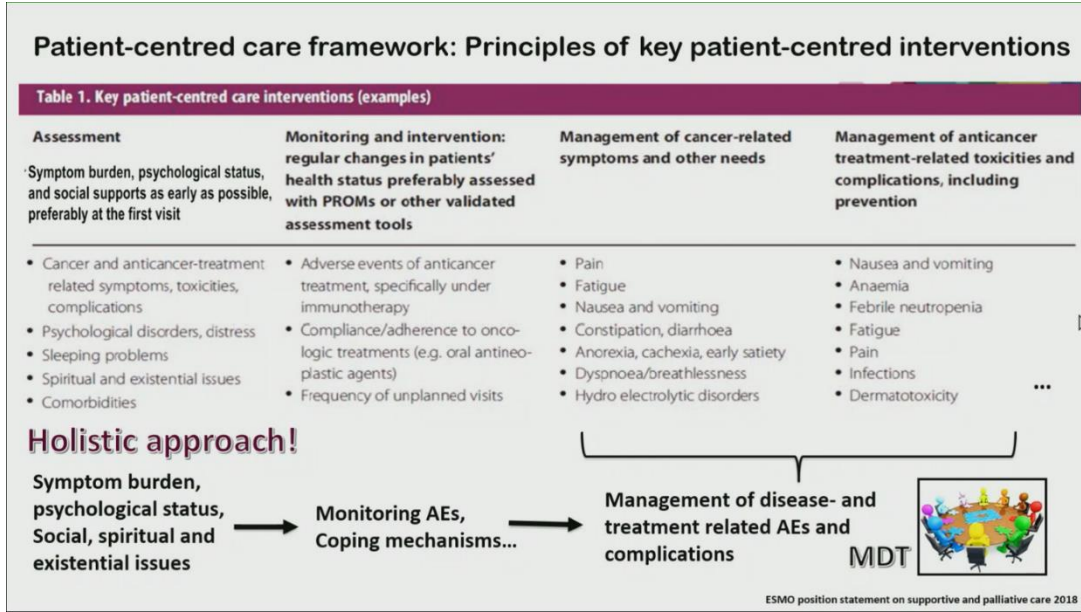
NSCLC, non-small cell lung cancer; BMS, Bristol Meyer Squibb; LCMC, Lung Cancer Mutation Consortium; MPR, major pathologic response rate.

Şekil 5. KHDAK için neoadjuvan immünoterapi ile denemeler

Progress in stage I-III SCLC



Şekil 6. KHAK evre I-III'de ilerleme



Şekil 7. Temel hasta merkezli önlem prensipleri

	All	SCLC	MPM	TET	NET
N	1053	104	38	23	26
MORTALITY n/N (%)					
All cause-mortality	35,5	41	45	22	33
Covid-19 related death	79,4	36	36	22	25
HOSPITALIZATION n/N (%)					
Overall hospitalization	78,3	74	91	78	92
ICU admission	8,3	14	9	28	0
Median length of hosp (d)	10	14	7	9,5	6

SCLC: small cell lung cancer; MPM: malignant pleural mesothelioma; TET: thymic epithelial tumours; NET: neuro-endocrine tumours

Şekil 8. Torasik maligniteli COVID-19 hastalarının kanser alt gruplarına göre mortalite ve morbidite değerlendirilmesi

Çıkarımlar:

- Akciğer kanserinde tarama uygulamalarının akciğer kanseri ilişkili ölümleri azalttığını artık biliyoruz, ancak faydaları en üst düzeye çıkarmak ve zararları en aza indirmek için ortak protokollere ve kalite güvencesine ihtiyacımız var. Temel konulardan biri işgücü, teknolojik ekipman ve tesisler için kapasite ihtiyaçlarının ileriye dönük planlanmasıdır.
- Neoadjuvan immünoterapi ardından cerrahi güvenlidir, umut verici sonuçlar gösterilmiştir. Kombine immüno-kemoterapi çalışmaları devam etmektedir. Bunlar gelecekteki tedavi konseptini önemli ölçüde değiştirebilir. Çalışmalarda genellikle sağ kalım, patolojik cevap değerlendirilmektedir. Radyolojik yanıt değerlendirmesi önemli araştırma noktalarından olacaktır.

- Evre 1-3 küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde radyoterapi ile ilerleme sağlanmıştır. Performansı iyi hastalarda standart tedavi, kemoterapi ile eş zamanlı günde iki kez RT ve kemoradyoterapiye yanıt verenlerde profilaktik kraniyal RT'dir. Biyolojik çalışmayı arttırmaya ve tedaviyi kişiselleştirmeye ihtiyaç vardır.
- Palyatif bakım için önerilen hasta merkezli entegre modeldir. Hasta merkezli bakım hastanın prognozu ve tedavi amacından bağımsız olarak onkolojik bakımın bir parçası olmalıdır. Hasta ve aileyi de karar verme sürecine dahil eden bütüncül bir yaklaşım hastanın klinik sonuçlarını, yaşam kalitesini, semptom kontrolünü iyileştirir. Anksiyete ve depresyon görülmesi ile etkisiz kemoterapi kullanımını azaltır, kaynakların kullanımını iyileştirir.
- COVID-19lu torasik malignite hastaları diğer popülasyona kıyasla daha yüksek mortaliteye sahiptir. Torasik maligniteler içinde ise KHAK ve mezotelyomada mortalite daha yüksek görülmüştür. Mortalite için temel risk faktörleri yaş, kötü performans durumu ve komorbiditelerin varlığıdır. Tanıdan önce steroid veya antikoagülasyon alan hastalar, yüksek mortalite riskine sahip değildir. Önceden kemoterapi veya tirozin kinaz inhibitörü uygulaması ölüm riskinde artışla ilişkili değildir, immünoterapi ise daha az ölüm riski ile ilişkilidir.

Referanslar

1. Sadate A, Ocean BV, Beregi JP, Hamard A, Addala T, de Forges H, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer*. 2020 Jul;134:107-114. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.035.
2. Crosbie PA, Balata H, Evison M, Atack M, Bayliss-Brideaux V, Colligan D, et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax*. 2019 Apr;74(4):405-409. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211377.
3. National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol*. 2019 Oct;14(10):1732-1742. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.044.
4. Brain K, Lifford KJ, Carter B, Burke O, McRonald F, Devaraj A, et al. Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial. *Thorax*. 2016 Nov;71(11):996-1005. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208283.
5. Data from Organisation for Economic Co-operation and Development – available via <https://stats.oecd.org>
6. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PLoS One*. 2013 Aug 7;8(8):e71379. doi: 10.1371/journal.pone.0071379.

7. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR; National Lung Screening Trial Research Team. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1793-802. doi: 10.1056/NEJMoa1312547.
8. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whyne DK, Devaraj A, Brain KE, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax*. 2016 Feb;71(2):161-70. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207140.
9. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2018 Nov;22(69):1-276. doi: 10.3310/hta22690.
10. Hinde S, Crilly T, Balata H, Bartlett R, Crilly J, Barber P, et al. The cost-effectiveness of the Manchester 'lung health checks', a community-based lung cancer low-dose CT screening pilot. *Lung Cancer*. 2018 Dec;126:119-124. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.029.
11. Cressman S, Peacock SJ, Tammemägi MC, Evans WK, Leigh NB, Goffin JR, et al. The Cost-Effectiveness of High-Risk Lung Cancer Screening and Drivers of Program Efficiency. *J Thorac Oncol*. 2017 Aug;12(8):1210-1222. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.021.
12. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
14. Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Sep;11(9):509-24. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.111.
15. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, Rusch V, Pisters KM, Kalhor N; University of Texas MD Anderson Lung Cancer Collaborative Group. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):e42-50. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70334-6.
16. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1976-1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078.
17. Owen D, Chaft JE. Immunotherapy in surgically resectable non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2018 Feb;10(Suppl 3):S404-S411. doi: 10.21037/jtd.2017.12.93.
18. Shu CA, Gainor JF, Awad MM, Chiuzan C, Grigg CM, Pabani A, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):786-795. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30140-6.
19. [Rothschild S](#), [Zippelius A](#), [Eboulet EI](#), [Savic S](#), [C. Betticher D](#), [Bettini A](#), et al. SAKK 16/14: Anti-PD-L1 antibody durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-

- small cell lung cancer (NSCLC)—A multicenter single-arm phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 9016-9016. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9016
20. Paz-Ares L, Hasan B, Dafni U, Menis J, De Maio E, Oselin K, et al. Trial in progress: EORTC Trial 1416 A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (EORTC/ETOP 1416-PEARLS). Poster Presentation at the ELCC Meeting, Geneva, Switzerland, 5 - 8 May 2017. *Ann Oncol*; 28 (suppl 2):ii20-ii23
 21. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 1992;327:1618-24.
 22. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *Clinical Oncology* 1992;10(6):890-5.
 23. Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004700.
 24. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 15;20(14):3054-60.
 25. Jeremic B, Gomez-Caamano A, Dubinsky P, Cihoric N, Casas F, Filipovic N. Radiation Therapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:169. Published 2017 Aug 11.
 26. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999 Jan 28;340(4):265-71.
 27. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):476-84.
 28. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A; CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):1116-1125.
 29. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Rivière A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Feb 1;87(3):183-90.
 30. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):733-42.
 31. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leigh N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1721-30.

32. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 20;34(6):557-65.
33. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Jan;35(1):96-112.
34. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albreht T, Anderson R, Bruera E, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):e588-e653.
35. Hui D, Bansal S, Strasser F, Morita T, Caraceni A, Davis M, et al. Indicators of integration of oncology and palliative care programs: an international consensus. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1953-1959.
36. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020 Jul 1;6(7):1108-1110.
37. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):893-903.
38. Yang K, Sheng Y, Huang C, Jin Y, Xiong N, Jiang K, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):904-913.
39. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337.
40. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):894-901.
41. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al.; COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1907-1918.
42. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al; UK Coronavirus Monitoring Project Team, Kerr R, Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1919-1926.
43. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al.; TERA-VOLT investigators. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):914-922.

Oturum Adı: Whats new with ground-glass opacities?

Oturum Numarası: 444

Özetleyen: Uzm. Dr. Tuba ÇİFTÇİ KÜSBECİ

Kurum: Yozgat Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

E-mail: ciftcituba@gmail.com

Özet:

Is this GGO? What does the radiologist suggest?

Klaus Loureiro Irion

Buzlu cam opasiteleri saf buzlu cam ve semi-solid buzlu cam nodülleri olarak görüntülenebilir. Görüntüleme tekniklerindeki kesit kalınlığı, yapılandırma algoritmaları, kontrast tutulumu, radyasyon dozu, inspirasyon derecesi gibi bazı faktörler nodül volümünün ölçümünü etkileyebilir. Nodül volümünün büyüklüğü ve ikiye katlanma zamanındaki azalma malignite riskini artırır. Takip ve tedavi planı nodülün morfolojisine göre yapılmalıdır. Solid komponent olup olmadığından emin olmak için mediastinal pencereden bakmak gerekir. Bazı buzlu cam nodülleri yıllarca değişmeden kalabilir, kanser hücrelerini içerenler de dahil olmak üzere tüm lezyonların çıkarılıp çıkarılmayacağı belirsizdir bu nedenle takip önerileri dikkate alınmalıdır. Saf buzlu cam nodülleri için 6-12 ay, semi-solid buzlu cam opasiteleri için 3-6 ay aralıklarla olmak üzere minimum 5 yıl takip yapılmalıdır. 2mm'den fazla boyut artışı ve/veya dansitede artış varsa biyopsi düşünülmelidir. Biyopsi sonucunun negatif olması, kanseri dışlamayabilir, pozitif gelmesi de lenf nodu örnekleme gerekliliğini ortadan kaldırmaz. Bu nedenle biyopsi sonucu nodül yönetiminizi tek başına etkilememelidir.

Will artificial intelligence replace biopsy?

François Montagne

Buzlu cam opasiteleri benign, preinvaziv lezyonlar olabileceği gibi, %63 oranında malign lezyonlar da olabilir. Yüksek riskli popülasyon taramaları, kanser takipleri ve akciğer enfeksiyonu görüntülemelerinin artışı ile buzlu cam opasitesi insidansı artmıştır. Yapay zekâ (AI) destekli karar verme sürecinin biyopsi yerine geçip geçemeyeceği incelenmektedir. AI farklı algoritmalar üzerinden hesaplama yapmaktadır. Bunu geçmiş hastalık, sigara ve meslek öyküsü gibi klinik karakteristikler, görüntüleme morfolojik karakteristikler, patolojik veriler ve takip verilerini eş zamanlı yorumlayarak hesaplamaktadır. AI desteği

henüz valide edilmediği ve onaylı olmadığı için sadece araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Yapay zekanın öğrenebilmesi için sunulan veri miktarı ve kalitesi çok önemlidir. Lopez tarafından geliştirilen Fransız yapay zekâ modelinde Ulusal Akciğer Tarama Çalışmasından (NLST) alınan verilerin %80'i makine öğrenmesi için kullanılırken, %20'si validasyon için kullanılmıştır. Oluşturulan bu AI modelinde malignite riskinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonuç olarak AI modelinin biyopsinin yerine geçmesi henüz erken olduğu görülmüş olup, modellerin eğitimi için daha fazla olguya ve histolojik verilere gerek görülmüştür.

Problems and solutions in contemporary thoracic surgery

Jean-Marc Baste

Sunum 5 mm'den küçük saf buzlu cam opasitelerini ve multipl buzlu cam opasitelerinin dışındakileri ele almaktadır. Cerrahinin rolü tanı koyma, önleyici ve küratif tedavidir. Ancak aşırı müdahaleden ve gereksiz cerrahiden kaçınılmalıdır. Solid komponentin %50'den az olduğu buzlu cam opasitelerinde minimal invaziv sublobar rezeksiyonda öncelikle wedge rezeksiyon önerilmekte iken, solid komponent %50'den fazla ise segmentektomiye ek olarak lenfadenektomi önerilmektedir. Her iki durumda da iki işlem opsiyonel iken, lobar rezeksiyon nadiren tercih edilir. Cerraha yardımcı olması için anatomik varyasyonları saptamayı sağlayacak üç boyutlu rekonstrüksiyon kullanma, pre-op BT ponksiyonu, pre-op BT ile lezyonun boyanarak işaretlenmesi, per-op BT, per-op bronkoskopi yapılması ve farklı tekniklerin kombinasyonu kullanılabilir. Pulmoner nodüllerin rezeksiyonunda bronkoskopi eşliğinde boyama ile işaretlenerek elektromanyetik navigasyon sağlanması iyi bilinen tekniklerden biridir. Bronkoskopun kalın olması, radyoskopiye ihtiyaç duyulması, işlemin uzun sürmesi ve yüksek maliyet işlemin olumsuzluklarıdır. Radyal EBUS ve sanal bronkoskopi kullanılarak sitoloji ve lezyon içinden veya çevresinden biyopsi alınabilir. Robotik bronkoskopi kullanımı hala araştırma aşamasındadır. Floresan kullanımı torasik cerrahide en önemli araçlardandır. Bronkoskopi veya BT ile lezyonun önceden işaretlenerek lokalizasyonu sağlanır. Başka bir teknik olarak siyah kartuşlu tri-staple teknolojisi kullanımı cerrahi sınırın kalitesini artırabilir. Sublobar rezeksiyonda RATS ve VATS kullanımı esasen segmentektomi için olmakla beraber kompleks wedge rezeksiyonda da kullanışlı olabilir. Sonuç olarak buzlu cam opasitelerinin cerrahi yönetiminde multidisipliner yaklaşım olmalı, minimal invaziv işlem için teknik destek alınmalı ve gelecekte üç boyutlu modellemeler rutine sokulmalıdır.

What about our challengers?

Isabelle Opitz

Sunum buzlu cam opasitelerine yaklaşımda cerrahi dışı alternatiflerin avantaj ve dezavantajlarını ele almaktadır. Cerrahiye uygun olmayan küçük tümörlü hastalarda termal ablasyon güvenli uygun maliyetli ve ultra minimal invaziv işlem olarak ele alınabilir. Ablasyon teknikleri arasında kateter temelli ablasyon (radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, kriyoablasyon), en popüler yaklaşım olan perkütanöz ablasyon, bronkoskopik ablasyon mevcuttur. Bronkoskopik ablasyon pnömotoraks ve pulmoner-plevral fistül gibi komplikasyonlarının daha az olması ve skar bırakmaması açısından daha avantajlıdır. Radyofrekans ablasyonda BT veya USG eşliğinde elektrotlar tümöre yerleştirilir, sedasyon veya genel anestezi gereklidir ve hasta post-op en az 24 saat gözlemlenmelidir. Cerrahi dışı alternatif yöntemlerden biri de Stereotaktik Vücut Radyoterapisidir (SBRT). SBRT ile ilgili 84 hastada yapılmış retrospektif bir çalışmada 3 yılda nedene özgü ve genel sağ kalım sırasıyla %98,2 ve %94,6 bulunmuştur (1). SBRT dezavantajları arasında patolojik konfirmasyonun olmayışı, moleküler bilgiye ulaşılamaması, lenfadenektomi yapılmamış olması, işlem sonrası oluşan inflamatuvar değişikliklerin lokal rekürrensten ayırt edilmesindeki güçlük sayılabilir. Sonuç olarak non-invaziv alternatifler hala araştırılmaktadır, uzun dönem sonuçları ve inoperabilite tanımında kesinlik yoktur, bazı teknikler patolojik konfirmasyon, lenf nodu örnekleme ve moleküler analiz açısından yetersizdir.

Çıkarımlar:

- Buzlu cam nodüllerinin takibinde görüntüleme tekniği ve nodülün karakteristikleri takip sıklığı açısından oldukça önemlidir ve biyopsi kararını etkileyebilir.
- Yapay zekanın kullanımı buzlu cam opasitelerinin takibinde oldukça ümit vadeci olmakla beraber henüz gelişiminin başında olup araştırma aşamasındadır.
- Cerrahi olarak buzlu cam nodüllerine yaklaşımda yardımcı alternatif tanı tekniklerin kullanımı ve multidisipliner yaklaşım, cerrahi başarıyı artırmanın yanı sıra daha konservatif yöntemlerin kullanılmasını ve gereksiz cerrahi müdahaleden kaçınılmasını sağlayabilir.

Referanslar

1. Onishi, Hiroshi, et al. "Stereotactic body radiotherapy in patients with lung tumors composed of mainly ground-glass opacity." *Journal of Radiation Research* 61.3 (2020): 426-430

Oturum adı: Interstitial lung disease patients in the intensive care unit

Oturum Numarası: 448

Özetleyen: Dr. Merve Sinem OĞUZ

Kurum: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: mervesinemoguz@gmail.com

Özet:

Yoğun Bakım Ünitesi (ICU) ve Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO) için ILD Hastalarının Seçimi

Bu oturumun konuşmacısı Dr. Cara Agerstrand, ECMO için ILD hastalarının seçimi hakkında bilgi vermektedir.



Şekil 1. Ekstrakorporeal Yaşam Destek Organizasyonu (ELSO) Data

Görüldüğü üzere ECMO sistemleri aslında 1970'lerden beri bulunan bir sistemdir. Fakat 2009 yılından sonra görülen hızlı artışın sebebi hem H1N1 pandemisi ortaya çıkması ve teknolojinin son 10 yılda çok hızlı bir şekilde gelişmesidir (Şekil 1) (1).

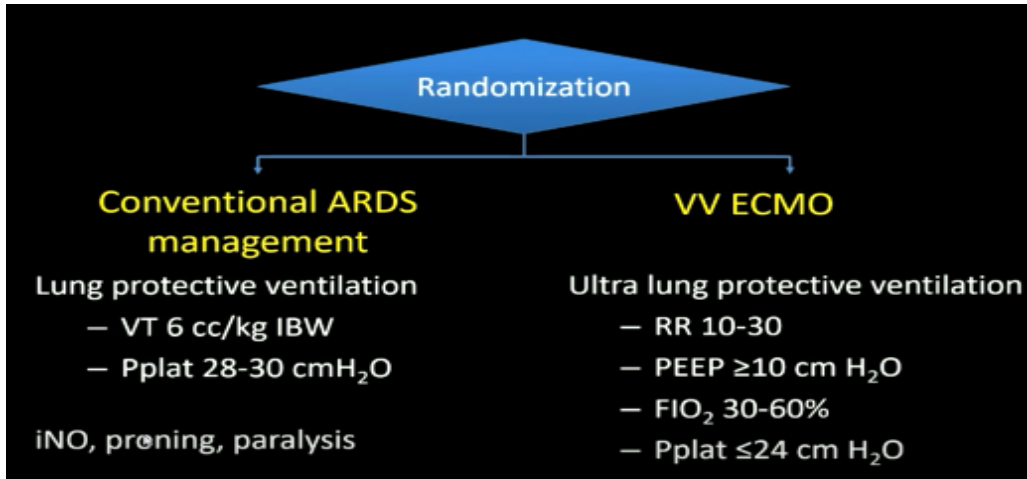
Şiddetli solunum yetmezliği için modern ECMO çağına geçişte CESAR çalışması etkili olmuştur. CESAR, 180 yetişkinle (18-65 yaş) yapılan çok merkezli, randomize kontrollü (RKÇT) yapılan bir çalışmadır. Çalışmaya; Murray score>3.0 veya pH<7.20 ve şiddetli solunum yetmezliğiyle 7 günden kısa süre entübe olan hastalar dahil edildi (Şekil 2).

6-month survival without severe disability	
ECMO	Conventional
63%	47%
RR 0.69 [95% CI 0.05-0.97] p=0.03	

Şekil 2. CESAR RKÇT

Çalışmada 6 ay sonunda hayatına ağır bir güçsüzlük olmadan devam edebilen hastaların oranı ECMO grubunda %63 iken konvansiyonel tedavi alan grupta %47 çıkmıştır. (relative risk 0.69; 95% CI 0.05-0.97, p=0.03). Ancak çalışmadaki konvansiyonel grupta standartize edilmiş tedavi uygulanamadı. ECMO grubundaki hastaların tamamına ECMO uygulanmıştır (İyileşme veya transfer esnasında mortalite).

Yapılan diğer bir RKÇT ise EOLIA'dır (3). Bu çalışma CESAR çalışmasındaki limitasyonları ortadan kaldırmayı amaçlamıştır. Çalışmaya belirlenen şiddetli ARDS kriterleri sağlayan ve 7 günden kısa süredir entübe olan 249 hasta dahil edilmiştir.

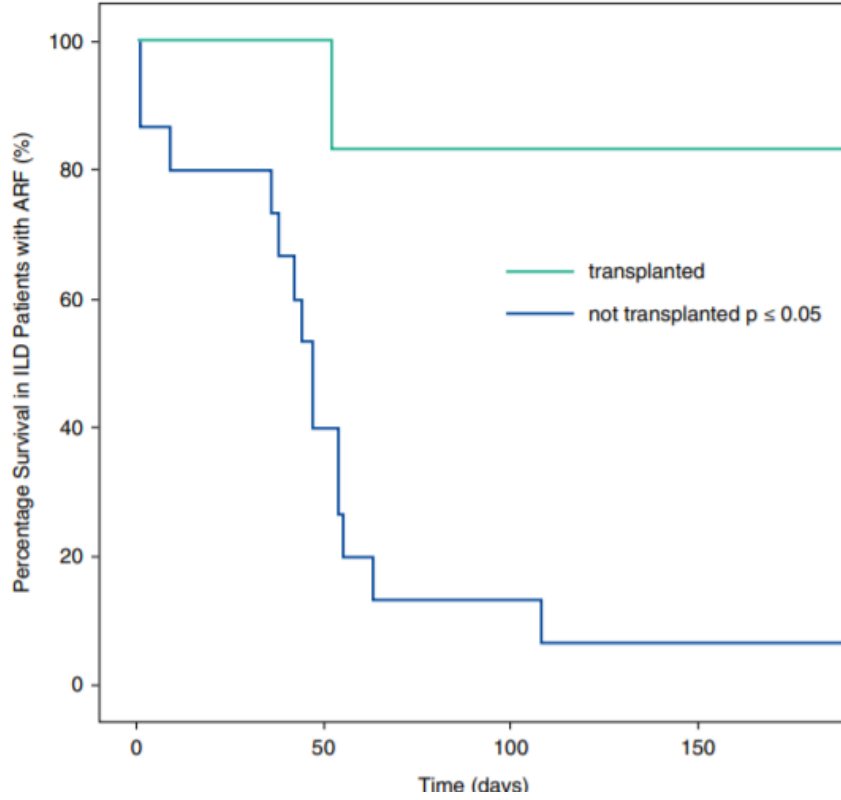


Şekil 3. EOLIA RKÇT

CESAR çalışmasında farklı olarak her iki gruba da standartize edilmiş tedaviler uygulanmış (Şekil 3). 60. günde, ECMO grubundaki hastadan %65'i hayatta kalırken bu oran kontrol grubundaki %54 olarak görülmüştür. Sistemik gözden geçirme ve meta analiz sonuçları da ECMO'nun diğer yöntemden daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Buradaki sorulacak diğer soru ise artık ECMO'nun verimliliği kanıtlandığına göre, bu sistemin kime ve ne raddeye kadar etkili olduğudur.

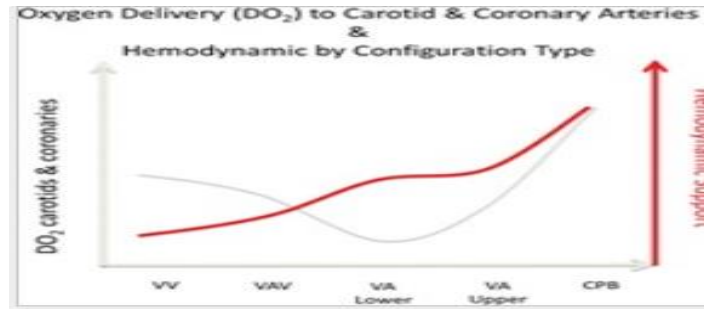
ILD'nin alevlenmesinde ECMO'nun kullanılması ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Akut atak nedeniyle başvuran 40 ILD tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Reversible

nedenler solunum yetmezliği (pulmoner emboli, pnömoni...) olan 21 hastaya ECMO uygulanmıştır. İlerlemiş hastalık veya komorbiditesi bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. (4) Transplantasyon adaylığı kriter olarak tanımlanmamıştır. ECMO uygulanmış olan ILA hastaların %71'i erkek, ortalama yaşları 55 ve ortalama FVC %53'dü. %33 idiyopatik interstisyel pnömoni ve %24 bağ doku hastalıkları tanısı bulunmaktaydı. %47'sinde eşlik eden pulmoner hipertansiyon bulunmaktaydı.



Şekil 4. Kaplan- Meier ILA-Atak Hastalarının ECMO sonrası Hayatta Kalma Oranları

Nakil Olmayan 15 hastadan 14'ü (%93,3) ECMO uygulandıktan ortalama 41 gün sonra (IQR, 25-54;) öldü (Şekil 4).



Şekil 5. ECMO konfigürasyonları

Şekil 5'te çeşitli ECMO konfigürasyonları gösterilmektedir. Standart VA ECMO'nun kardiyak desteğini standart VV ECMO'nun difüzyon desteğiyle birleştiren bu tür hibrit ECMO konfigürasyonları, kombine kardiyopulmoner yetmezlik formları için destek sunar (örn., Pulmoner hipertansiyon eşlik ettiği interstisyel akciğer hastalığı) (5). Bu tedavinin kimlere uygulanacağı konusunda ise sorulması gereken sorular hastanın rehabilite edilip edilemeyeceği, bekleme listesinde ne zamandan beri beklediği ve fizyolojik ihtiyacının ne olduğu sorularıdır.

Çıkarımlar:

- ECMO, ILD alevlenmelerinde akciğer nakli için zaman kazandırır.
- ILD hastaları nakil için hazırlanıyorsa, fizyolojik gereksinimlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir.
- Tüm uygun hastalar için bir nakil merkezine erken sevk esastır.

Referanslar

1. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med.* 1972 Mar 23;286(12):629-34. doi: 10.1056/NEJM197203232861204. PMID: 5060491.
2. Peek J, Mugford M, Tiruvoipati R, et al, for the CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351–63.
3. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:1965–75.
4. Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers HJ, Fährdrich S, Seiler F, Böhmer P, Linn O, Kaiser R, Haake H, Langer F, Bals R, Wilkens H, Lepper PM. Outcome of Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Mar 1;193(5):527-33. doi: 10.1164/rccm.201508-1701OC. PMID: 26492547.
5. Biscotti M, Lee A, Basner RC, Agerstrand C, Abrams D, Brodie D, Bacchetta M. Hybrid configurations via percutaneous access for extracorporeal membrane oxygenation: a single-center experience. *ASAIO J.* 2014 Nov-Dec;60(6):635-42. doi: 10.1097/MAT.000000000000139. PMID: 25232764.

Yoğun Bakım Ünitesinde Radyolojik Modeller: Bir Önemi Var Mıdır?

Oturumun konuşmacısı Nicola Sverzellati tarafından konuşma 3 ana başlık altına toplanmıştır ve bu başlıklar şöyledir:

1. Akut solunum yetmezliği, altta yatan ILD'ye atfedilebilir mi?

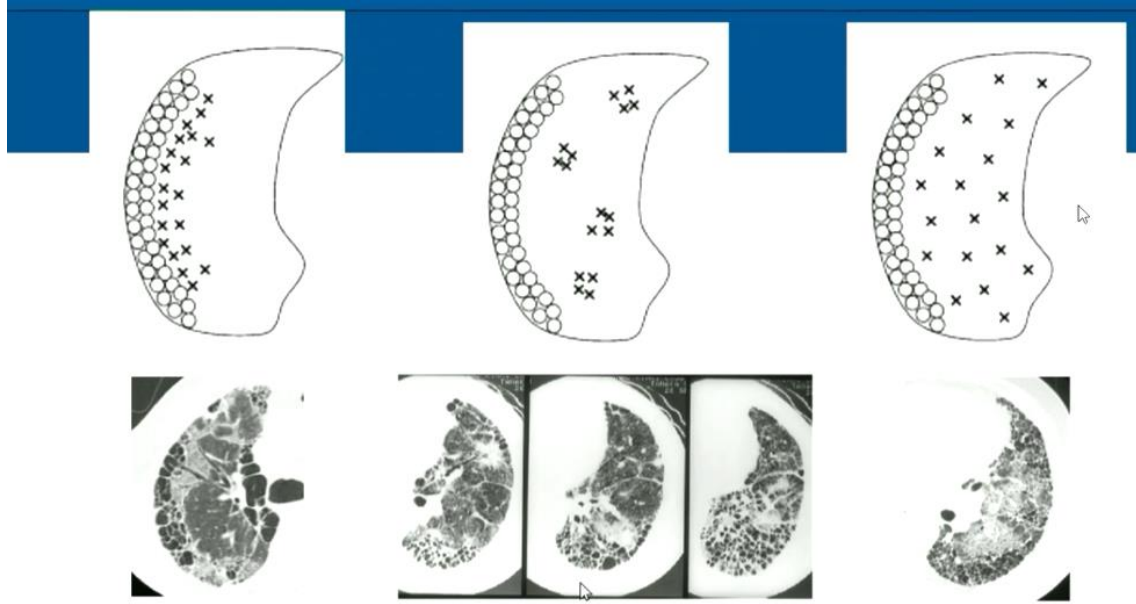
2. Bilgisayarlı Tomografi (CT), akut solunum yetmezliğinin etiolojisinin tanınmasına yardımcı olabilir mi?

3. CT paterni prognostik olarak değerli midir?

İnterstisyel Akciğer Anormallikleri (ILAs)'ne sebep olan risk faktörleri klinik ve radyolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. Klinik faktörler sigara dumanı maruziyeti; gaz ve kimyasal inhalasyonu, ilaç kullanımı (kemoterapi...), radyoterapi veya torasik cerrahi öyküsü olarak sıralanırken radyolojik risk faktörleri ise bazal ve periferik baskın olan fibrotik olmayan ILA, bazal ve periferik baskın bal peteği görünümü olmayan fibrotik ILA, bal peteği görünümü olan bazal ve periferik baskın fibrotik ILA olarak sıralanmaktadır. Akut AIP'den ölen hastaların otopsilerinde %50'sinde subplevral fibrozis tanımlanmıştır (1).

ILD'ye ilişkili akut solunum yetmezliği olan hastaların %59'u, YBÜ'ye kabul edilmeden önce daha önce hiç teşhis edilmemişti (2). CT 'de fibrozis uyumlu görünüm; mortalite yüksekliği; ve yüksek doz kortikosteroid tedavisine yanıtızlıkla ilişkilidir. Altta yatan UIP'yi tanımlamak için bal peteği görünümü önemli bir işarettir. Akut akciğer hasarında görülebilen bronş distorsiyonu traksiyon bronşektazi tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu görünüm; traksiyon bronşektazisinin aksine proksimalde ve geri dönüşümlüdür. Hastaların önceki CT görüntülemeleri bulunması etioloji tanımlamada çok önemlidir.

İnterlobüler septal kalınlaşma, tomurcuklanan ağaç görünümü, kavitasyon, perilobuler patern gibi organize pnömoni özellikleri iyi tanı koyucular olarak gözlemlenmiştir. Ancak buzlu cam görünümü spesifik değildir (Şekil 1).



Akira M et al, Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(4):372-8

Şekil 1. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi. Yaygın olarak dağılmış buzlu cam opasitesi ve subplevral bal peteği oluşumu.

İPF hastalarının akut atak (AE-İPF) döneminde yeni gelişen buzlu cam opasiteler, periferik, multifokal ve diffüz patern olarak sınıflandırıldı. Diffüz patern görünümü kötü prognozla ilişkili bulundu (3). Asimetrik buzlu cam opasitesinin ve / veya konsolidasyonun AE-İPF'lerin 180 günlük mortalitesi, simetrik AE'si olan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (4). Tüm bu veriler akut solunum yetmezliğinde; CT paterninin prognostik olarak değerli olduğunu göstermektedir.

Çıkarımlar:

- CT, tanısı konulmamış olan kronik İLD'yi tanımlamak ve akut solunum yetmezliğinin nedenini anlamak için yararlıdır.
- UIP paterni CT'de prognostik değer taşımaktadır.

Referanslar

1. Araya, J., Kawabata, Y., Jinho, P., Uchiyama, T., Ogata, H. And Sugita, Y. (2008), Clinically Occult Subpleural Fibrosis And Acute İnterstitial Pneumonia A Precursor To İdiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*, 13: 408-412. Doi:[10.1111/J.1440-1843.2008.01277.X](https://doi.org/10.1111/J.1440-1843.2008.01277.X)
2. Zafrani L, Lemiale V, Lapidus N, Lorillon G, Schlemmer B, et al. (2014) Acute Respiratory Failure in Critically Ill Patients with Interstitial Lung Disease. *PLOS ONE* 9(8): e104897. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104897>

3. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 15;178(4):372-8. doi:10.1164/rccm.200709-1365OC. Epub 2008 May 1. PMID: 1845132
4. Sokai A, Tanizawa K, Handa T, Kubo T, Hashimoto S, Ikezoe K, Nakatsuka Y, Aihara K, Taguchi Y, Muro S, Oga T, Nagai S, Izumi T, Hirai T, Chin K, Mishima M. Asymmetry in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2017 Apr 12;3(2):00036-2016.

YBÜ'de teşhis prosedürleri: bronkoskopi ve Bronkoalveolar lavaj (BAL) veya doku mu?

Bu oturumun konuşmacısı Claudia Ravaglia. Hipoksik solunum yetmezliği yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışın sık görülen nedenlerindedir Nedeni bilinmeyen yaygın parankimal infiltratların etiolojisini saptamak oldukça büyük bir zorluktur. Bu durum enfeksiyon / ventilatörle ilişkili pnömoni, akut inhalasyon hasarı, masif hemoptizi, travmayla ilişkili hava yolu hasarı, tanı konulmamış akciğer kitlesi, akciğer rezeksiyonu sonrası komplikasyonlar gibi pek çok farklı sebepten kaynaklanmaktadır

DIRECT CAUSE	INDIRECT CAUSE	ENTITIES THAT MAY MIMIC ARDS
Pneumonia (nosocomial or community acquired, immunocompetent or immuno-compromised)	Extra-pulmonary sepsis	Idiopathic acute interstitial pneumonia or Hamman-Rich syndrome
Aspiration	Acute pancreatitis	AE-IPF
Smoke inhalation	Transfusion-related acute lung injury	COP
Trauma	Shock	Goodpasture syndrome
Near-drowning	Fat embolism	Granulomatosis with polyangiitis
	Multiple trauma	Diffuse alveolar hemorrhage
		Acute hypersensitivity pneumonitis
		Acute hypereosinophilic pneumonia

Şekil 1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) Nedenleri

ARDS'nin direkt ve indirekt nedenleri bulunmaktadır. Şekil 1'de görüldüğü gibi bazı durumlar ise ARDS'yi taklit etmektedir (1). Hastanın anamnezi, fizik muayenesi, laboratuvar değerleri, kardiyolojik ve radyolojik değerlendirilmesiyle tanı konulamaması durumunda bronkoalveolar lavaj (BAL) denenebilir. BAL güvenli, diğer tekniklere göre daha az riskli, tolerasyonu yüksek bir tekniktir. En sık görülen yan etki hızla düzelen ateştir. Hipoksemi, hipotansiyon, bradikardi ve interstisyel akciğer hastalıklarında (ILD) akut alevlenmeye neden olabilir. Bu yan etkiler sıklıkla geri aspire edilen sıvı volümünün fazla olmasıyla ilişkilidir. Yoğun bakımdaki hastalar için zaman çok kritiktir. Yerinde Hızlı Sitolojik Değerlendirme (ROSE) bu hastalara erken teşhis konulması sağlamaktadır (2). BAL gibi tanısal teknikler ARDS'li hastalarda yaygın olarak uygulanmasına rağmen, nadiren spesifik

bir tanı koymaktadır. Yaygın parankimal infiltrasyonu olan 1205 ARDS hastanın incelendiği meta-analizde hastaların %70'ine açık akciğer biyopsi'den önce en az 1 kez BAL yapıldı, ancak sadece %10'unda BAL'ın açık akciğer biyopsisindeki patolojik tanı ile uyumlu olduğu görüldü (3). Benzer şekilde BAL, yeni parankimal infiltrasyon alanları gelişen 64 ILD hastanın sadece %13'ünde tanısız olmuştur (4). BAL'dan spesifik tanı alan grupta tedavi yönetimi ve mortalite açısından anlamlı fark görülmemiştir. Parankimal infiltrasyonu ve immün yetmezliği olan hasta grubunda mikrobiyolojik inceleme değerlidir. Bu hasta grubunda yapılan çalışmada BAL %51 tanısız ve %35 tedavi değiştirici olarak görülmüştür. Sitolojik değerlendirme ise özellikle lepidik büyüme paterni veya lenfajitik yayılımı olan maligniteler ve adenokarsinom için tanısızdır (5).

Entities that may mimic ARDS	Bronchoalveolar lavage findings
Idiopathic acute interstitial pneumonia or Hamman-Rich syndrome	>3% neutrophils
Acute exacerbation of idiopathic lung fibrosis	>3% neutrophils
Cryptogenic organizing pneumonia	>15% lymphocytes
Wegener granulomatosis	>15% lymphocytes
Goodpasture syndrome	>15% lymphocytes
Diffuse alveolar hemorrhage	Red blood cells
Acute hypersensitivity pneumonitis	>15% lymphocytes (commonly more than 50%)
Acute hypereosinophilic pneumonia	>25% eosinophils

Şekil 2. Bronkoalveolar lavaj bulgularına göre ARDS'yi taklit edebilen oluşumlar

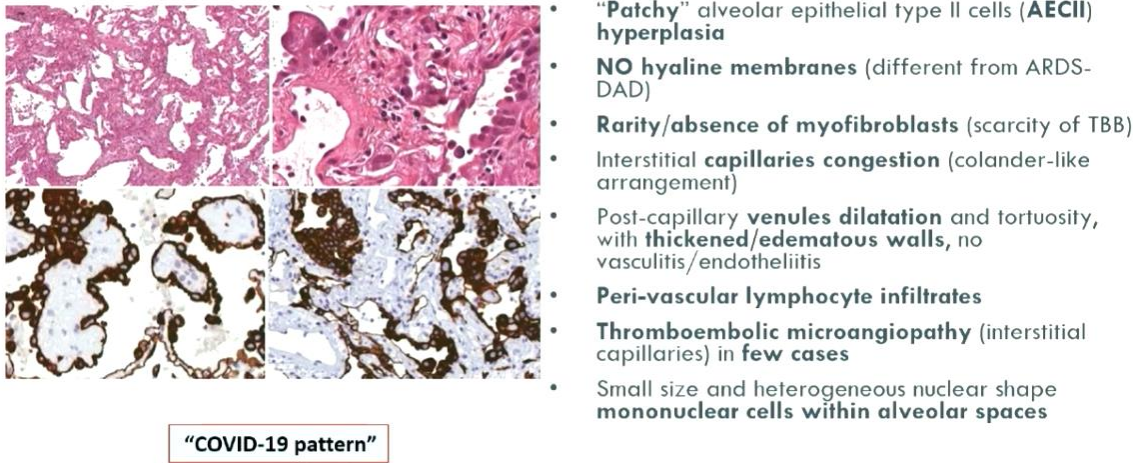
ARDS'de BAL sıvısı genellikle %85 ve üzerinde nötrofil içerir. BAL'ın baskın nötrofil içermediği durumlarda ARDS taklit eden durumları düşünülmelidir (Şekil 2). BAL'da lenfosit hakimiyeti ILD ve hematolojik hastalıkları akla getirmelidir.

Etiyolojisi bilinmeyen hipoksik solunum yetmezliği olan hastalarda açık akciğer biyopsi yapılmasının faydası hala tartışılmaktadır. Çünkü risk yarar oranı bilinmemektedir. Bu konuda yayınlanmış bir rehber bulunmamaktadır. YBÜ'deki hastalarda açık torakotomi yaklaşımı VATS'a tercih edilmektedir.

YBÜ'ye mekanik ventilasyon gerektiren çok az hastaya açık akciğer biyopsisi (OLB) uygulanabilmektedir (%0,5-7). Bu durumun nedenleri arasında hastanın yaşı ve genel durumun biyopsi için uygun olmaması yer almamaktadır. Diffuz alveolar hasar (DAD) histolojisi ARDS'nin patolojik işareti olarak görülmektedir. Bu durumda da akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmamaktadır (6-7). Fakat gerçekte DAD histolojisinin ARDS tanısına sensitivite ve spesifite yüksek değildi. Yapılan meta-analizlerde açık akciğer biyopsisinden elde edilen en yaygın tanılar enfeksiyonlar ve interstisyel akciğer hastalıklarıydı.

OLB; ARDS taklit eden durumlara beklenmeyen tanılar koymaktadır. Yapılan çalışmalarda OLB sonrasında tedavi rejimi %49-92 arasında değişmiştir. Ancak değiştirilen tedavi rejiminin mortalite üzerine etkisi bilinmemektedir. (8) OLB; özellikle steroid tedavisinin devamı, süresi ve dozu hakkında karar verilmesini sağlar ARDS steroidin yeri tartışmalıdır. Ancak OLB, steroidle tedavi edilen nedenleri belirleyebilir.

Akciğer biyopsisi COVID-19 gibi yeni hastalıkların patolojik özellikleri tanımlar. COVID-19 ile ilgili patolojik bilgiler sıklıkla otopsi verilerine dayanmaktaydı. Yakın zamanda yapılan multisenterik bir çalışmada; COVID-19 pnömonisi tanısı alan 23 hastadan akciğer biyopsisi ve BAL alındı (12 hasta erken dönem,13 hasta geç dönem) (Şekil 3).



Şekil 3. COVID-19 akciğer patolojisi

Erken dönemde morfolojik değişimlerin otopsi verilerindeki DAD paternleri ile eşleşmediği görülmüştür. Perivasküler lenfosit infiltrasyonların çoğu; CD3 ve CD4 pozitif iken, CD8 negatifti.

	Early phase (n=12)	Late phase (n=11)	p Value †
BAL Lymphocytes, mean ± SD, %	25.8 ± 16.9	4.6 ± 2.2	0.003*
BAL Neutrophils, mean ± SD, %	16.5 ± 24.8	47.3 ± 33.7	0.040*
BAL Macrophages, mean ± SD, % ††	57.7 ± 22.9	47.1 ± 32.7	0.432*
BAL Eosinophils, mean ± SD, %	0 ± 0	1 ± 1.1	0.009*
Pneumocytes			
AECII hyperplasia, n (%), median score	12 (100), ++++	11 (100), +++	0.034‡
Syncytial giantcells changes, n (%), median score	3 (25), +++	2 (18), ++	0.926‡
Pneumocytes foamy changes, n (%), median score	12 (100), +++	10 (91), +++	0.309‡

Dogliani C, et al. Submitted

Şekil 4. COVID-19 hastalarında BAL lenfosit, eritrosit, makrofaj ve eozinofil oranları.

Erken dönemdeki hastaların %50'sinde fazlasının BAL lenfositleri %20 ve üzerindedir. Bu veriler klinik ve terapötik öneme sahiptir. COVID'li hastalarda steroid tedavisinin mortalite azaltmasına temel gerekçe olmaktadır (Şekil 4).

Meta-analizlere göre akciğer biyopsisi sonrasındaki en sık komplikasyon uzamış hava kaçağıdır (7). OLB'den kaynaklanan komplikasyonlar, %0 ile 56 arasındaki oranlarla değişmektedir. Kritik hastalarda daha yaygındır. Hasta özelliklerindeki farklılıklar ve komplikasyonların tanımları, çalışmalar arasındaki komplikasyon çeşitliğini açıklayabilir. ARDS'li hastaların ölüm oranları %20 ile %70 arasında değişmektedir. Hipoksik solunum yetmezliği hastalarında OLB olan ve olmayanları karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Transbronşiyal biyopsi (TBB) yeterli doku elde edememesi nedeniyle tercih edilmemektedir. Fakat transbronşiyal kriyobiyopsi TBB'ye göre daha fazla doku örneklenmesini sağlamaktadır. ÖzellikleILD düşünülen hastalar kriyobiyopsi için multidisipliner konseyde değerlendirilmelidir. Bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bunların sonucunda, kriyobiyopsi tanısal değeri cerrahi biyopsiye benzerdir. Kriyobiyopside daha az komplikasyon saptanmıştır. Ancak kriyobiyopsiler hastaların stabil döneminde yapılmıştır.

Çıkarımlar

- BAL'ın akut solunum yetmezliğinde tanısal değeri düşüktür (%13). Ancak spesifik bazı hastalıklar için tanı koydurucudur.
- Cerrahi biyopsi hastalarının %84'ünde spesifik tanı koyarken; %73'ünde tedavi değişikliği neden olur.
- Transbronşiyal kriyobiyopsi için daha fazla çalışma geliştirilmesi gerekmektedir.

Referanslar

1. Arcadu A, Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. *Respirology*. 2017 Feb;22(2):352-359. doi: 10.1111/resp.12909. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27712021.
2. Wong AK, Walkey AJ. Open Lung Biopsy Among Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. A Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Aug;12(8):1226-30. doi: 10.1513/AnnalsATS.201502-077BC. PMID: 26065712; PMCID: PMC4566408.
3. Ravaglia C, Gurioli C, Casoni G, Romagnoli M, Tomassetti S, Gurioli C, Corso RM, Poletti G, Dubini A, Marinou A, Poletti V. Diagnostic role of rapid on-site cytologic examination (ROSE) of broncho-alveolar lavage in ALI/ARDS. *Pathologica*. 2012 Apr;104(2):65-9. PMID: 22953502.
4. Libby LJ, Gelbman BD, Altorki NK, Christos PJ, Libby DM. Surgical lung biopsy in adult respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2014 Oct;98(4):1254-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.029. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25069683.
5. Arcadu A, Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. *Respirology*. 2017 Feb;22(2):352-359. doi: 10.1111/resp.12909. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27712021
6. Poletti V, Poletti G, Murer B, Saragoni L, Chilosi M. Bronchoalveolar lavage in malignancy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Oct;28(5):534-45. doi: 10.1055/s-2007-991526. PMID: 17975781.
7. Philipponnet, Carole et al. "Diagnostic yield and therapeutic impact of open lung biopsy in the critically ill patient." *PloS one* vol. 13,5 e0196795. 25 May. 2018, doi:10.1371/journal.pone.0196795
8. Libby LJ, Gelbman BD, Altorki NK, Christos PJ, Libby DM. Surgical lung biopsy in adult respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1254–1260.
9. Almotairi A, Biswas S, Shahin J. The Role of Open Lung Biopsy in Critically Ill Patients with Hypoxic Respiratory Failure: A Retrospective Cohort Study. *Can Respir J*. 2016;2016:8715024. doi: 10.1155/2016/8715024. Epub 2016 May 4. PMID: 27445567; PMCID: PMC4904511.

Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) ILD Hastalarının Yönetimi

Bu oturumda Dr. Maria Cocosi. ILD tipleri, immünomodülasyon tipleri, tedavi rejimi seçimi ve tedavi yanıtını belirleyen faktörlerden bahsetti.

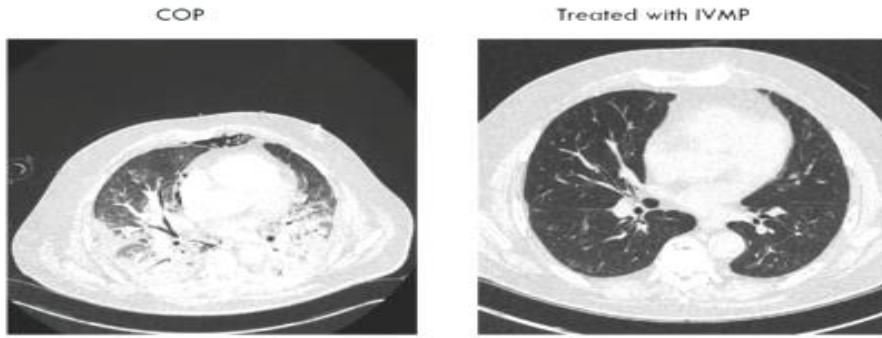
Akut atakta İPF'nin; İPF olmayan idiyopatik intertisyel pnömoni (NSIP, COPD) veya bağ dokusu hastalığı ilişkili (CTD) -ILD göre doksan günlük mortalitesi daha yüksektir. Akut atakta; İPF olmayan İdiyopatik İntertisyel Pnömoni ve CTD-ILD'ye doksan günlük mortalitesi benzerdir (1).

Genellikle ILD tanısı, YBÜ'ye kabul sırasında bilinmektedir. Ancak hastalar, tanı konulmamış sub-klinik hastalığın akut alevlenmesi ile de başvurabilirler. Kesin otoimmün geçmişe sahip olan, kesin tanısı olmadan otoimmün disregülasyon işaretleri olan, kesinlikle otoimmün geçmişi olmayan üç alt tip ILD tanımlanmıştır. İdiyopatik intertisyel pnömoni, CT-ILD, vaskülit, ilaç ilişkili ILD ve akut eozonofilik pnömoni yoğun bakımda sık görülen

ILD tipleridir Metaanalizler sonuçları İPF veya fibrotik evredeki olanILD hastalarının kötü gidişli olduğunu göstermiştir. Yeni tanıILD ve CTD-ILD daha iyi gidişlidir. Hastalık davranışına göre YBÜ'dekiILD 3 gruba ayrılabilir: reversible potansiyeli olanlar, kısmi reversible potansiyeli olanlar ve tahmin edilemeyen şekilde hızla ilerleyendir (Tablo 1).

Tablo 1. Reversible grubun beklenen özellikleri

ILD de novo	(+)
Type ofILD	IPF (-)
Radiology	OP (+)
Shorter time from diagnosis	(+)
Antibodies	MDA5 (-) Other Abs (+)
Inflammatory markers	(+)
Response to previous treatment	(+)



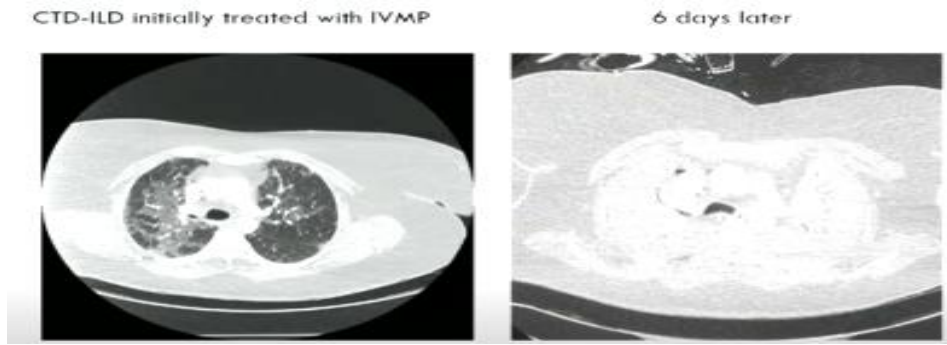
Şekil 1.

Radyolojik olarak fibrozis olmayan yeni tanı kriptojenik organize pnömoni hastası reversible grupta yer almaktadır. Böyle bir hasta için intravenöz metilprednizolle monoterapi iyi bir seçenektir (Şekil 1).



Şekil 2.

Yakın zamanda tanı alan Jo-1 pozitifliği olan inflamatuvar myopati hastasında organize pnömoni tablosuyla prezente oldu. Kortikosteroid altındayken sınırlı fibrotik alanları gelişen hasta kısmi reversibile potansiyeli olan gruba dahil edilebilir. Bu hasta grubuna metil prednizol tedavisine rituksimab veya siklofosfomid eklenmelidir. Bu grup için ikili terapi uygun bir seçenektir (Şekil 3). ECMO'nun sadece transplant hastalarında köprü tedavisi olarak düşünülmemesi gerekmektedir. Özellikle geri dönüşümün mümkün olduğu bu iki grupta akılda bulundurulmalıdır.



Şekil 3.

Anti-Mda 5 pozitifliği olan CTD-ILD tanılı hastası öncelikle kortikosteroidle tedavi edildi. Takibi sırasında CT'de hızla diffuz alveolar hasar görünümü gelişti. Hızla ilerleyen gruba dahil edilebilir. Bu grup için üçlü tedavi uygundur. Metilprednizole ek olarak rituksimab ve siklofosfomid eklenebilir. Bu hasta grubu için kalsinörin inhibitörleri (siklosporin/takrolimus) tedavide düşünülebilir (Şekil 3).

Çıkarımlar:

- YBÜ'deILD prognozu kötü olarak bildirilmiştir, ancak vaka serilerinin çoğu İPF'nin dahil olduğuILD'den oluşmaktadır.
- ILD hastalarının YBÜ'ye kabulünde dikkatli seçim gerekmektedir. ILD uzmanlarından oluşan multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.
- Muhtemel geri dönüşümlü olmanın değerlendirilmesi, bu hastaların seçim ve yönetiminin temel taşıdır.

Referanslar

1. Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, Nagata K, Nanjo S, Sakurai A, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. Respiration. 2012;83(1):20-7. doi: 10.1159/000329893. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21912082.

Oturum Adı: State of the art session: Interstitial lung diseases Interstitial lung diseases (ILD) and beyond

Oturum Numarası: 455

Özetleyen: Uzm. Biy. Halime YILDIRIM

Kurum: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

E-mail: hlmyildirim93@gmail.com

Özet:

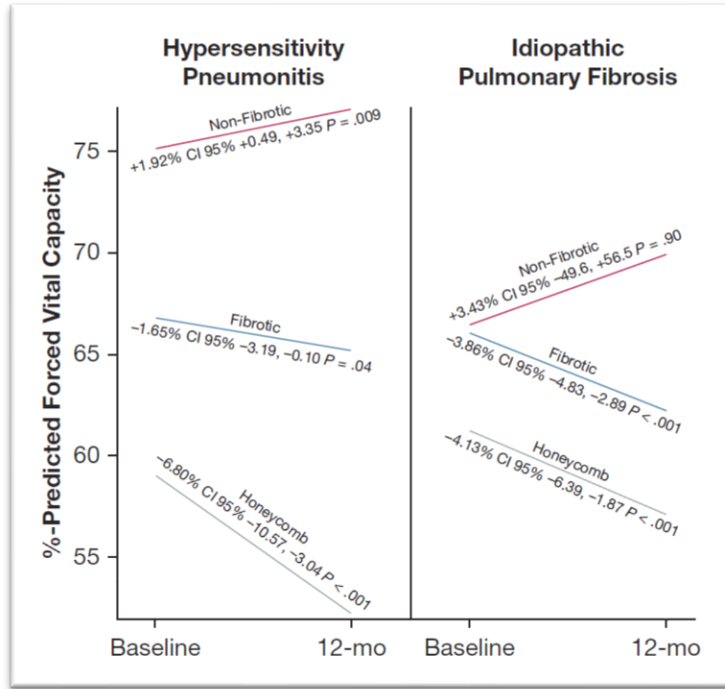
Chronic Hypersensitivity pneumonitis: risks factors and therapeutic options

Athol Wells sunumunda, Kronik Hipersensivite pnömonisinde (KHP) artan mortalite ile ilişkili risk faktörleri ve tedavi seçenekleri konuları hakkında bilgi vermiştir.

KHP’de mortalite için risk faktörleri;

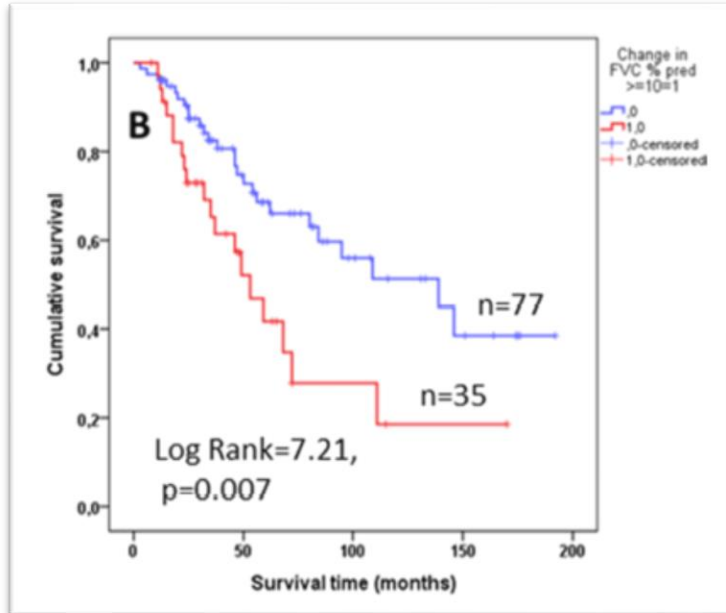
- Telomer kısalığı
- Biyopsi veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) bir UIP-benzeri patern (bal peteği görünümü gibi) ve traksiyon bronşektazisi
- İleri yaş
- Artan biçimde şiddetli hastalık
- Geleneksel tedaviye rağmen hastalığın ilerlemesi
- Teşvik edici bir antijeni tanımlamadaki başarısızlık olarak nitelendirilmiştir.

MUC5B, bakımından KHP profili İPF (İdiyopatik Pulmoner Fibrozis)’ye çok benzemektedir. Yine İPF verilerine ayna tutularak, MUC5B minör alleli ve telomer kısalığı daha geniş fibrozis ile ilişkilendirilmekle birlikte, güçlü bir şekilde mortalite ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (1). Bal peteği görünümleri incelendiğinde ise HP sonuçlarının, İPF hastalarınınkiyle aynı kötü sonlanmaya sahip olduğu görülmüştür (Şekil 1) (2).



Şekil 1. Klinik tanı ve radyolojik fenotip grubuna göre FVC eğrisi (2).

DL_{CO} seviyelerini ise birçok İnterstisyel Akciğer Hastalığı'nda (İAH) mortaliteyi tutarlı bir şekilde predikt ettiği bildirilmiştir. YÇBT'de bal peteği varlığı, seri FVC'deki hızlı azalma hakkında haber vermektedir (Şekil 2) (3).



Şekil 2. 6-12 aylık takip döneminden sonra <10 (n = 77) ve ≥ 10 FVC predicted'e (n = 35) dayalı KHP kohortunun sağ kalım süresi değerlendirmesi (3).

KHP’de tedavi seçenekleri olarak;

- Akciğer transplantasyonu
- Antijen çıkarma
- Yoğun geleneksel terapi
- Tedaviye rağmen hastalık ilerliyorsa anti-fibrotik terapi açıklanmıştır.

Antijen çıkarmada, eğer bir şüphe varsa, aday antijenleri keşfetmek ve semptomlarla ilgili temporal ilişkiyi belgelemede, mesleki klinisyen tarafından değerlendirme yapılmalı, hastaların öz geçmişi dikkate alınmalıdır. İmmün süpresyon terapi olarak, Mikofenolat, Mofetil veya Azatiyoprin denenmiş, %FVC predikt değerinde farklılık tespit edilemezken, %DL_{CO} predicted’de artış görülmüştür (4). Nintedanib kullanımıyla FVC’deki azalma incelendiğinde, YÇBT’de UIP-benzeri paternlerde plaseboya göre azalmanın daha düşük olduğu fark edilmiştir (5). İAH tanısı alt-grup analizine göre, İAH’larının %26,1’ini HP oluşturmaktadır. İAH tanısız alt-gruplar ile FVC’deki azalmaya göre nintedanib tedavisi KHP’de diğer hastalardaki gibi yanıt vermiştir (6). Sonuç olarak; yukarıda bahsedilen risk faktörleri, fibrotik HP için olumsuz sonuçlara sebep olmaktadır. Tedavi seçenekleri olarak meticulous antijen çıkarma, immün süpresyonun tedbirli kullanımı ve tedaviye rağmen progresyon gösteren hastalarda anti-fibrotik terapi bulunmaktadır.

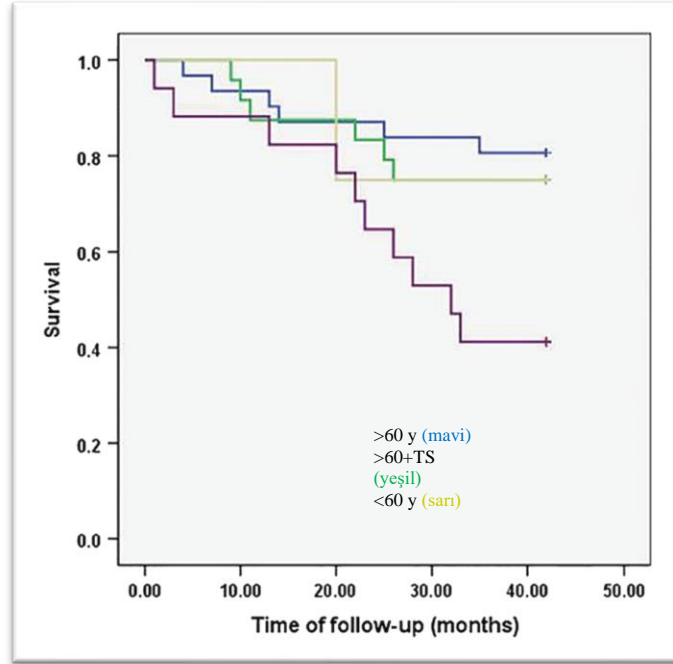
Çıkarımlar:

- Biyopsi sonuçlarına göre UIP, kötü sonlanma ile ilişkilidir.
- FVC’deki azalma, KHP’de artan mortalite ile bağlantılıdır.
- Bir antijenin ortadan kaldırılması semptomatik ilerleme ve sağ kalımda majör bir artışla ilişkilidir.
- Yeni tedavi yöntemi olarak anti-fibrotik terapi bulunmaktadır.
- KHP’de kriyobiyopsi tanı için iyi bir seçenektir.

Genetics in ILDs: what does the future hold?

Maria Molina Molina, “İAH’lerin (İnterstisyel Akciğer Hastalığı) genetiği ve geleceğin neler göstereceği hakkında konuları sunumunda değinmiştir. İlk kısımda, progresif olarak İHA kliniklerinde genetik ilişkili verilerin, sonrasında genetiğin nasıl geleceğe katkı sağlayabileceği ve hangi basamakların bu süreçte gerekli olduğu tartışılmıştır. İAH’lerin genetiğinde bazı ortaklıklar bulunmaktadır. İAH’li multi-sistem sendromları ve monogenik İAH’larda aile öyküsü ve karakteristik klinik fenotip (bazı vakalarda)’ten klinik olarak

şüphelenilmelidir. Bununla birlikte, çoğu bağ doku hastalığı-İAH'lere (BDH-İAH) benzer olarak, monogenik İAH'lerde akciğer biyopsisini ihtiyaç bulunmamaktadır. Pulmoner fibrozisli genç hastalarla karşı karşıya kalındığında, ayırıcı tanıda genetik unutulmamalıdır (7, 8). Genetiğin İAH gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğu ortaya konmuş ve bu da tüm Dünya'da geniş çapta valide edilmiştir. Genetik mutasyonlar, telomer kısalığı ve sürfaktan protein mutasyonları, akciğer transplantasyonu ve mortalitenin araştırılmasında bilgi vermektedir. Genetik araştırmalar, familial formla başlamıştır. İPF'li hastaların %24'ünü ise familial hastalar oluşturmaktadır. Gen mutasyonları en sık olarak telomer ilişkili gen (TRG) mutasyonları, sürfaktan protein (SP) ve MUC5B'de görülmüştür. Diğer fibrotik İAH'lerin sporadik İPF'sinde telomer kısalığı prognostik biyobelirteç olarak düşünülmektedir (Şekil 3). Bu tip vakalarda spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (9, 10). Bir çalışmada kortikosteroid ve azatriyopin gibi immünoşüpresiflerin telomer kısalığı ile ilişkili İPF'de zararlı etkisi olduğu belirtilmiştir (11). Öbür yandan, prifenidon ve nintedanib'in telomer kısalığı ve telomer ilişkili gen mutasyonu bulunan İPF hastalarında etkili ve güvenli olduğu ortaya konmuştur (12, 13).



Şekil 3. Telomer kısalmasının (TS) varlığına veya yokluğuna ve 60 yaşın altındaki veya üzerindeki yaşa göre transplantsız sağ kalım (TFS) süresi (10).

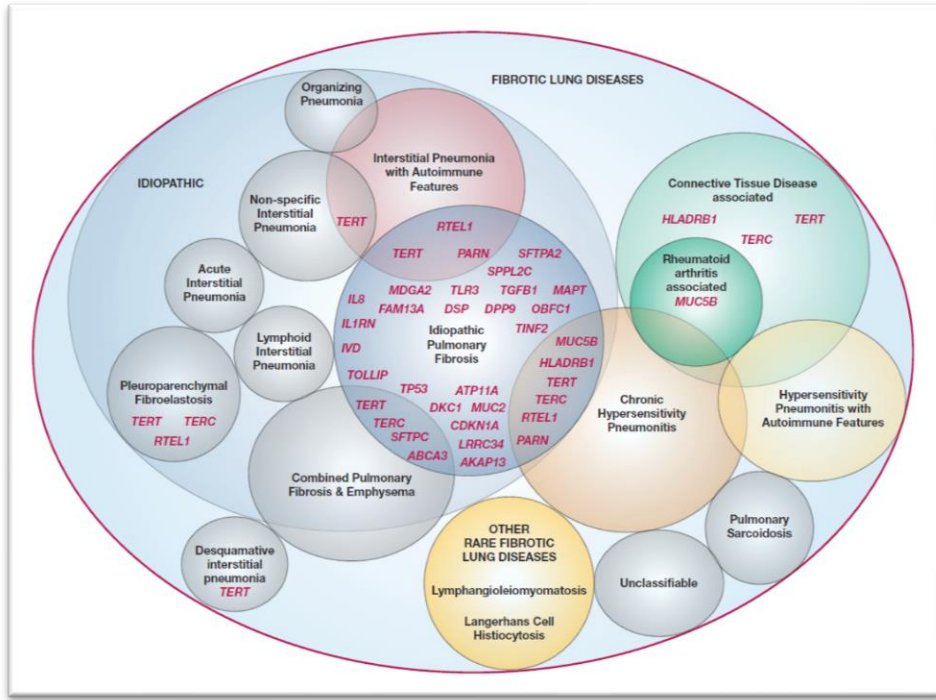
Genetik testlerin araştırma kanıtı sınırlıdır. Bu testler;

- Familial İAH
- 40 yaş altı nedeni bilinmeyen pulmoner fibrozis

- Klinik telomerik belirtileriyle fibrotik İAH'ler ve sporadik İPF
- Akciğer transplantasyonu gereken fibrotik İAH'lere yapılmaktadır.

Gen mutasyonu ve telomer kısalığı için southern blot, qPCR, Flow-FISH, TeSLA ve NGS gibi yöntemler kullanılmaktadır. Gelecek için ilk adımda; tanıda kullanım amacıyla akciğer biyopsisi bazı vakalarda alınmakta iken bunu her vakada analiz için kullanabiliriz. Örneğin, BRAVE klinik deneyi, UIP paterninin tanımlanmasında cerrahi veya transbroşiyal biyopsi örneği alınarak yapılan ilk genetik sınıflandırıcılardan biridir. Bunların yanında, genetik sınıflandırmada single-cell RNA sequencing metodu da gelecekte daha fazla validasyonla fibrotik İAH'lerin tanısında kullanışlı bir yöntem olabilir. Peki progresif olacak non-İPF fibrotik İAH'lerin tahmininde genetiği kullanabilir miyiz? Ve gelecekte anti-fibrotik terapiyi ön görebilir miyiz? Familyal vakalarda genetik, görüntüleme stratejilerinin optimize edilmesine yardımcı olabilmektedir. Genetik test etmede, öncelikle sonuçların yorumlanması ve genetik danışma kritik noktalardır ve bunu kliniğe dönüştürmede daha fazla çalışma yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, İAH'deki genetik çalışmalar monogenik İAH'ler ve familyal pulmoner fibrozis vakalarının tanısında kullanışlıdır ve erken İAH'lerin (familyal formlar, İPF) tanımlanması ve prognoz tahmininde yardımcıdır (Şekil 4). Ancak gelecek için genetik odaklı daha fazla İAH merkezlerine ihtiyacımız vardır. Ayrıca spesifik uzmanlık, eğitim, multidisipliner ekip ve bu vakalar için spesifik tedavi gereklidir.



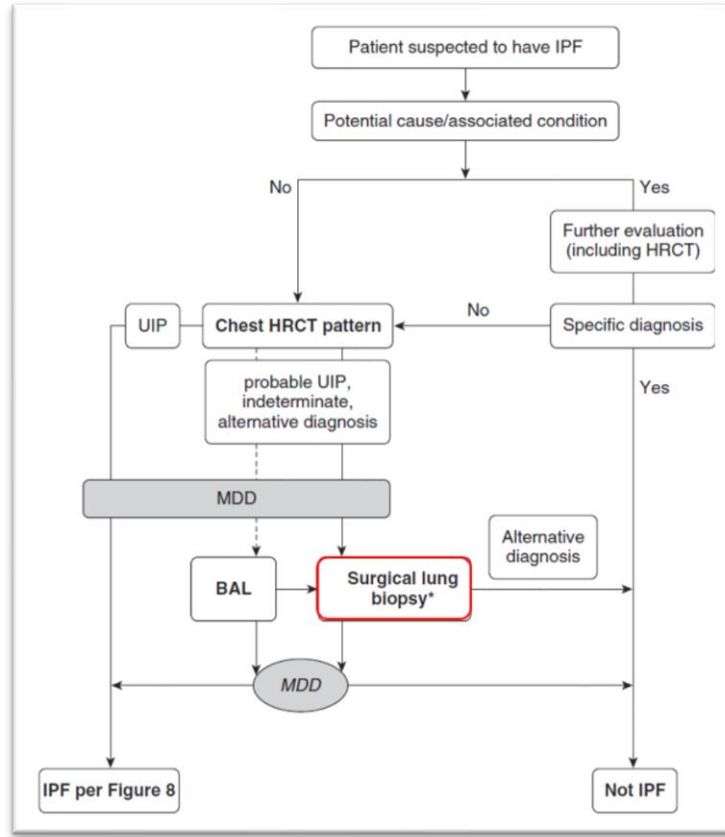
Şekil 4. Gen varyantlarında (kırmızı) ve klinik fenotiplerde (siyah) örtüşmeyi gösteren fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarının sınıflandırılmasında heterojenlik (14).

Çıkarımlar:

- Genetik, her hasta hakkında her şeyi söyleyebileceğimiz bir kristal küre değildir. Ancak bize bazı olgular için çok önemli bilgiler sağlamaktadır.
- Telomer kısalığı ve gen mutasyonları kötü prognoz ile ilişkilidir.
- Birçok fibrotik İAH'de genetik, hastalık değişimindeki oyuncularından birini temsil etmektedir.
- Familial asemptomatik vakaların takibi aldatıcıdır.
- UIP paternini tanımlamada histolojik patern güçlü bir korelasyona sahiptir.

Invasive approaches in the diagnosis of ILDs

Claudia Ravaglia sunumunda, İAH tanısında kullanılan invaziv yaklaşımlar ve bunlarla ilgili çalışmalardan hakkında bilgi vermiştir. İAH'lerin klinik ve radyolojik verilerle integratif tanısı yetersiz olduğunda akciğer biyopsisi yöntemi önemli bir tanı basamağı olarak geriye kalmaktadır (Şekil 5) (15, 16).



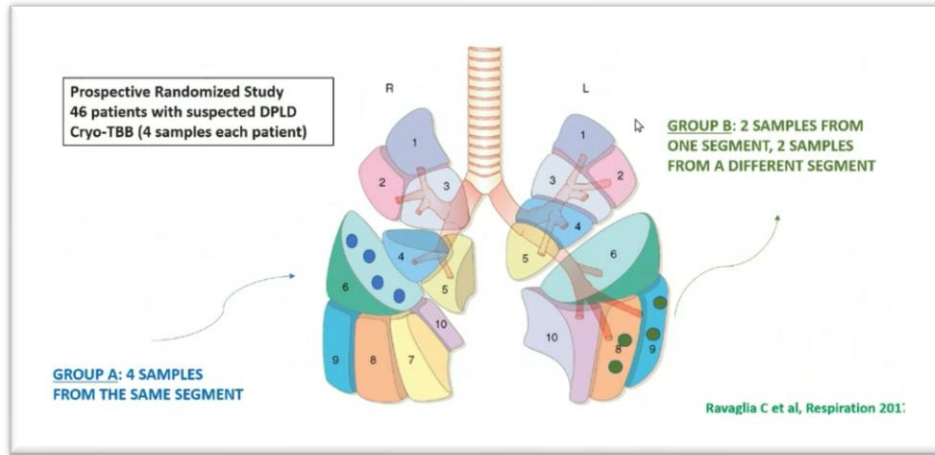
Şekil 5. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) için tanı algoritması (15).

Olası invaziv yaklaşımlar içerisinde cerrahi akciğer biyopsisi (CAB) ve kriyobiyopsi bulunmaktadır. Akciğer biyopsisi hastaların yaklaşık %13'üne uygulanmaktadır. CAB, hastaların dörtte birinden daha azına uygulanmaktadır. Çünkü birçok hasta cerrahi için uygun değildir. Bu hastaların bazıları farklı seviyelerdeki güvenilirlik ile definitive yerine provizyonel tanı alabilmektedir (17). Diyagnostik olasılık (likelihood) eşik değeri (threshold) belirli bir düzeyin üzerinde ise klinisyenlerin çoğu cerrahi biyopsiye ihtiyaç duymadan hastaya IPF tanısını koyup, ona göre tedavi vermektedir (18). Cerrahi biyopsinin, İAH'lerde önceki açıklamalardan daha yüksek risk taşıdığı görülmüştür. Bu sebeple İPF'nin UIP histopatolojik paterni son zamanlarda biyopsiden önce hızla düşüşe geçmiştir ve belki de biyopsiden sonra ölüm riski artmaktadır (19). Hastane mortalitesi, non-elektif prosedürlerden sonra anlamlı derecede yüksektir. Bunun yanında erkek cinsiyet, ileri yaş, daha yüksek komorbidite skoru, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) yerine açık akciğer biyopsisi (OLB), İPF ve BDH-İAH'nin provizyonel tanısı ve cerrahi esnasında akut alevlenme artan mortalite ile ilişkilidir (20). Multidisipliner tartışma (MDT) için İAH şüpheli hastalarda histopatolojik bulguları sağlamada kriyobiyopsinin kullanılabileceği ileri

sürülmektedir (zayıf öneri, çok düşük kaliteli kanıt) (21). CAB'ye alternatif/rekabetçi olmak için, ideal olarak kriyobiyopsi benzer bir diyagnostik verim/doğruluk sağlamalıdır. Bunun için son zamanlarda 3 prosedür karşılaştırılmıştır:

1. kriyobiyopsiye karşı CAB'nin direkt karşılaştırılması
2. İAH'nin final MDT'si üzerine kriyobiyopsinin etkisi
3. kriyobiyopsinin diyagnostik validasyonu

CAB ve kriyobiyopsi aynı hastaya uygulandığında hem histopatolojik yorumlama hem de MDT tanıları için CAB ve kriyobiyopsi arasında yüksek uyumluluk görülmüştür (22). Ancak kriyobiyopsi ve CAB'nin karşılaştırılmasında bazı endişeler bulunmaktadır. Kriyobiyopsi ve CAB, İPF ve non-İPF'nin prognostik separasyonlarında da kullanılmakla birlikte, yine aynı şekilde UIP ve non-UIP paterninin ayırımında da kullanışlıdır. İAH'lerde inter-lobar heterojenite bulunmaktadır. Vakaların >%20'sinde aynı akciğer farklı loblarında farklı UIP ve NSİP (non-spesifik interstisyel pnömoni) paterni bulunmaktadır (Şekil 6) (23, 24).



Şekil 6. İAH'de Transbrinşiyal akciğer kriyobiyopsisi. 1. segmentten biyopsi ile 2. segmentten biyopsi karşılaştırılmıştır (24).

Kriyobiyopsi geçiren İAH şüpheli hastalarda, önce 2 farklı bölgenin biyopsisi önerilmektedir (aynı lobda ya da farklı segmentler) (21). Bununla birlikte, iki bölgeden kriyobiyopsi uygulamak pnömotoraks riski ile ilişkilidir. Bu risk, gelişmiş diyagnostik paternin faydası ile birlikte değerlendirilmelidir. Kriyobiyopsi geçiren İAH şüpheli hastalarda ya bir endotrakeal tüp ya da rijit bronkoskop boyunca bir bronşiyal bloker ile kriyobiyopsi uygulanması önerilmektedir. Kriyobiyopside ölüm oranının %0-4,1 arası olduğu bildirilmiştir. Non-entübe cerrahi biyopsisi son zamanlarda İAH'lerde kullanılmaktadır. BAL (bronkoalveolar lavaj), rölatif olarak düşük riskli bir tekniktir. Alveolar proteinozis veya alveolar hemoraj gibi difüze

parenkimal akciğer hastalıklarının bazılarında diyagnostik olabilir. Ancak, tek başına diyagnostik bir test değildir. Farklı İAH'ler farklı BAL paterni göstermektedir (15). Son olarak konfokal lazer endoskopisinin İAH'lerde kriyobiyopsi için güvenli bir rehber araç olduğu belirtilmiştir (25).

Çıkarımlar:

- İAH'lerin tanısı için multidisipliner tanı standartlarını içeren rehberler bulunmaktadır. Tanı ise klinik, radyolojik ve patolojik yaklaşımların değerlendirilmesi neticesinde konulmaktadır.
- Akciğer biyopsisi, İAH'lerin MDT basamağında önemli bir diyagnostik basamak olmayı sürdürmektedir. Kriyobiyopsi tanıları, prognostik anlamlılığı sağlayabilmektedir.
- Biyopsinin farklı segmentlerinden alınan örnekler heterojenite gösterir. Daha komplike paternler için (KHP, NSİP) aynı bulgulara ulaşmada kriyobiyopsi örneklerinin sayısı önemli olabilir.
- BAL spesifik olmamasına rağmen tanıya yardımcı olabilir. Bunun yanında BAL'ın inflamasyon ve fibrozis arasındaki dengenin değerlendirilmesinde rolü olabilir.
- Non-entübe akciğer biyopsisi ve daha az invaziv prosedürler (genetik analiz vs.) ile ilgili yeni çalışmalar bulunmaktadır.

How systemic inflammatory diseases affect the lung

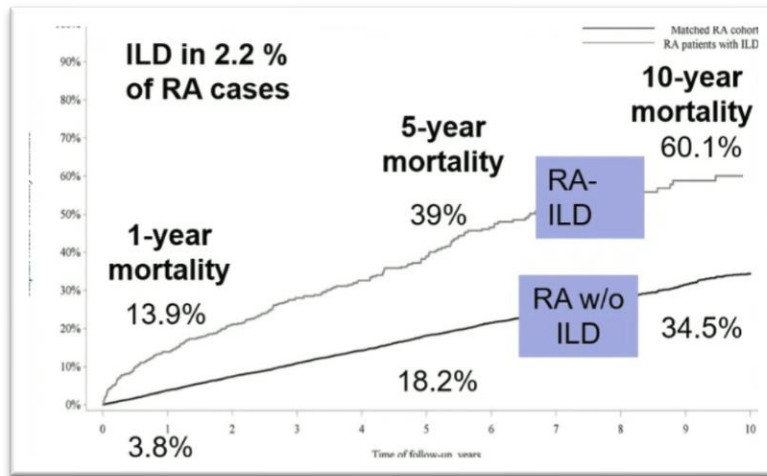
Michael Kreuter sunumunda, sistemik inflamatuvar hastalıkların akciğerlere etkisinden bahsederek akciğerleri etkileyen birkaç otoimmün hastalıktan söz etmiştir.

Otoimmün hastalıklar, multi-organ ilişkili/hedefli immünolojik olarak heterojen grup aracılı inflamatuvar immün hastalıklardır. İmmün self-toleransın normal mekanizmasında hata ve inflamasyon kontrolü kaybı oluşmaktadır. Genel popülasyonun ~%5'ini etkilemektedir. Bu hastalık grubu, endüstriyelmiş ülkelerde en yaygın 3. Hastalık kategorisindedir (26-28). Otoimmün hastalıklardan akciğerde plevra, hava yolları, damarlar ve pulmoner parankima etkilenmektedir. Akciğerleri etkileyen birçok otoimmün hastalık bulunmaktadır. Bunlardan inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ekstraintestinal manifestasyon insidansı %21-41 arasındadır (29, 30). Hastaların %0,5-1'inde bronkopulmoner hastalık görülmektedir. Hastalığın öncelikle Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasındaki ayırımı yapılmalı, ayrıca hava yolları ve özellikle parankimanın (NSİP, UIP, DIP gibi farklı paternler göstermektedir) farklı lokalizasyonlarına da bakılmalıdır. İBH ilişkili akciğer manifestasyonları tedavisinde inhale

ve sistemik steroidler ve bazen de antikörleri içeren diğer immün modülatörler kullanılmaktadır (31). Akciğeri etkileyen diğer bir otoimmün hastalık Bağ doku hastalığı&Romatoid artrit (BDH/RA)'tir. Bu hastalıkların pulmoner ilişkisine baktığımızda 4 farklı temel etkiyi incelemeliyiz;

- enfeksiyon (kullanılar immün süpresif terapiyle ilişkili olarak)
- ilaç toksisitesi
- indirekt pulmoner bozukluk (nadirdir ama bazen sistemik lupus eritromatozus'da pulmoner emboli görülür)
- direkt pulmoner ilişki

RA'da krikoaritenoid artrit, hava yolları hapsiyle bronşiyolit, nodüller ve bronşiyal duvar kalınlaşması görülmüştür. En yaygın olarak da plevral efüzyon ve romatoid nodüller görülmektedir. Pulmoner hipertansiyon, Sistemik skleroz (SSc) ile birlikte RA'da ve diğer BDH'lerde görülmektedir. İAH ve non-İAH RA, sağ kalımına bakıldığında, SSc'ye benzer olarak RA-İAH 10 yıllık mortalitesi (%60,1), non-İAH RA'ya göre (%34,5) daha yüksektir. Bununla birlikte, RA vakalarının %2,2'sinde İAH görülmektedir (Şekil 7) (32).



Şekil 7. İAH olan ve olmayan RA için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri. İLD, interstisyel akciğer hastalığı; RA, romatoid artrit.

RA/BDH-İAH terapisinde ilk seçenek immün süpresif terapidir. İlaç tedavisi olarak steroidler, immün modülatörler (Azatiyoprin, Mikofenolat gibi), bunların yanında Rituksimab, Abatasept ve Tosilizumab kullanılmaktadır (33, 34). RA-İAH'lerde Metotreksat (MTX) kullanımının sağ kalımı anlamlı derecede arttırdığı görülmüştür. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada RA-İAH ve non-İAH RA'da MTX maruziyeti ilişkisi karşılaştırılmış,

sonuçlara göre MTX'in RA-İAH riskini arttırması ile ilgili herhangi bir ilişki görülmemiştir. Başka bir çalışmada ise yine MTX'in RA-İAH riskini arttırması yönünde bir sonuç bulunmazken, MTX ile tedavi edilen RA hastalarında İAH'nin daha sonra tespit edildiği belirtilmiştir (35, 36). SSc-İAH'de immünsüpresyon olarak Siklofosfamid tedavisi için özellikle progresif İAH'li SSc hastalarında kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır. Bireysel olarak hastalık tedavisi, özel dozu ve süresi, klinik durum ve yanıtı bağlıdır (37). Son zamanlarda SSc-İAH hastalarında Nintedanib tedavisi uygulanmış, buna göre FVC'deki yıllık düşüş oranı değerlendirilmesi sonucu SSc'nin diğer manifestasyonları için Nintedanib'in klinik olarak faydası görülmemiştir (38). Otoimmün hastalıklar ve PF-İAH'lerde antifibrotiklerin etkisi daha önce incelenip (INBUILD, Nintedanib; RELIEF, Pirfenidone) FVC'deki azalmalar plaseboya göre gözlemlenmiştir (5, 39).

Çıkarımlar:

- Bu otoimmün hastalıkların akciğer ile ilişkisi, hastalarda sonlanım (outcome) açısından çok önemlidir.
- Hastalar, bireysel olarak fayda-risk oranı değerlendirmesi dikkatli şekilde yapılarak seçilmelidir
- İAH, özellikle çoğu BDH/RA'da olmak üzere otoimmün hastalıklarda anlamlı bir komplikasyondur.
- BDH/RA-İAH'nin progresif fibrozis oluşturan fenotipinde antifibrotik tedavi göz önüne alınmalıdır.

Referanslar

1. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med.* 2017 Aug;5(8):639-647. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28648751; PMCID: PMC5555581.
2. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest.* 2019 Apr;155(4):699-711. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1076. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30243979; PMCID: PMC6514431.
3. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* 2018 Apr;73(4):391-392. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210035. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28883091.

4. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017 Mar;151(3):619-625. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.029.
5. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681.
6. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32145830.
7. Borie R, Le Guen P, Ghanem M, et al. The genetics of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2019 Sep 25;28(153):190053. doi: 10.1183/16000617.0053-2019. PMID: 31554702.
8. Devine MS, Garcia CK. Genetic interstitial lung disease. *Clin Chest Med*. 2012 Mar;33(1):95-110. doi: 10.1016/j.ccm.2011.11.001. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22365249; PMCID: PMC3292740.
9. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2017 Nov;5(11):869-880. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
10. Planas-Cerezales L, Arias-Salgado EG, Buendia-Roldán I, Montes-Worboys A, López CE, Vicens-Zygmunt V, et al. Predictive factors and prognostic effect of telomere shortening in pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2019 Feb;24(2):146-153. doi: 10.1111/resp.13423.
11. Newton CA, Zhang D, Oldham JM, Kozlitina J, Ma SF, Martinez FJ, et al. Telomere Length and Use of Immunosuppressive Medications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Aug 1;200(3):336-347. doi: 10.1164/rccm.201809-1646OC. PMID: 30566847; PMCID: PMC6680304.
12. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med*. 2018 Aug;6(8):603-614. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30135-8. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29891356; PMCID: PMC6487850.
13. Justet A, Thabut G, Manali E, Molina Molina M, Kannengiesser C, Cadranet J, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in patients carrying telomerase complex mutation. *Eur Respir J*. 2018 Mar 15;51(3):1701875. doi: 10.1183/13993003.01875-2017. PMID: 29449422.
14. Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating Genomics Into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019 May;155(5):1026-1040. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.011.
15. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. 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.
16. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018 Feb;6(2):138-153. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29154106.

17. Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018 Jul 28;19(1):141. doi: 10.1186/s12931-018-0845-5. PMID: 30055613; PMCID: PMC6064050.
18. Walsh SLF, Lederer DJ, Ryerson CJ, Kolb M, Maher TM, Nusser R, et al. Diagnostic Likelihood Thresholds That Define a Working Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Nov 1;200(9):1146-1153. doi: 10.1164/rccm.201903-0493OC. PMID: 31241357.
19. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, Tazelaar HD, Myers JL, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2001 Feb;17(2):175-9. doi: 10.1183/09031936.01.17201750. PMID: 11334116.
20. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 15;193(10):1161-7. doi: 10.1164/rccm.201508-1632OC. PMID: 26646481.
21. Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, Colby TV, Ryu JH, Liberman M, et al. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020 Apr;157(4):1030-1042. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.048. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31783014.
22. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb;8(2):171-181. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30342-X. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31578168.
23. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 1;164(9):1722-7. doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2103074. PMID: 11719316.
24. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Dubini A, Cavazza A, Piciocchi S, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments- Diagnostic Yield and Complications. *Respiration.* 2017;93(4):285-292. doi: 10.1159/000456671. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28245447.
25. Wijmans L, Bonta PI, Rocha-Pinto R, de Bruin DM, Brinkman P, Jonkers RE, et al. Confocal Laser Endomicroscopy as a Guidance Tool for Transbronchial Lung Cryobiopsies in Interstitial Lung Disorder. *Respiration.* 2019;97(3):259-263. doi: 10.1159/000493271. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30428462.
26. Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A. The Autoimmune Ecology. *Front Immunol.* 2016 Apr 26;7:139. doi: 10.3389/fimmu.2016.00139. PMID: 27199979; PMCID: PMC4844615.
27. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Bucur).* 2011 Oct;6(4):330-6. PMID: 22879850; PMCID: PMC3391953.
28. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):819-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X. PMID: 23993191.
29. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006 Aug 14;12(30):4819-31. doi: 10.3748/wjg.v12.i30.4819. PMID: 16937463; PMCID: PMC4087615.

30. Ji XQ, Du JF, Chen G, Chen G, Yu B. Efficacy of ilaprazole in the treatment of duodenal ulcers: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014 May 7;20(17):5119-23. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.5119. PMID: 24803828; PMCID: PMC4009550.
31. Massart A, Hunt DP. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med*. 2020 Jan;133(1):39-43. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.007. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31398306.
32. Hyldgaard, C., Hilberg, O., Pedersen, A. B., Ulrichsen, S. P., Løkke, A., Bendstrup, E., & Ellingsen, T. (2017). A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(10), 1700–1706. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211138
33. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):689-98. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4. Erratum in: *Lancet*. 2012 Sep 29;380(9848):1148. PMID: 22901890.
34. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013 Mar;143(3):814-824. doi: 10.1378/chest.12-0741. PMID: 23460159; PMCID: PMC3590889.
35. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2020 Jul 9:2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020. Epub ahead of print. PMID: 32646919.
36. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2017 Jul;36(7):1493-1500. doi: 10.1007/s10067-017-3707-5.
37. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
38. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.
39. Behr J, Neuser P, Prasse A, Kreuter M, Rabe K, Schade-Brittinger C, et al. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med*. 2017 Sep 6;17(1):122. doi: 10.1186/s12890-017-0462-y.

Oturum Adı: Symposium; Digital health: a brave new world?

Oturum Numarası: 456

Özetleyen: Uzm. Dr. Ali FIRINCIOĞLULARI

Kurum: Lefkoşa/K.K.T.C Dr Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: alifirincioglu@yahoo.com

Özet:

Let's start with the end-user, patients and digital: will they work together?

Dominique Hamerlijncjk

Dominique Hamerlijncjk kendi sunumunda, dijital sağıltaki kendi yansımalarından bahsetmiştir. Bu noktada hasta-doktor ilişkisindeki en önemli noktanın 'güven' olduğuna değinmiştir. Dijital ve Non-dijital sağıltaki güvenin öneminden bahsetmiştir. Rehberler hastalıkların tanı aşamasında, hastalıkların yönetiminde, korunma seçeneklerinde ve tedavide hasta ve doktorlara klavuzluk etmektedir. Hasta- doktor ilişkileri sadece rehberlere bağlanmamalıdır. Özel durumlarda doktorların tecrübesi, hasta-doktor ilişkileri ve usta-çırak ilişkileri önem arz etmektedir. 2008 ekonomik krizinde olduğu gibi sadece algoritmalara bağlı kalmamalıyız. Algoritmalar birçok soruna yol açabilmektedirler. Son dekatta hasta-doktor ilişkileri ilerlemiştir. Hasta-doktor arasındaki ilişkilerle, tedavi seçeneklerini daha kolay tartışabilmekteyiz. Hastanın nasıl hissettiğini, semptomlarının olup olmadığı bu noktada önemlidir. Hasta-doktor arasındaki ilişkiler artmaktadır ve bu ilişkilerde 'güven' anahtar rol oynamaktadır. Dijital sistemler aracılığıyla yapılan doktor-hasta konsültasyonlarında bir yanlışlık yoktur, güven yüz-yüze görüşmeler sonucunda daha iyi elde edilebilmektedir. Non-verbal iletişimler yüz yüze görüşmelerde daha iyi sonuç vermektedir ve güven tazelemede yardımcı olmaktadır. Sonuç olarak sağılık alanında dijital ortamlarda yapılan görüşmelerde, hasta- doktor arasındaki konuşmalar karşılıklı olarak güven içermelidir.

Çıkarımlar:

- Hasta-doktor ilişkileri sadece rehberlere bağlanmamalıdır.
- Sağılık alanında dijital ortamlarda yapılan görüşmelerde, hasta-doktor arasındaki konuşmalar karşılıklı olarak güven içermelidir.

- Non-verbal iletişimler yüz yüze görüşmelerde daha iyi sonuç vermektedir ve güven tazelemede yardımcı olmaktadır.

Combining digital technologies to monitor asthma control and predict asthma exacerbations

Omar S. Usmani

Omar S. Usmani Sunumunda astım kontrolü ve astım alevlenmelerini öngörmede dijital teknolojilerin kullanımında bahsetmiştir. Astımda dijital teknolojiler olarak; dijital inhaler izleyicileri, hasta uyumunu monitörize eden cihazlar geliştirilmiştir. Bu yeni teknolojiler astım inhaler uyumu kötü olan hastalar için umut vericidirler (1). İnhaler sensörler astım hastalarında uyumu arttırabilirler. Yapılan bir çalışmada sensör kullanıldığında %84, kullanılmadığında ise cihaz uyumunun %30 olduğu saptanmıştır (2). Mobil uygulamalar, astım hastalarında klinik ve cihaz uyumuna, hastaların kendi hastalığını yönetmesine yardımcı olmaktadır (3). Ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Geliştirilen mHealth sistemi ile hastalar ve doktorlar arasında elektronik ortamda astımın durumu belirlenmekte, bu uygulama sayesinde erken atakların önüne geçilmekte, inhaler kullanımının devamı konusunda fikir verilmektedir. Elektronik uygulamalarla daha iyi bir astım kontrolü sağlanabilmektedir. 2020 yılında yayımlanan verilerle mHealth self management sistemi ile hastaların astım kontrolü arttırılmakta, yaşam kalitesi artmakta ve ağır astım atakları önlenmektedir (4). Dijital sağlık için yüksek kaliteli kanıtlar gereklidir. Çünkü yapılan çalışmalar genelde 3-6 aylık arasında olmakta, değişken çalışma dizaynları oluşmakta ve çalışma sonlanım noktalarında yüksek heterojenite gözükmektedir. Yapılan çalışmalar gelecek için umut vaat etmektedir.

Çıkarımlar:

- İnhaler sensörler astım hastalarında uyumu arttırabilirler.
- Mobil uygulamalar, astım hastalarında klinik ve cihaz uyumuna, hastaların kendi hastalığını yönetmesine yardımcı olmaktadır.
- mHealth self management sistemi ile hastaların astım kontrolü arttırılmakta, yaşam kalitesi artmakta ve ağır astım atakları önlenmektedir.

New horizons in digital Technologies for respiratory medicine

Vitalii Poberezhets

Vitalii Poberezhets sunumunda, göğüs hastalıklarındaki yeni geliştirilen dijital teknolojilerden bahsetmiştir. Göğüs Hastalıklarında dijital teknoloji ile alakalı olarak son 2 ayda dünya genelinde 48 yayın yapılmıştır. Torasik görüntüleme dijital olarak yapılan yeni teknolojilerle yapay zekâ ve makine öğrenim noktasında, spesifik hastalıkların tanı konması kolaylaştırılmıştır. (5) (Malignite, pulmoner nodul vs.). Histopatoloji ve sitolojide ise yapay zekâ kullanılarak yapılan çalışmalar mevcuttur. Semptomlar ve şikayetler girilerek, CDSS sistemi ile hastalıklar hakkında ön tanımlar belirlenebilir. Kronik hastalıkları olan hastalar, COVID-19 pandemi süresi boyunca online olarak değerlendirilip, hastalar ile yüz yüze etkileşim sağlanmıştır. Sadece hastaların online vizitleri değil, gelişen yeni teknolojilerle (tele-monitör) online olarak tedavi ve tanı yöntemleri, COVID-19 pandemi süresince yaygın olarak kullanılmıştır. Bu süreçte telekonsültasyonlar doktorlar arasında daha fazla kullanılmıştır. Sanal gerçeklik özellikle girişimsel işlemlerde örneğin, 'bronkoskopide' öğrenme amacı ile kullanılabilir. Elektronik hasta kayıtları ülkelerde, hastaların kayıtlarına ulaşmak için pratik bir yöntemdir, ancak siber saldırılara karşı ülkelerin dikkatli olması gerekir. Sonuç olarak COVID-19 pandemi süresince dijital teknolojilerin kullanımı dünya genelinde artmıştır ve yaygınlaşması devam etmektedir.

Çıkarımlar:

- Torasik görüntüleme dijital olarak yapılan yeni teknolojilerle yapay zekâ ve makine öğrenim noktasında, spesifik hastalıkların tanı konması kolaylaştırılmıştır.
- Kronik hastalıkları olan hastalar, COVID-19 pandemi süresi boyunca online olarak değerlendirilip, hastalar ile yüz yüze etkileşim sağlanmıştır.

Designs of future digital trials and the promise of artificial intelligence

Konstantinos Kostikas

Konstantinos Kostikas sunumunda gelecekteki dijital çalışmaların tasarlanmasından ve yapay zekanın rolünden bahsetmiştir. Yapay zekâ, insanoğlunun hayatına yıllar önce girmiştir. İnsanoğlu yapay zekâ tarafından yenilgiye uğramıştır (1997 satranç turnuvası kari kasparov). Yapay zekâ insan hayatının önemli bir parçası olmuştur. Yapay zekâ merkezi bir noktadan uzaklaşarak, insanoğlu ile iç içe etkileşim haline gelmiştir, (örneğin cep telefonları). Göğüs Hastalıklarında ise yapay zekâ özellikle astımda fenotiplerin belirlenmesinde

kullanılmıştır (6). Bugünlerde yapay zekâyı klinik çalışmalarda farklı seviyelerde kullanabiliriz (7). Örneğin araştırmalara başlamadan önce hasta kayıtlarına ulaşma süresince, hastaları birbirleriyle eşleştirmede yapay zekâ kullanılabilir (7). Astım monitörizasyonunda, spirometrik incelemelerde kognitif sensörler kullanılarak yapay zekâ göğüs hastalıkları alanında kullanılmaktadır (8). Astım ve KOAH ayırımında (AC/DC) kullanılan yapay zekâ modellemelerinde XGB modeli kullanılmıştır. Bu modelde 12 tane klinik parametre yer almaktadır. Sonuçlarda hem Astım hem KOAH tanısında sensitivite değerleri yüksek olarak bulunmuştur. (9) Sonuç olarak yapay zekanın sağlık ve göğüs hastalıkları alanında kullanımı artmıştır. Klinik araştırmaların dizaynı konusunda yapay zekâ, ilerleyen yıllarda vazgeçilmez bir araç olacaktır. Yapay zekâ araştırmaların başarı yüzdelerini arttıracak ve araştırmaların dizaynını kolaylaştıracaktır.

Çıkarımlar:

- Göğüs Hastalıklarında ise yapay zekâ özellikle astımda fenotiplerin belirlenmesinde kullanılmıştır.
- Araştırmalara başlamadan önce, hasta kayıtlarına ulaşma süresince, hastaları birbirleriyle eşleştirmede yapay zekâ kullanılabilir.
- Yapay zekâ araştırmaların başarı yüzdelerini arttıracak ve araştırmaların dizaynını kolaylaştıracaktır.

Connected health and eHealth literacy

Lars Kayser

Lars Kayser sunumunda e-sağlık konusunda okur yazarlıktan ve e-sağlığın yorumlanmasından bahsetmiştir. COVID-19 pandemisi süresince online olarak iletişim kurmak gerek aile bireylerine ulaşımı gerekse sağlık konusundaki bilgilere erişilebilirliği artırmıştır. eHealth literacy framework ile teknolojiyi kullanan bireylerin kapasitesi, güven ve motivasyon oranları ve tecrübelerine bakılmıştır. Toplamda 8 tane work-shop; hastalar, akrabalar, sağlık bakım personelleri ve araştırmacılar ile yapılmıştır (10). Sonuç olarak Sağlık teknolojilerinin anlaşılabilirliği ve dijital sağlık sistemlerinin öğrenilmesi daha kolay hale gelmiştir.

Çıkarımlar:

- eHealth literacy framework ile teknolojiyi kullanan bireylerin kapasitesi, güven ve motivasyon oranları ve tecrübelerine bakılmıştır.

- Sonuç olarak Sağlık teknolojilerinin anlaşılabilirliği ve dijital sağlık sistemlerinin öğrenilmesi daha kolay hale gelmiştir.

Referanslar

1. The Digital Asthma Patient: The History and Future of Inhaler Based Health Monitoring Devices Dimitrios Kikidis, Votis Konstantinos, Dimitrios Tzovaras, and Omar S. Usmani Published Online:1 Jun 2016 <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1267>
2. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial Amy H Y Chan B Pharm^a Alistair W Stewart BSc^b Jeff Harrison PhD^a Prof Carlos A Camargo Jr MD^c Prof Peter N Black FRA CP^c Prof Edwin A Mitchell FRSNZ^d
3. The use of mobile applications to support self-management for people with asthma: a systematic review of controlled studies to identify features associated with clinical effectiveness and adherence Chi Yan Hui, Robert Walton, Brian McKinstry, Tracy Jackson, Richard Parker, Hilary Pinnock Journal of the American Medical Informatics Association, Volume 24, Issue 3, May 2017, Pages 619–632, <https://doi.org/10.1093/jamia/ocw143>
4. Effectiveness of myAirCoach: A mHealth Self-Management System in Asthma Rishi J. Khusial BSc^a Persijn J. Honkoop MD, PhD^a Omar Usmani MD, PhD^b Marcia Soares PhD^{de} Andrew Simpson PhD^{de} Martyn Biddiscombe PhD^{bc} Sally Meah^{bc} Matteo Bonini MD, PhD^{bc} Antonios Lalas PhD^f Eleftheria Polychronidou PhD^f Julia G. Koopmans MD, PhD^g Konstantinos Moustakas PhD^h Jiska B. Snoeck-Stroband MD, PhD^a Steffen Ortmann PhDⁱ Konstantinos Votis PhD^f Dimitrios Tzovaras PhD^f Kian Fan Chung MD, PhD^{bc} Stephen Fowler MD^{de} ... Jacob K. Sont PhD^a
5. Serial Quantitative Chest CT Assessment of COVID-19: Deep-Learning Approach Lu Huang, Rui Han, Tao Ai, Pengxin Yu, Han Kang, Qian Tao, Liming Xia Author Affiliations Published Online: Mar 30 2020 <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200075>
6. Artificial Intelligence techniques in Asthma: A systematic review and critical appraisal of the existing literature Konstantinos P. Exarchos, Maria Beltsiou, Chainti-Antonella Votti, Konstantinos Kostikas European Respiratory Journal 2020; DOI: 10.1183/13993003.00521-2020
7. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design Stefan Harrer¹ Pratik Shah² Bhavna Antony¹ Jianying Hu³ <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.05.005>
8. Digital technologies and adherence in respiratory diseases: the road ahead John D. Blakey, Bruce G. Bender, Alexandra L. Dima, John Weinman, Guilherme Safioti, Richard W. Costello European Respiratory Journal 2018 52: 1801147; DOI: 10.1183/13993003.01147-201
9. Asthma/COPD Differentiation Classification (AC/DC): Machine Learning to Aid Physicians in Diagnosing Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap (ACO) A. Kaplan¹, H. Cao², J. Fitzgerald³, E. Yang⁴, N. Iannotti⁴, J. W. H. Kocks⁵, K. Kostikas⁶, P. Mastoridis², D. Price⁷, H. K. Reddel⁸, I. Tsiligianni⁹, C. F. Vogelmeier¹⁰, P. Pfister¹¹; ¹Family Physician Airways Group of Canada, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, ²Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, United States, ³Department of Medicine, Division of Respiratory Medicine, The University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, ⁴Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, MA, United States,

- 5General Practitioners Research Institute, Groningen, Netherlands, 6Respiratory Medicine, University of Ioannina Medical School, Ioannina, Greece, 7Observational and Pragmatic Research Institute, Singapore, Singapore, 8Woolcock Institute of Medical Research, University of Sydney, New South Wales, Australia, 9Health Planning Unit, Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, Crete, Greece, Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Center Giessen, Philipps Universitat Marburg, Marburg, Germany, 11Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.
10. A Multidimensional Tool Based on the eHealth Literacy Framework: Development and Initial Validity Testing of the eHealth Literacy Questionnaire (eHLQ) Lars Kayser¹, MD, PhD ; Astrid Karnoe^{1,2}, MSc (Health Informatics) ; Dorthe Furstrand^{1,3}, MD, MSc (Health Informatics) ; Roy Batterham^{4,5}, BAppSc, MEd ; Karl Bang Christensen¹, PhD ; Gerald Elsworth⁴, PhD ; Richard H Osborne^{1,4}, PhD ¹Department of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark ²The Danish Multiple Sclerosis Society, Valby, Denmark³Danish Cancer Research Center, The Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark⁴Health Systems Improvement Unit, Centre for Population Health Research, Faculty of Health, Deakin University, Geelong, Australia ⁵Faculty of Public Health, Thammasat University, Bangkok, Thailand

Oturum Adı: State of the art session: Respiratory infections Big data in clinical practice

(Son teknoloji ürünü oturum: Solunum yolu enfeksiyonları Klinik uygulamada büyük veriler)

Oturum Numarası: 470

Özetleyen: Dr. Özlem ATAÖĞLU

Kurum: Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: dr.ozlemozturk@outlook.com

Özet:

1- Pneumonia: strain type, vaccination and antibiotic resistance

(Pnömoni: suş tipi, aşılama ve antibiyotik direnci)

Dr. James D. Chalmers

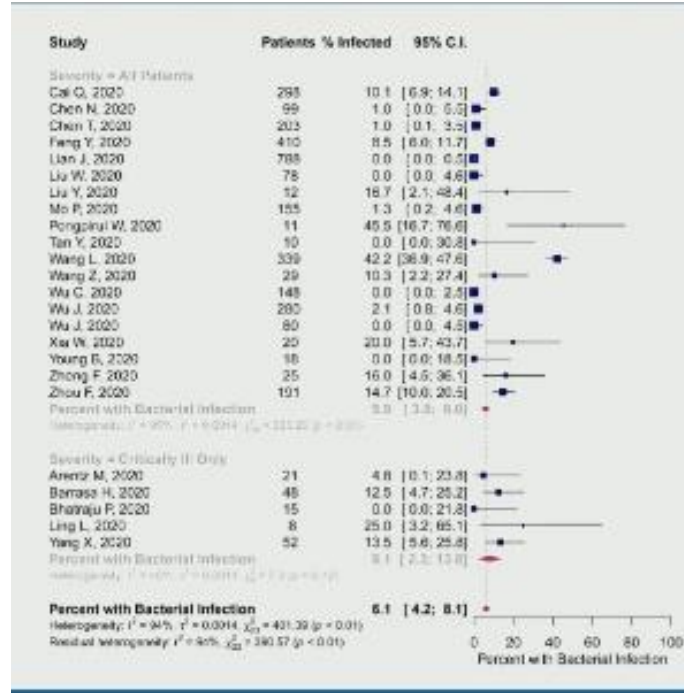
Toplum kökenli pnömonilerde (TKP) Avrupa da 1990-2009 yıllarını kapsayan bir çalışmada *S.pneumonia* hastanede yoğun bakım da ayaktan hasta izleminde en sık izole edilen patojen olmuştur (1,2).

TKP'nin mikrobiyolojisine bakılan İngiltere de ki 323 hastaya bakılan kohort çalışmasında saptanabilen patojenler arasında 1.sırada *H. influenza* yer almaktadır sonrasında sırasıyla *S. pneumonia*, *M. catarrhalis*, *E. coli* yer almış. Virüslere bakıldığında bakterilerde olduğu gibi çoğunlukla patojen saptanmazken *rhinovirüs*, *influenza*, *parainfluenza* ve 4.sırada *coronavirüs* yer almış (3).

Amerika'da 2259 hastanın izlendiği bir çalışmada hastaların %62 sinde patojen saptanamamış, %22'sinde sadece viral patojen %11 inde sadece bakteriyel patojen %3 ünde bakteriyel+viral koenfeksiyon %2 sinde viral+viral koenfeksiyon saptanmış. Saptanan patojenlere bakıldığında sırasıyla *rhinovirüs*, *influenza A-B*, *S.pneumonia*, *Human metapneumovirüs*, *RSV*, *Parainfluenza virüs* ve 7.sırada *Coronavirüs* saptanmıştır (4).

Peki COVID-19'da sekonder bakteriyel enfeksiyon sıklığı?

COVID-19'da bakteriyel ko-enfeksiyonun incelendiği 3338 hastanın yer aldığı meta-analizde 10 çalışmada kan kültürü ile veya kan kültürü olmadan solunum kültürü, 2 çalışmada solunum nükleik asit amplifikasyonu ve 12 çalışmada belirtilmemiş (Şekil 1).

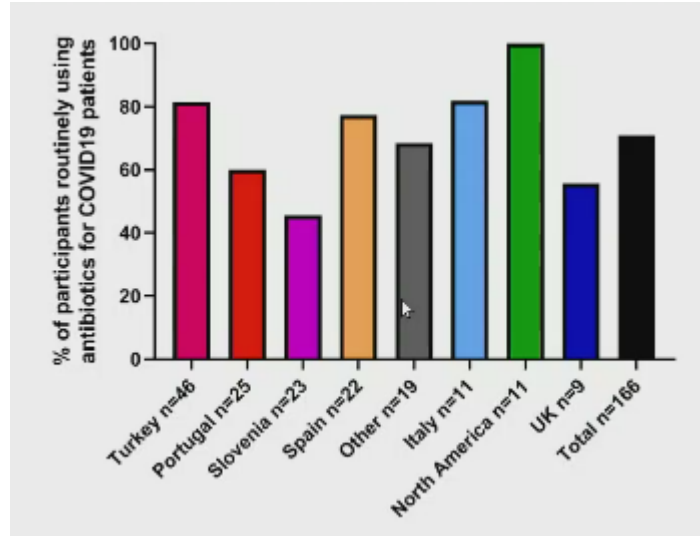


Şekil 1. COVID-19'da bakteriyel ko-enfeksiyonu

Yetişkinlerde konjuge pnömokok aşısının incelendiği bir çalışmada aşılardan kısa bir süre sonra başlayan etkinlik kanıtı sağlamıştır. Ayrıca, çalışma süresi boyunca (ortalama takip, yaklaşık 4 yıl) etkililiğin azaldığına dair kanıt olmadan kalıcılığını gösterdiler (5).

Pnömonide antimikrobiyal direncine bakılan bir çalışmada 3.193 denek çalışmaya dahil edildi. TKP de ilaca dirençli *Streptococcus pneumoniae* küresel yaygınlığı %1,3 idi ve kıtasal yaygınlık oranları sırasıyla Afrika'da %7,0, Asya'da %1,2 ve Güney Amerika, Avrupa ve Kuzey Amerika'da %1,0 idi. Makrolid direnci en sık ilaca dirençli *Streptococcus pneumoniae* 'li TKP'lilerde (%0,6) ve ardından penisilin direnci (%0,5) olan kişilerde saptanmıştır (6).

COVID-19'un antimikrobiyal direnç üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada klinisyenlerin çoğu COVID-19 hastaları için rutin olarak antibiyotik kullanıldığını ortaya koydu. COVID-19'un antimikrobiyal ilaç direnci üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Antibiyotik kullanımını arttıranlar geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hastanede kalış, yoğun bakım-mekanik ventilatör kullanımı olup azaltanlar; sosyal mesafe, hastanede kalışta azalma, azalmış uluslararası seyahat olmuştur (Şekil 2) (7).



Şekil 2. COVID-19 hastalarında antibiyotik kullanımı

Çıkarımlar:

- Pnömoni yönetimi hastalarda aynı olmayabilir.
- İlk veriler, COVID-19'da düşük oranlı bakteriyel ko-enfeksiyon olduğunu göstermektedir.
- Patojen prevalansı, kullanılan testlere kritik olarak bağlıdır.
- Çocukluk çağı pnömokok aşısı yetişkinlerde pnömokok kaynaklı pnömoniye azaltmaktadır.

Referanslar

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* [Internet]. 2012 Jan;67(1):71–9. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.2009.129502>
2. Lode HM. Managing community-acquired pneumonia: A European perspective. *Respir Med* [Internet]. 2007 Sep;101(9):1864–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611107001485>
3. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Apr 1;62(7):817–23. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ1214>
4. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 30;373(5):415–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1500245>
5. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Thijsen SFT, Hoepelman AIM, Kluytmans JAJW, et al. Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 2;372(14):1312–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406330>

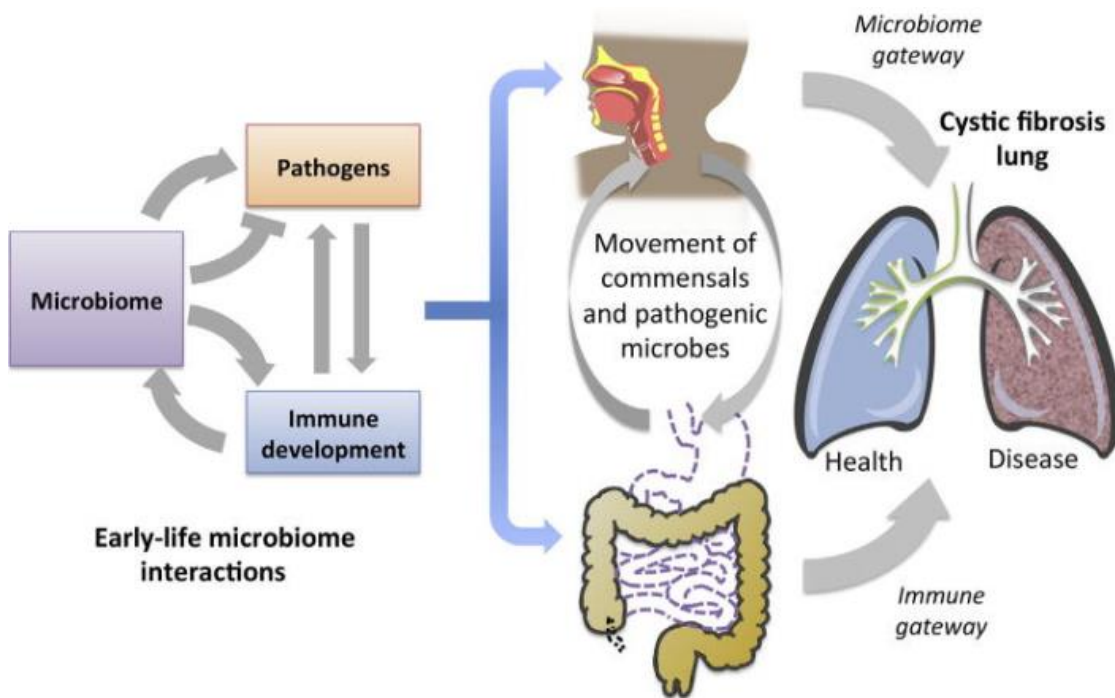
6. Aliberti S, Cook GS, Babu BL, Reyes LF, H. Rodriguez A, Sanz F, et al. International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *J Infect* [Internet]. 2019 Oct;79(4):300–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445319301999>
7. Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, Nadrah K, Rubulotta F, Belliato M, et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a ‘snapshot’ Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020 Nov 1;75(11):3386–90. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/75/11/3386/5882116>

2-The lung microbiome and its effects on respiratory infections

(Akciğer mikrobiyomu ve solunum yolu enfeksiyonları üzerindeki etkileri)

Dr. Leopoldo N.Segal

Kistik fibrozlu çocuklarda mikrobiyom ve patojenlerle immün etkileşimleri incelendiğinde Ağız boşluğu ve bağırsak, mikrobiyom için önemli olduğu ve mikrobiyal popülasyonlar yaşamın erken dönemlerinde art arda geliştiği gösterilmiş. Mikrobiyom özellikleri, patojenlere karşı koruyucu veya geçişlerine izin verici olabilir. Mikrobiyom ayrıca, kistik fibroz hastalarında hem patojen kontrolü hem de doku hasarı ile ilgili olan bağışıklık gelişimini etkiler (Şekil 1) (1).



Şekil 1. Kistik fibrozlu çocuklarda mikrobiyom ve patojenlerle immün etkileşimlerin şeması.

Peki solunum yolu enfeksiyonlarına nasıl tanı koyuyoruz?

- Klinik izlem
- Görüntülemeler

- Kültür; Kültür le %40 dan daha az oranda tanı konulduğu gösterilmiş.

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) her yıl diğer bulaşıcı hastalık kategorilerinden daha fazla ölüme neden olur. Buna rağmen, etiyolojik ASYE patojenleri, mevcut mikrobiyolojik testlerin sınırlamaları nedeniyle nadiren tanımlanmaktadır. Kritik hastalarda, ASYE'lere benzeyen enfeksiyöz olmayan enflamatuvar sendromlar teşhisi daha da karmaşık hale getirir.

ASYE teşhisi ihtiyacını karşılamak için, akut solunum yetmezliği olan 92 yetişkinden alınan trakeal aspiratlar üzerinde metagenomik yeni nesil sekanslama (mNGS) gerçekleştirilmiş ve aynı anda patojenleri, hava yolu mikrobiyomunu ve konak transkriptomunu değerlendirilmiş. Patojenleri solunum komensallerinden ayırmak için, LRTI'leri veya enfeksiyöz olmayan akut solunum hastalıkları olan 20 hastadan oluşan bir türev kohortunda kurallara dayalı bir model ve lojistik regresyon modeli geliştirilmiş. 24 hastadan oluşan bağımsız bir doğrulama kohortunda test edildiğinde, her iki model de %95,5 doğruluk elde etti. Daha sonra, ASYE pozitif hastaları tanımlamak ve onları enfeksiyöz olmayan akut solunum yolu hastalıkları olan kritik derecede hasta kontrollerden ayırmak için patojen, mikrobiyom çeşitliliği ve konak gen ekspresyon ölçümleri geliştirilmiş (2).

HIV ve Pnömonili hastalarda farklı akciğer mikrobiyomlarına ilişkin bağışıklık tepkisi ve ölüm riskinin araştırıldığı bir çalışmada HIV ve pnömonili hastalar farklı alt hava yolu mikrobiyal durumlarına sahip olduğu bulunmuş (3). Mikrobiyal topluluk durumları mortalite ile de ilişkili bulunmuştur (3).

Çıkarımlar:

- Alt solunum yolu enfeksiyonu patogenezinde akciğer mikrobiyomunun rolü önemlidir

Referanslar

1. Segal LN, Blaser MJ. Harnessing the Early-Life Microbiota to Protect Children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* [Internet]. 2015 Jul;167(1):16-18.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002234761500356X>
2. Langelier C, Kalantar KL, Moazed F, Wilson MR, Crawford ED, Deiss T, et al. Integrating host response and unbiased microbe detection for lower respiratory tract infection diagnosis in critically ill adults. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2018 Dec 26;115(52):E12353–62. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1809700115>
3. Shenoy MK, Iwai S, Lin DL, Worodria W, Ayakaka I, Byanyima P, et al. Immune Response and Mortality Risk Relate to Distinct Lung Microbiomes in Patients with HIV and Pneumonia. *Am J Respir Crit Care*

3-Individualising treatment for tuberculosis: what has whole genome sequencing taught us so far?

(Tüberküloz için bireyselleştirme tedavisi: tüm genom dizilimi şimdiye kadar bize ne öğretti?)

Dr. Daniela Maria Cirillo

Tanım: ‘NGS’; kısa sürede ve nispeten düşük maliyetle (klasik dizileme ile karşılaştırıldığında) DNA ve RNA montajına izin veren, yüksek verim sağlayan, büyük ölçüde paralel sıralı okumaları sağlayan tüm teknolojileri içerir.

Tüm genom dizileme (WGS): tüm genomun NGS teknolojileri kullanılarak dizilenmesi

Kullanıldığı yerler;

- Referans teşhisi, salgınları izleme, gözetim
- *M.tüberküloz* genomunun >%95'ini sorgulama
- Benzeri görülmemiş ölçekte muazzam miktarda bilgi üretir
- Kültürleme gerektiriyor- bugün itibariyle tüm genom dizilimi birincil örnekler üzerinde çalışmıyor

Hedeflenen NGS;

- Birincil teşhis / TB'nin hızlı tespiti ve temel dirençler
- Birincil numunelerde gerçekleştirildi
- Genomun sadece bir kısmını kapsar
- Gözetim için yalnızca ön bilgiler sağlar

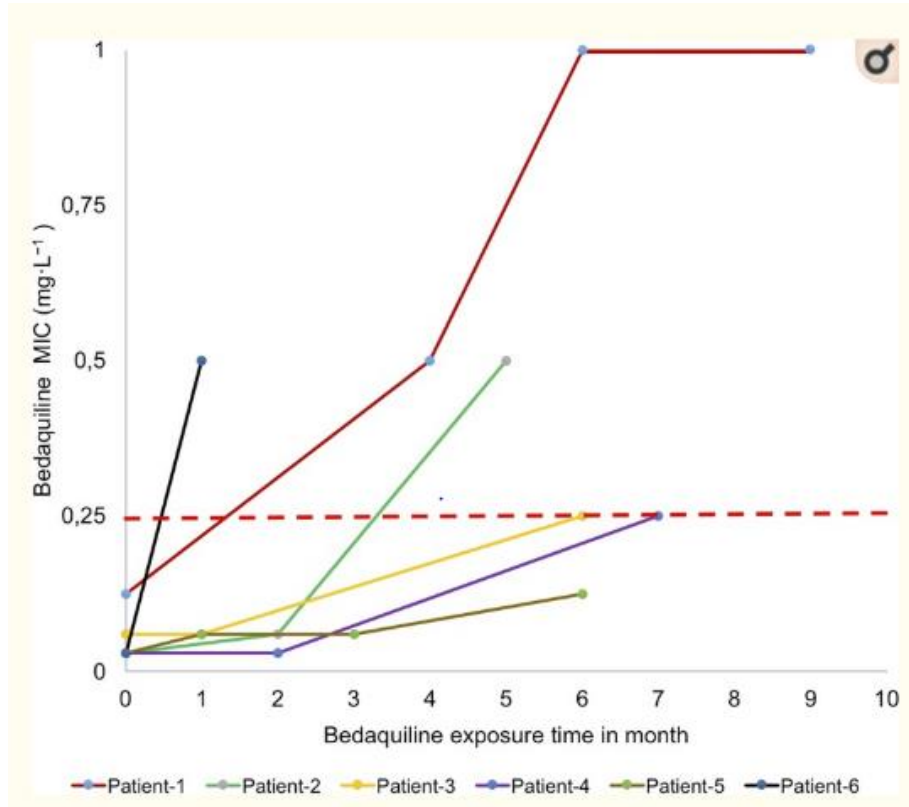
Birinci vaka Kuzey Afrika'dan ADA SCID'li 2 yaşında bir kız çocuğu birden fazla nakil için bekliyor. Biyopsi de NGS hedefli sekanslama yapılmış.

İkinci vaka 37 yaşında EE, HIV+, HCV+ farklı tedavi hikayesi mevcut. Bedaquilin amikasin klofazimin TZD ve meropenemle tedaviye başlanmış 10. Günde MGIT pozitif gelmiş. Tüm genom dizileme yöntemi farklı mutasyon modellerine sahip 2 farklı suşu doğruladı.

Üçüncü vaka İtalya'da 13 yaşındaki erkek bir çocuktü. Öksürük ateş semptomlarıyla çıkmıştı. Rifampisin dirençliydi. Tüm genom dizileme yöntemine göre MGIT pozitif Tedavisi ona göre düzenlendi (1).

Bazı rpoB mutasyonları, yanlış duyarlı rifampisin ile ilişkilidir (2).

Arash ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Bedaquilin içeren rejimlere kayıtlı hastalardan alınan 70 izolatı incelemişler. Test edilen sıralı izolatlar, 22 hastadan iki, 6 hastadan üç ve 2 hastadan dördü içermiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm başlangıç suşları, bedaquilin'e duyarlı bulunmuş. Altı hasta tedavi sırasında 7H11 ortamında bedaquilin MİK'lerinde bir artış geliştirdi ve altı hastadan beşi, ilaç için önerilen mevcut kritik konsantrasyona göre bedaquiline dirençli hale gelmiş (Şekil 1) (3).



Şekil 1. Bedaquilin içeren rejimlerle farklı zaman noktalarında tedavi gören hastalarda 7H11 besiyerinde uygulanan bedaquiline MİK'leri. Kırmızı renkli kesikli çizgi, WHO tarafından 7H11 ortamında bedaquilin için şu anda tanımlanan kritik konsantrasyonu göstermektedir.

Klinik örneklerden ilaca dirençli tüberkülozun kültüresüz tespiti için taşınabilir bir dizileme platformunda hedeflenen yeni nesil dizileme tahlilinin uygulanması;

- Deeplex-MycTB (Genoscreen): Ana TB ilaç direnci hedeflerinin hi-pleks amplifikasyonu (birinci ve ikinci hat artı LZD ve BDQ / CFZ artı mikobakteriyel tür tanımlama (hsp65) ve MTBC genotipleme hedefleri (spoligotipleme + filo SNP'leri)

- MiniON (Oxford Nanopore Technologies): DNA ve RNA dizileme için taşınabilir ve gerçek zamanlı bir cihazdır (4).

Sıralı tedaviye bakacak olursak; tüberküloz ilaç duyarlılığına yönelik hedeflenen yeni nesil dizileme için uçtan uca çözümün küresel olarak benimsenmesini desteklemek için ülke kapasitesini artırmak ve kanıt oluşturmak için tasarlanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Tüberküloz ilaç duyarlılığına yönelik hedeflenen yeni nesil dizileme

Çıkarımlar:

NGS teknolojisinin rutin uygulaması, mümkün olduğunca erken NGS (veya benzeri) kişiselleştirilmiş bir tedaviye doğru ilk adımdır ve aşağıdakileri sağlamak için WGS yapılmalıdır:

- Acil durum yönetimi için erken bilgi
- Kümeleme ve gözetim verileri

Bekleyen sorunlar:

- Tutarsızlıkların yönetimi (fenotip / genotip) ve mikrofön kullanımını konusunda netlik
- Gen target tanımı
- Heterorezistans: rol ve algılama araçları
- Kapasiteyi artırın ve standartları belirleyin

Referanslar

1. Tucci F, Gallo V, Barzagli F, Ferrua F, Migliavacca M, Calbi V, et al. Treatment with emapalumab in an ADA-SCID patient with refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis-related graft failure and disseminated BCGitis. Haematologica [Internet]. 2020 Aug 13;haematol.2020.255620. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2020.255620>
2. Miotto P, Cabibbe AM, Borroni E, Degano M, Cirillo DM. Role of Disputed Mutations in the rpoB Gene in Interpretation of Automated Liquid MGIT Culture Results for Rifampin Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis. Land GA, editor. J Clin Microbiol [Internet]. 2018 Mar 14;56(5). Available from: <https://jcm.asm.org/content/56/5/e01599-17>

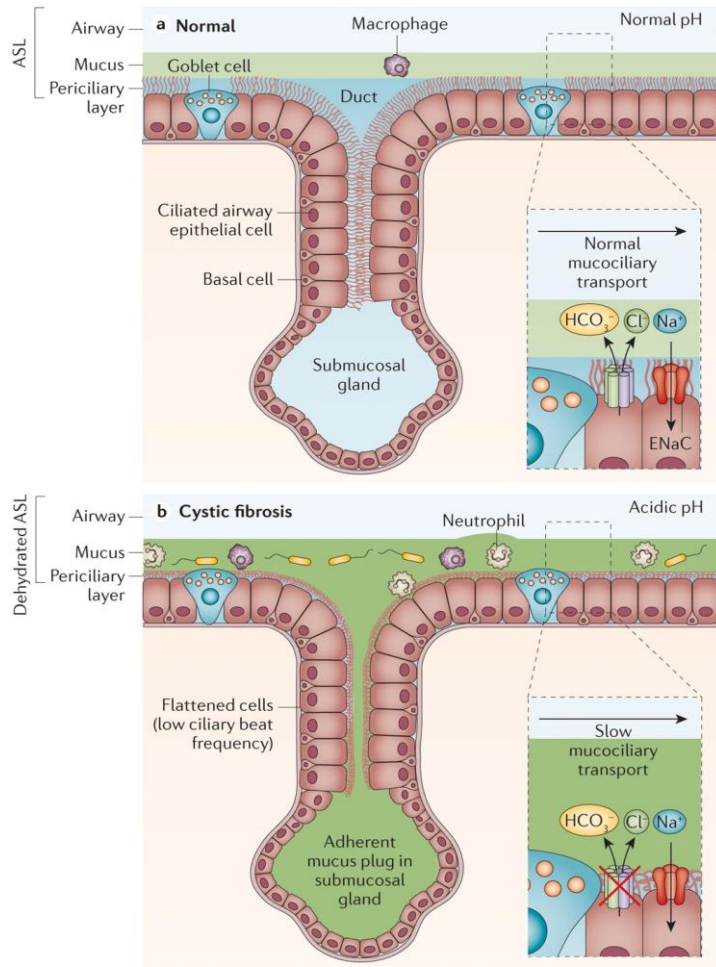
3. Ghodousi A, Rizvi AH, Baloch AQ, Ghafoor A, Khanzada FM, Qadir M, et al. Acquisition of Cross-Resistance to Bedaquiline and Clofazimine following Treatment for Tuberculosis in Pakistan. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 Jul 1;63(9). Available from: <https://aac.asm.org/content/63/9/e00915-19>
4. Costain G, Cordeiro D, Matviychuk D, Mercimek-Andrews S. Clinical Application of Targeted Next-Generation Sequencing Panels and Whole Exome Sequencing in Childhood Epilepsy. *Neuroscience* [Internet]. 2019 Oct;418:291–310. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030645221930572X>

4-The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its modulators: clinical implications

(Kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici ve modülatörleri: klinik çıkarımlar)

Dr.Felix Ratjen

CFTR disfonksiyonu nasıl hava yolu enfeksiyonuna neden olur?



Nature Reviews | Disease Primers

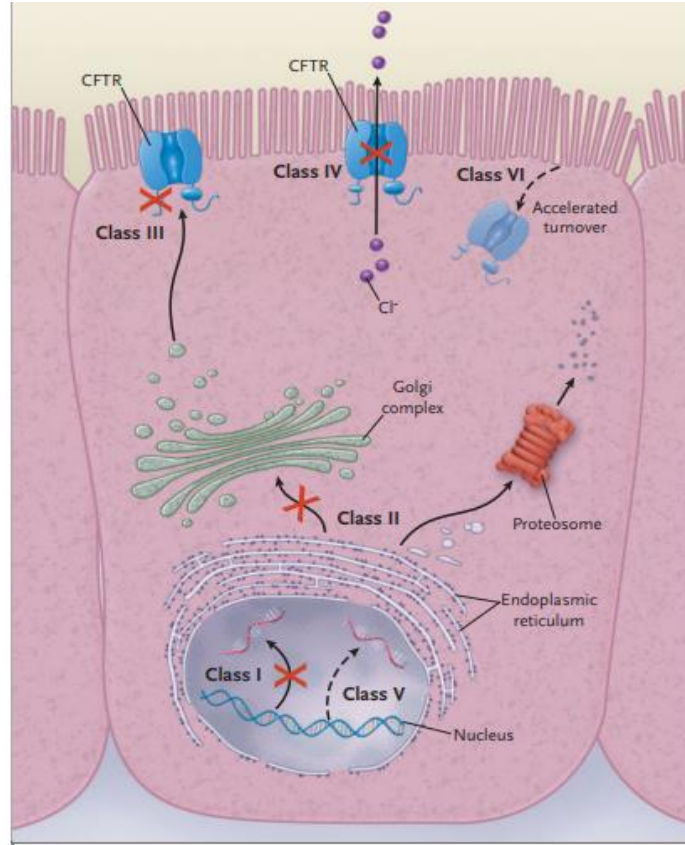
Şekil 1. Kistik fibrozis'te mukosiliyer transport defekti

Kistik fibroz (CF) veya primer siliyer diskinezi (PSD) olan kişilerde akciğer hastalığı, bozulmuş mukosiliyer klirens ve buna katkıda bulunan tekrarlayan, kalıcı bakteriyel enfeksiyonlar ile karakterizedir (Şekil 1) (1).

CFTR'ye yönelik tedaviler;

CFTR geni, 7. kromozomun uzun kolu üzerinde yaklaşık 180.000 baz çiftini kapsar. Kodlama dizisinde, haberci RNA ekleme sinyallerinde ve diğer bölgelerde 1000'den fazla hastalıkla ilişkili mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar, hastalığa neden olduklarına inanılan mekanizma temelinde sınıflandırılabilir.

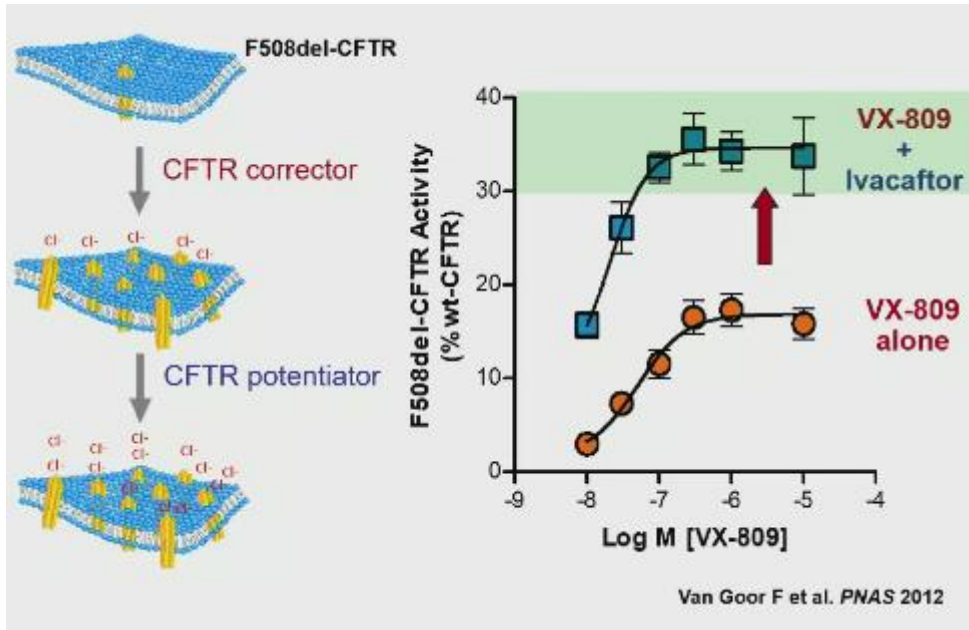
CFTR genindeki hastalığa neden olan mekanizmalar arasında; CFTR geni sentezinin olmaması (sınıf I) (G542X, W1282X, R1162X...); kusurlu protein olgunlaşması ve erken bozulma (sınıf II) (F508del); azalmış ATP bağlanması ve hidroliz (sınıf III) (G551D, R117H, R1070W...) gibi düzensiz düzenleme; kusurlu klorür iletkenliği veya kanal geçişi (sınıf IV) (G551D, R117H, R1070W...); bir düzenleme veya ekleme anormalliği (sınıf V) (G551D, R117H, R1070W...) nedeniyle azaltılmış sayıda CFTR transkripti; ve hücre yüzeyinden hızlandırılmış dönüş (sınıf VI) (G551D, R117H, R1070W...) (Şekil 2) (1).



Şekil 2. CFTR genindeki hastalığa neden olan mekanizmalar

CFTR güçlendirici ivakaftor; Ramsey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 hafta boyunca, plasebo grubunda 0,2 yüzde puanlık bir düşüğe kıyasla ivakaftor grubunda tahmin edilen FEV₁ yüzdesinde başlangıca göre yüzde 10,4 puanlık bir artış oldu – 10,6 yüzde puanlık bir tedavi etkisi (P <0.001) (2).

CFTR doğrulayıcı ve üçlendirici kombinasyon yaklaşımına bakılan bir çalışmada; KF'li hastaların çoğu F508del-CFTR mutasyonunu taşıdığından bu mutasyona yönelik yapılan kombinasyon tedavisinde VX-809' un tek başına kullanımına göre Ivacaftor'la kombine kullanılması F508del-CFTR üzerinde daha iyi düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (Şekil 3) (3).



Şekil 3. F508del-CFTR mutasyonu taşıyan KF'li hastalarda kombinasyon tedavisinde VX-809' un tek başına kullanımına göre Ivacaftor'la kombine kullanılması

Yine başka kombinasyon tedavilerinde de plaseboya göre FEV₁ de belirgin artış izlenmiştir (4,5).

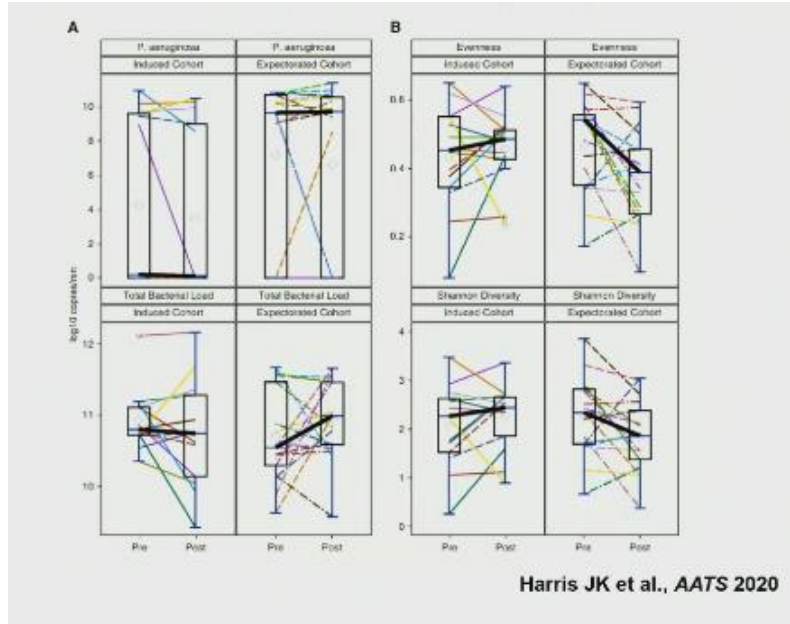
Kronik hava yolu enfeksiyonuna bakıldığında *P. aeruginosa* CFUs / ml artışı için 210 günlük ivakaftor tedavisinden sonra azaldığı görülmüştür. Ancak *P. aeruginosa* azalmalara, mikrobiyal çeşitlilikteki artışlar eşlik ettiği görülmüştür (6).

Ivakaftor ve bakteriyel enfeksiyonlara bakılan çalışmada mevcut kültür sonuçlarına sahip hastalar arasında pulmoner mikroorganizma prevalansının değerlendirilmesi, her iki kayıttan da çoğu patojenin ivakaftor kohortlarında daha az yaygın olarak rapor edildiğini göstermiştir.

Pseudomonas aeruginosa hem ABD hem de Birleşik Krallık'ta, ivakaftor ile tedavi edilen hastalar arasında tutarlı bir şekilde daha az yaygın bulunmuş. *Aspergillus spp.* prevalansı, ivakaftor ile tedavi edilenler arasında ABD ve Birleşik Krallık'taki karşılaştırmalı hastalara göre belirgin şekilde daha düşüktü. *Staphylococcus aureus* da dahil olmak üzere diğer bazı mikroorganizmalar, her iki kayıttaki karşılaştırmalı hastalara göre ivakaftor ile tedavi edilenler arasında daha düşük prevalansa doğru bir eğilim göstermiştir (7).

Harris ve arkadaşlarının yaptığı yine Ivakaftor la ilgili bir çalışmada spontan olarak balgam çıkaran kohort, indüksiyon yoluyla balgam sağlayan kohorta göre daha düşük FEV₁, daha yüksek *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu oranı ve daha yüksek balgam inflamatuvar belirteç konsantrasyonlarına sahip bulunmuş. Genel kohort FEV₁'de önemli gelişmeler yaşamamasına rağmen ve ter kloridinde azalma, bakteri çeşitliliğinde önemli bir değişiklik, spesifik bakteriyel patojenler veya bu deneklerde iltihap belirteçleri gözlenmedi. Ne toplam bakteri yükü ne de *Pseudomonas* varlığı, ivakaftor tedavisi ile eşleştirilmiş örnekler arasında önemli ölçüde değişmedi. Daha genç hastalar, mikrobiyal topluluklarında yaşlı hastalara göre daha fazla değişim yaşadı.

Bu çok merkezli kohortta, 6 aylık ivakaftor tedavisi, hava yolu mikrobiyal topluluklarında veya enflamasyon ölçümlerinde önemli değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir. Bu veriler, özellikle daha ilerlemiş hastalığı olan yaşlı hastalarda, oldukça etkili CFTR modülatör tedavisi ile tedavi edilen KF'li hastalarda hava yolu hastalığını yönetmek için eş zamanlı antimikrobiyal ve antiinflamatuvar tedavilere ihtiyaç duyulacağını göstermektedir (Şekil 4) (8).



Şekil 4. Ivakaftor ve mikrobiyom

İvakaftor veya lumakaftor / ivakaftor alan kistik fibrozlu hastalarda patojen edinimini inceleyen çalışma da yeni bakteri edinme zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme saptanmış. CFTR modülatörleri almayan hastalar için, yeni bakteriyel enfeksiyonların daha yavaş edinilmesine yönelik bir eğilim vardı, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0.10$). Sonuç olarak KF için ivakaftor veya lumakaftor / ivakaftor alan hastalar, bu ilaçlar piyasaya sürüldükten sonra *P. aeruginosa* ve *S. aureus* edinimini önemli ölçüde geciktirdiği görülmüş (9).

Çıkarımlar:

- CFTR modülatörlerinin, KF'li insanlar için tedavi ortamını değiştirdiği görülmüştür.
- Hastalar da tedavi ile hastalık azalır ancak hava yolu enfeksiyonunu temizlemez.
- Erken tedavi ile enfeksiyonun önlenip önlenemeyeceği ilerideki gözlemsel çalışmalarda netleştirilecektir.

Referanslar

1. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2015 Dec 17;1(1):15010. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201510>
2. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevíněk P, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. N Engl J Med [Internet]. 2011 Nov 3;365(18):1663–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1105185>

3. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Stack JH, Straley KS, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2011 Nov 15;108(46):18843–8. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1105787108>
4. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 16;373(3):220–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409547>
5. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Nov 7;381(19):1809–19. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908639>
6. Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People with Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Jun 15;195(12):1617–28. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201609-1954OC>
7. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax* [Internet]. 2018 Aug;73(8):731–40. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2017-210394>
8. Harris JK, Wagner BD, Zemanick ET, Robertson CE, Stevens MJ, Heltshe SL, et al. Changes in Airway Microbiome and Inflammation with Ivacaftor Treatment in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2020 Feb;17(2):212–20. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201907-493OC>
9. Singh SB, McLearn-Montz AJ, Milavetz F, Gates LK, Fox C, Murry LT, et al. Pathogen acquisition in patients with cystic fibrosis receiving ivacaftor or lumacaftor/ivacaftor. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2019 Apr 22;ppul.24341. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24341>

Oturum Adı: Hot Topics: Hot topics in intensive care: COVID-19: Lessons learned

Oturum Numarası: 476

Özetleyen: Uzm. Dr. Hüseyin ARIKAN

Kurum: YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi

E-mail: arikanhuseyin@gmail.com

Özet:

Thierry Troosters ve Anita Simonds başkanlığında 4 başlıkta oturum gerçekleştirilmiştir.

COVID 19: Clinical Characteristics and Outcome

Sorbonne Üniversitesi La Pitie-Salpêtrière Hastanesi Dahili Yoğun Bakım Ünitesinden (Paris, Fransa) Alexandre Demoule COVID-19 hastalarının klinik özelliklerini ve sonuçlarını sunmuştur. Öncelikle demografik özelliklerden bahsedilmiştir. Eldeki en büyük seri olan İtalya çalışmasına göre ortalama yaş 63 (56 – 70) olarak bildirilmiştir (1). Amerika'dan yapılan çalışmalarda da ortalama yaş 61 ± 15 olarak saptanmıştır (2). Genelle bakıldığında yaş ortalamasının daha genç olduğu vurgulanmıştır ve bu durum olası iki nedene bağlanmıştır: öncelikle COVID-19 çok ağır bir hastalık olarak kabul edilip daha yaşlı hastalar yoğun bakıma alınmamış olabileceği veya yoğun bakım doluluğu nedeniyle yatırılmamış olabileceği vurgulanmıştır. Çalışmalarda büyük oranda erkek cinsiyet ağırlığı saptanmıştır (%65- %85). Etnik kökenle ilgili çokça şey söylenmiş olsa da artık bunun biyolojiyle ilgili olmadığı ve sosyoekonomik faktörler ve meslek ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (2). Komorbiditelerle ilgili olarak çokça sürprizle karşılaşılmıştır. Öncelikle hastaların büyük çoğunluğu kilolu veya obez olarak saptanmıştır. Hastaların yarısından fazlasında hipertansiyon ve %25'inde tip 2 diyabet gözlenmiştir. Solunumsal bir enfeksiyon olmasına rağmen KOAH gibi solunumsal hastalıklar çok daha az oranda saptanmıştır. Radyolojik ve klinik fenotipler hakkında çokça şey konuşulmuştur. Hastalarda difüz alveolar opasiteler çokça görülmüştür. Sürücü basınç (driving pressure: ΔP) yüksek saptanmamıştır bu da kompliyansın çok da düşük olmadığını düşündürmüştür. Ancak hipoksemi son derece ağır olarak gözlenmiştir. Son derece ağır hipoksemi eşlik ettiği difüz akciğer hasarı varlığında çok da kötü olmayan kompliyans ile yeni bir durum karşımıza çıkmıştır (3). Bildirilen ilk fenotip bu olmuştur. Diğerleri ise genel olarak klasik ARDS'ye daha çok benzeyen, yüksek sürücü basıncın eşlik ettiği kompliyansın düşük olduğu fenotip olmuştur. Sonuç olarak

elastansın, ventilasyon perfüzyon oranının, akciğer ağırlığının ve rekrutabilitenin düşük olduğu L-fenotipi ve elastansın, ventilasyon perfüzyon oranının, akciğer ağırlığının ve rekrutabilitenin yüksek olduğu H-fenotipi tanımlanmıştır (4). Prognoza bakıldığında mortalitenin çok değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (5). Bu duruma merkezler arasındaki yoğun bakım tanımı, mekanik ventilasyon uygulama stratejileri, mekanik ventiasyon alan hasta sıklığı ve hastaların ağırlığındaki farklılıklarının neden olabileceği düşünülmüştür (2). En önemli prognostik faktörlerden birisi yaş olarak saptanmıştır. Erkek cinsiyet, organ yetmezliği varlığı, hipoksemi ağırlığı ve yoğun bakım yatak sayısı diğer önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Etnik köken, hipertansiyon ve ACE inhibitörleri, ARB, diüretikler, statinlerin prognoz üzerine etkisi gözlenmemiştir (6).

Respiratory support and viral transmission

Bologna Üniversitesinden (İtalya) Stefano Nava solunum desteği ve viral bulaş konusunu sunmuştur. Avrupa’da ve Kuzey Amerika’da hastaların büyük çoğunluğunun invaziv mekanik ventilasyon desteğinde takip edilmiştir. Uzak doğuda ise bu oran çok daha düşük bulunmuştur (7). Bir meta analize göre entübe edilen hastaların %50’den fazlası ölmüştür (5). Ancak hastaların büyük çoğunluğu yoğun bakıma değil servislere yatırılmıştır (8). Konuşmacının çalıştığı bölgede 21 Şubat – 18 Mart 2020 arasında servise yatırılan 8756 hasta bulunurken yoğun bakıma 1591 hasta yatırılmıştır. Servise yatırılan hastaların yaklaşık 1400 kadarında akut solunum yetmezliği saptanmıştır. İşte bu hastalar non-invaziv tekniklerle yoğun bakım dışında tedavi edilmişlerdir. CPAP uygulaması ile entübasyondan kaçınılabileceği gösterilmiştir (9). Helmet CPAP uygulanan bir İtalyan kohortunda ise entübasyon oranı %22 ve mortalite oranı %23 olarak saptanmıştır (10). Kuzey İtalya’da yapılan bir başka çalışmada ise yüksek akım nazal oksijen, helmet CPAP ve yüz maskesi ile CPAP alan hastalar karşılaştırılmış ve gruplar arasında mortalite, entübasyon ve hastanede kalış süresi açısından farklılık izlenmemiştir (11). Ayrıca entübe olmayan hastalarda uygulanan pron pozisyonun oksijenasyonda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Yoğun bakım dışında non-invaziv solunum desteğinin uygulandığı bir çalışmada sağlık çalışanlarında bulaş oranı 42 kişi ile %11,4 olarak saptanmıştır. Bulaş görülen sağlık çalışanlarının büyük çoğunluğu hemşirelerden oluşmuştur. Ancak sadece 9 sağlık çalışanında hafif semptom izlenmiş ve sadece 3 sağlık çalışanının hastaneye yatırılması gerekmiştir (11). Bu çalışmada saptanan bulaş oranı göze yüksek gelmiş olabilir ancak tüm sağlık çalışanları riskli alanlarda çalışanlardan oluşmuştur. Ayrıca New York şehrinde yapılan yakın zamanlı bir çalışmada riskli bölgede çalışsın çalışmasın tüm sağlık çalışanlarında antikor pozitifliği %14 olarak

saptanmıştır (12). İtalya’da özellikle başlangıçta sağlık çalışanları büyük fedakârlık göstermiştir. İtalya’da 169 doktor pandemi savaşında hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybedenlerin büyük çoğunluğunu pratisyen hekimler oluştururken ilginç bir şekilde göğüs hastalıkları uzmanları, yoğun bakımcılar ve acil servis uzmanları çok daha az bir kısmını oluşturmuştur. Buna sebep olarak söz konusu hekimlerin riskli alanlarda çalışmaya alışkın olmaları gösterilmiştir.

Management of severe COVID-19 in resource-poor settings

Mahidol Üniversitesinden (Bangkok, Tayland) Arjen Dondrop yetersiz kaynak varlığında ağır COVID-19 yönetimini sunmuştur. Dünya nüfusunun %84’ü düşük veya orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Bu ülkelerden elde edilmiş epidemiyolojik veriler son derece sınırlıdır. Bu nedenle 9 Asya ülkesi ve birkaç Afrika ülkesinden oluşan bir yoğun bakım ağı kurulmuştur. Epidemiyolojik verilerin ve mortalite durumunun elde edilmesi amaçlanmıştır. Ağır COVID-19 yönetimi temelde destekleyici tedavilere dayanmaktadır. Sadece deksametazon mortalitede azalma göstermiştir (13). Ancak remdesivir gibi umut vaat eden yeni antiviraller maliyeti nedeniyle söz konusu ülkelerde kullanılamayacaktır. Yoğun bakım yatak sayısı özellikle orta gelirli ülkelerde artmaya başlamıştır. Ancak düşük gelirli ülkelerde yoğun bakım yatak sayısı hala düşük kalmaktadır. Yoğun bakım yatağı varlığında bile maliyetler ciddi sorun olmaktadır. Hindistan gibi bir ülkede oksijen desteği, non-invaziv monitorizasyon ve daha iyi hemşirelik hizmetinin sağlandığı birinci basamak bir yoğun bakım ünitesinin günlük maliyeti 60 Amerikan Dolarını bulabilmektedir. Bu maliyet bile ülkedeki ortalama hane gelirinin aylık 70 Amerikan Doları olduğu düşünüldüğünde ulaşılmazdır. Daha geniş imkanlı tesislerde ise maliyet günlük 2000 Amerikan Dolarını aşabilmektedir. Yani yatak sayısı gibi ulaşılabilirlik de önemli bir faktördür (14). Mekanik ventilatör gibi temel destek sistemlerinde uygulama standardının sağlanması da zor olmaktadır. Tek bir merkezde bile bağışlarla sağlanmış farklı mekanik ventilatörlerin bulunması her birinin kullanım şeklinin farklı olması hem hasta hem de çalışanlar için tehlike oluşturmaktadır. Bu nedenle non-invaziv yöntemlerle tedavi imkanlarının önemi daha artmaktadır (15). Ancak düşük gelirli ülkelerdeki hastanelerin %25’inde yeterli oksijen desteği bulunmamaktadır. Bu ortamlarda %60 ile %85 konsantrasyonda oksijen sağlayabilen “non-rebreather” maskeler önem kazanmaktadır (16). Mekanik ventilasyon uygulamaları temelde farklılık göstermemelidir. Akciğer ultrasonografisi cihazların çok pahalı olmaması, eğitimin kolay olması ve taşınabilir olması nedeniyle önem kazanmaktadır (17). Enfeksiyon

kontrolü ve kişisel koruyucu ekipmanların temini oldukça sıkıntılı bir konudur. Basit hijyen ve atık bertarafı halihazırda bir problemdir. Akan su her zaman bulunamamaktadır.

How to organize research during a pandemic

Montefiore Tıp Merkezi, Albert Einstein Tıp Fakültesinden (New York, ABD) Michelle Gong Pandemi sırasında araştırma nasıl organize edilir konusunu sunmuştur. Montefiore aslında sepsis ve ARDS araştırmalarını gerçekleştirdiği NIH Clinical Trials Network'e bağlı bir merkezdir. Pandemi başladığında 4 araştırma koordinatörü, veri analizcisi, araştırma yöneticisi ve klinik araştırmalarla hizmet vermekteydi. Montefiore Tıp Merkezi New York'un Bronx bölümünde bulunur ve Bronx da COVID-19'dan en yoğun etkilenen bölgelerden birisidir. Bu süreçte yürütülen 5 klinik araştırmaya 3 kıdemli klinik araştırmacı atanmıştır. Ancak tüm klinik araştırmacılar kliniklerde çalışmak üzere görevlendirildiğinden bir yoğun bakım araştırma görevlisi tüm çalışmalarını koordine etmek üzere görevlendirilmiştir. Bu sürede deneyimli yoğun bakım araştırma koordinatörleri işlerine devam etmişlerdir. Ancak sonuçta hasta sayısı baş edilmez olmuştur. Bu noktada çeşitli sebeplerle (yaş, komorbidite vs) hastaneye gelemeyen gönüllü araştırma koordinatörleri görev almıştır. Gönüllü tıp öğrencileri ile hastane dışından yapılabilecek her türlü işi yapmışlardır. Pandemi araştırmaya, pandemi klinik bakım kadar acil bir duruma haline gelmiştir. Bu dönemde geleneksel araştırma tasarımları yerine "adaptive platform trial" tercih edilir olmuştur. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT), Solidarity clinical trial for COVID-19 treatment, RECOVERY bunların en önemlileri olmuştur. Sonuç olarak pandemi esnasında araştırma yapabilmek mümkündür ancak zorlayıcıdır.

Sorular

Soru 1: Erkekler neden daha çok etkileniyor? ACE-2 reseptörleri ya da immünite ile alakası var mı?

Cevap: (Alexandre Demoule) Erkeklerin neden daha çok etkilendiğini esasında bilmiyoruz. Ancak bu sadece biyoloji ile açıklanamaz. Yaşam şekli, meslek, toplumla etkileşim etkili olabilir.

Soru 2: (Alexandre Demoule) Beklenenin aksine astım ve KOAH hastaları neden daha az etkileniyor? Diğerlerine nazaran kendilerini daha çok korudukları için olabilir mi?

Cevap: Kendilerini koruyor olmaları bir faktör olabilir ama tek başına bu durumu açıklayamaz. KOAH hastaları hastalığın ağır formunda yakalanma konusunda daha dirençli

görünmekle birlikte eğer hastalanırlarsa hastalığı çok daha ağır geçirmektedirler. Sigara ile ilgili çeşitli spekülasyonlar mevcut. Araştırılmakta ama sigara koruyucudur demek istemiyorum.

Soru 3: Entübasyondan kaçınmak ve daha iyi hasta sonuçları elde edebilmek için non-invazif solunum desteğini her hastada tercih ediyor musunuz?

Cevap: (Stefano Nava) Pandeminin başlangıcında, birinci dalgada, belki de çok agresif davranıyorduk. Şimdi düşünüyoruz ki bu bir ARDS değil. Fenotip tanımını pek sevmiyorum. Bence bazı COVID-19 pnömonileri ARDS'ye benziyor. Ama diğerleri derin hipoksemiyle birlikte daha az akciğer hasarı ile karakterize. Ağır hipoksemiye rağmen kompliyansı normal. Bunu şunun için söylüyorum. Her hasta için geçerli bir tarif veremem. Şunu bilmek önemli. COVID-19 pnömonisi hastalarının hepsi dispneik değil. Bu hastaların bazıları çok çabuk kötüleşebiliyor. Demek istediğim hasta yönetiminde bireysel karar verilmeli. Mesela pron pozisyon klinik pratiğimizi çok değiştirdi. İlk başlarda spontan soluyan hastalarda pron pozisyon hiç düşünmüyorduk. Entübe ediyorduk. Ama şimdi pron pozisyon, steroid uygulamaları pratiğimizi değiştirdi.

Soru 4: Yetersiz kaynak varlığında non-invazif mekanik ventilasyon önemli bir alternatif haline geliyor. CPAP mı yoksa daha sofistike modları olan non-invaziv ventilatörler mi tercih edersiniz?

Cevap: (Arjen Dondrop) Bununla ilgili yapılmış çalışma bildiğim kadarıyla yok. Ama oksijen tüplerine takılan basit maskeleri kullanmak bile olasıdır ve bence en iyisi olabilir.

Soru 5: Amerika'da aşının hızlıca kullanılabilmesi için çok ciddi bir baskı mevcut. Ancak bu noktada insan hakları ihlalleri de gündeme gelmekte. Bu konunun nasıl üstesinden gelinebilir?

Cevap: (Michelle Gong) Bir doktor ve bilim insanı olarak herkesin güvenli aşılardan temini konusunda hemfikir olacağına eminim. Çünkü geçmişte aşı kaynaklı artmış Guillain-Barre deneyimlerimiz oldu. Politikacılar bizden farklı bir şekilde çalışırlar. Bir yanda onların konuşmaları vardır bir yanda da yürüyen aşı çalışmaları. Bir aşının onaylanma çalışması uzun bir süreçtir.

Çıkarımlar:

- COVID-19 hastalığını gün geçtikçe daha iyi anlıyoruz. Öncelikle risk faktörlerini kavramaya başladık. Solunumsal hastalığı olanlardan çok metabolik sendromu olanlar,

yaşlı popülasyon ve erkek cinsiyet risk altındadır. Hastalığın farklı fenotipleri mevcuttur. Mortalite hastalık ciddiyeti ile artmaktadır. Mortalitede diğer bir belirleyici mevcut yoğun bakım yataklarının sayısıdır.

- Solunum desteğinde non-invaziv yöntemler bulaş riskinde ciddi artışa neden olmadan tercih edilebilir. Non-invaziv yöntemlerin birbirine üstünlükleri belirgin değildir.
- Yetersiz kaynak varlığında kaliteli non-invaziv solunum desteğinin sağlanabilmesi önem kazanmaktadır. Sağlık çalışanının güvenliğini sağlayabilmek çok önemlidir. Akciğer ultrasonografisi bu ortamlarda özellikle faydalıdır.
- Pandemi esnasında araştırma yapabilmek mümkündür ancak zorlayıcıdır.

Referanslar

1. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
2. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA internal medicine*. 2020;180(11):1436-46.
3. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;201(10):1299-300.
4. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical care (London, England)*. 2020;24(1):154.
5. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2020;75(10):1340-9.
6. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA internal medicine*. 2020;180(10):1345-55.
7. Nadeem A, Hamed F, Saleh K, Abduljawad B, Mallat J. ICU outcomes of COVID-19 critically ill patients: An international comparative study. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2020;39(4):487-9.
8. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA network open*. 2020;3(6):e2012270.
9. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *The European respiratory journal*. 2020;56(2).
10. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pilocane T, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *The European respiratory journal*. 2020;56(4).

11. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *The European respiratory journal*. 2020;56(5).
12. Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, Farber B, Chang T, McGinn T, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Health Care Personnel in the New York City Area. *Jama*. 2020;324(9):893-5.
13. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*. 2020.
14. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz JV, Dorman T, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *Journal of critical care*. 2017;37:270-6.
15. Inglis R, Ayebale E, Schultz MJ. Optimizing respiratory management in resource-limited settings. *Current opinion in critical care*. 2019;25(1):45-53.
16. Dondorp AM, Hayat M, Aryal D, Beane A, Schultz MJ. Respiratory Support in COVID-19 Patients, with a Focus on Resource-Limited Settings. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2020;102(6):1191-7.
17. Schultz MJ, Sivakorn C, Dondorp AM. Challenges and Opportunities for Lung Ultrasound in Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2020;102(6):1162-3.

Oturum Adı: Symposium: Improving the delivery of tobacco-use treatment Successful stories in European and non-European countries

Oturum Numarası: 477

Özetleyen: Doç. Dr. Dilek KARADOĞAN

Kurum: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: cakmakcidilek@yahoo.com

Özet:

Tütün kullanım tedavilerinin alınmasının artırılması üzerine başarı hikayeleri başlıklı sempozyumun Oturum başkanları Jordan Vestbo ve Sofia Bela Ravara idi. Oturumu yönetmedeki ustalıklarını izlemek çok etkileyiciydi. İlk konuşmacı Sophia Papadakis; ‘Hastanede yatarak tedavi gören hastalara uygulanan bir tütün bırakma girişimi modelinin etkinliği, sağlık kazanımları ve engeller üzerine başarı hikayelerini anlattı.

Sunumuna yıllar önce çekilmiş bir fotoğraf ile başladı. Fotoğrafta Kanada’nın en büyük kalp damar cerrahisi hastanesinin 9 metre ötesinde tekerlekli sandalye üzerinde sigara içen hastanenin yatarak tedavi alan bir hastası görünüyordu. Özellikle bu hastanın yüzünde sigara içerkenki rahatlama ifadesine değindi.

Ardından kendi hastanesinde yatan hastalar üzerinde başlattığı Ottawa Model For Smoking cessation in primary setting ‘birinci basamakta sigara bırakmada Ottawa modeli (OMSC)’ başlıklı projesine değindi.

Projede şu metod kullanılmıştır: 1) Hastaneye başvuruda tüm sigara içenler tespit edilmiş ve 2) sigara içme durumları dökümanente edilmiştir, 3) Yatak başı sigara bırakma için farmakoterapi başvurudan saatler içinde başlanmıştır, idealinin hemen başlanması olduğu ifade edilmiştir. 4)Hastalar başvurudan sonra, yüz yüze, taburculuktan sonra 2-6 ay süreyle telefon ile takip edilmiştir.

Sigara bırakma ekibinde hemşirenin kilit rolde olduğu vurgulanmıştır. Bu ekipteki hemşirenin tedavi başladıktan sonra nikotin çekilme belirtileri için hasta ile yüz yüze görüşme yaptığı, 24-48 saat sonra tekrar hastanın yanına gittiği belirtilmiştir. Bu kısa dönemi başarı ile atlatan hasta ile uzun dönem sigara bırakma planlamalar için görüştüğü ve bu eğitimin görüşmesinin önemine değinilmiştir. Taburculuk sonrası için plan çizildiği ve

taburculuk sonrası takiplerin 6 ay süresince telefon ile sağlandığı: 3- 7- 14- 30- 60- 90-180. günler olmak üzere...

Bu modelin etkinliğini araştıran çalışmalara göre, OMSC alan hastaların 6 ay sonra sigara içmeme oranları normal bakım alan kontrol grubuna göre daha yüksek (35% OMSC vs. 20% kontrol grubu), hastaneye yeniden başvuru, acil servise başvuru oranları ve ölüm oranlarının da daha düşük olduğu saptanmıştır. Başlangıçta bir hastanede yürütülen model şu an ülkenin çoğu hastanesinde başarı ile uygulanmaktadır (1-3).

İkinci konuşmacı Alex Bobak, doktorlar için pragmatik tütün bırakma yaklaşımını sundu. Rutin konsültasyonda olan sigara içenler için İngiltere çok kısa tavsiye –very brief advice (VBA) ve kısa özet ve tedavi modelleri başlıklı konuşmasını yaptı.

Doktorlar için sigara bırakmada engeller, zaman ve eğitim eksikliği (lack of training) olduğunu belirtti. Bu engellerin üstesinden gelmek de çok kısa tavsiye (VBA) ve kısa destek ve tedavi (BST) ile mümkün olduğunu vurguladı.

Yoğun çalışan klinisyenler için, 30 saniyeden daha az süren, hemen hemen tüm başvurularında hastalarına nasıl sigarayı bırakacağını tarif eden ve onları uygun şekilde yönlendiren çok basit bir tavsiye şekli oluşturduklarını belirtti. Hastaların doktorların bırak demesinden çok nasıl bırakacağını söylemesinden daha çok etkilendiklerini ifade etti.

VBA'nın kasıtlı olarak bağımlılığa meydan okumayı önlediğini, dolayısıyla şunları yapmaktan kaçınmak gerektiğini anlattı: 1) Sigara içicisine bırakmasını önermeyin, 2) Onlara ne ve ne kadar içtiğini sormayın, 3) Bırakmak isteyip istemediklerini sormayın.

Çok kısa tavsiyeler (VBA) sigara içiciler için şunlardır: 1) Sigara içme durumunu oluşturun ve kaydedin; sigara içiyor musun/ hala sigara içiyor musun. 2)Nasıl bırakacağı üzerine tavsiyede bulun: bırakmak için en iyi yol destek ve medikal tedavi ile olur. 3)Destek ve tedavi öner: Eğer bırakmak istersen, ...şuradan bir randevu al. Şeklinde...

Kısa destek ve tedavi nedir (BST)?

Davranışsal destek ve sigara bırakma tedavisini rutin uygulamalarında standart 10 dakika randevu süresinde uygulamaları için yoğun çalışan doktorlar için danışma rehberidir.

Yüz yüze bireysel tedavi ile farmakoterapi kombinasyonunun iki farklı uygulayıcıdan almanın farkları şu şekilde özetlenmiştir (Tablo1):

Tablo 1. Yüz yüze bireysel tedavi ile farmakoterapi kombinasyonu

	Sigara bırakma danışmanları	Doktorlar (BST)
Randevu sıklığı	Genellikle haftalık, sonra daha seyrek olabilir	Haftada bir veya iki, sonra daha seyrek
Randevu uzunluğu	Yaklaşık 20 dakika	10 dakika
Randevu sayısı	Genellikle 6	4-6
Total konsültasyon süresi	Yaklaşık 120 dakika	40-60 dakika
Destek türü	Eğitilmiş davranış desteği	Kısa davranışsal destek
Mevcut tedaviler	Sınırlı seçim olabilir	Reçeteye göre tam seçenek mevcuttur
CO ölçümü	Her vizitte rutin	Nadiren mevcuttur, dolayısıyla dahil değildir

BST rejim planı şu şekildedir:

- BST için bırakma öncesi randevu, sonra
- Bırakma gününe randevu (eğer NRT başlanacak ise bu ikisi aynı gün olabilir),
- Takip randevuları (haftalık veya iki haftada bir, sonra aylık, total 3 randevu civarı) ve
- Son ziyaret şeklinde planlanmıştır.

Bırakma öncesi randevu:

1. Tebrik et ve kısa motivasyon kontrolü yap. Örneğin nasıl buraya gelmeye karar verdiğini sor, eşim zorladı vs. derse veya kendim ne zamandır gelmeye kararlıyım diyebilir.
2. Bağımlılık düzeyini değerlendir
3. Tüm mevcut tedavileri say ve tercihini araştır
4. Onayla ve bırakma tarihini planla ve kaydet
5. Onaylanan tedavi seçeneğini reçetele ilk 2 hafta için
6. Takip randevusunu 1 veya 2 hafta içine ayarla
7. 'Tek nefes dahi çekme' kuralını taahhüt et

Bırakma günü randevusu:

1. Tedavi üzerine kontrolleri yap
2. Yoksunluk semptomlarını görüş ve özlemeleri ve nasıl üstesinden geldiğini görüş
3. Tetikleyicileri sapta ve kaçınması üzerine tavsiyede bulun
4. Sigara temaslarını görüş ve nasıl destek alacaklarını
5. Gelecek haftalarda potansiyel yüksek riskli durumları sapta

Takip randevular:

1. Devam eden tedaviyi değerlendir ve sigara bırakmadaki ilerlemeyi
2. Başarıyı kutla ve tekrarlamamasını önlemek için tavsiyelerde bulun
3. Bir sonraki randevuya kadar tedaviyi reçetele
4. Bir sonraki randevuyu ayarla
5. Cesaretlendir
6. Takiplere 8-12 haftalar için devam et

Son ziyaret:

- Başarısı için tebrik et
- Relapsların önlenmesini değerlendir- risk faktörlerini- baş etme stratejilerini
- Kapının her zaman açık olduğunu belirt (-Ona tekrardan yardımcı olmaktan mutlu olacağını vurgula, -bir takım diğer tedavilerin ve yaklaşımların bulunduğunu belirt- Onlara bol şans dile)

Bir diğer konuşmacı bir kadın hasta idi; 40 yıl boyunca sigara içen ve sonra ciddi solunumsal rahatsızlıkları belirince doktorlarının desteği ve tavsiyeleri ile sigarayı bırakma sürecini anlattı. Tüm doktorlardan hastalarına sigara bırakma desteğinde bulunabilmeleri yönünde kendilerini geliştirmelerini rica etti ve mümkünse sigara bırakma desteğinde mesai sonraları veya hafta sonları yer vermelerinin sigara içiciler için önemine değindi. İş, çalışma koşulları nedeni ile sigara bırakma merkezlerine veya kliniklerine sigara içicilerinin ertelediğini belirtti.

Referanslar

1. Reid RD, Mullen KA, Slovinec D'Angelo ME, Aitken DA, Papadakis S, Haley PM, McLaughlin CA, Pipe AL. Smoking cessation for hospitalized smokers: an evaluation of the "Ottawa Model". *Nicotine Tob Res.* 2010 Jan;12(1):11-8. doi: 10.1093/ntr/ntp165. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19903737.
2. Mullen KA, Manuel DG, Hawken SJ, Pipe AL, Coyle D, Hobler LA, Younger J, Wells GA, Reid RD. Effectiveness of a hospital-initiated smoking cessation programme: 2-year health and healthcare outcomes. *Tob Control.* 2017 May;26(3):293-299. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2015-052728. Epub 2016 May 25. PMID: 27225016; PMCID: PMC5543264.
3. Papadakis S, Cole AG, Reid RD, Assi R, Gharib M, Tulloch HE, Mullen KA, Wells G, Pipe AL. From Good to Great: The Role of Performance Coaching in Enhancing Tobacco-Dependence Treatment Rates. *Ann Fam Med.* 2018 Nov;16(6):498-506. doi: 10.1370/afm.2312. PMID: 30420364; PMCID: PMC6231943.

Oturum Adı: Symposium: Community acquired pneumonia – new guidelines, major advances?

Oturum Numarası: 478

Özetleyen: Uzm. Dr. Ümran ÖZDEN SERTÇELİK

Kurum: T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

E-mail: umranozdensertcelik@yahoo.com

Özet:

CAP Guidelines 2019: new and better?

Stefano Aliberti 2019 ATS/IDSA Toplum kökenli pnömoni (TKP) rehberini hazırlayan yazarlar arasında yer almakta olup ilk konuşmacı olarak sunumunu gerçekleştirdi. Rehberin 3 ana başlıkta önemli noktalarını vurgulayarak konuşmasını devam ettirdi. 12 yıl aradan sonra 16 PICO sorusuna cevap veren ve yetişkinleri kapsayan rehberde, hastanede gelişen pnömoni ve immünsüpresif hastalar dahil edilmemiştir. İlk olarak toplum kökenli pnömonisi olan hastaların *Pseudomonas* ve MRSA gibi patojenlerin tedavisinin yönetiminde lokal epidemiyolojik verilerin önemli olduğu vurgulanmıştır. Standart testlerin yapılmasının zor olduğu çünkü dünyada laboratuvar testlerinin heterojen olduğu belirtilmiştir. 2. olarak TKP’de çok ilaca dirençli bakterilere (MDR) yaklaşım da ilaç direnci %3 olmasına rağmen %40 hastanın geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi aldığı belirtilmiştir. Bu durum mortaliteyi arttırmakta ve hastane maliyetlerinde artışa neden olduğu belirtilmiştir. MDR bakteriler için tek bir risk faktörüne odaklanacak olursak buradaki en önemli nokta lokal valide edilmiş risk faktörlerini bulmak olacağı belirtilmiştir. Özellikle rehberde daha önce MRSA ve/veya *Pseudomonas* geçirmiş olmak ve yakın zamanda hastanede yatarak antibiyotik tedavisi alıyor olmanın antibiyotik seçiminde önemli olduğu vurgulanmıştır. Özellikle bu hastalar için kültür sonuçları çıktıktan sonra deeskalasyon yapmanın önemli olduğu ve rehberde yer alan tedavi stratejileri algoritması gösterilmiştir. 3. olarak TKP’de steroidin yeri konusunda septik şok dışında ağır veya ağır olmayan TKP’de sınırlı veriler olduğu vurgulanmış olup steroid kullanımı için hastanın genel durumu, sağlık hizmeti sunumu ve kliniğin kötüleşmesi gözlemlenerek tedaviye steroid eklenmesinin klinisyenin kararına bırakılabileceği belirtilmiştir. Bu konuda VA çalışmasının tamamlandığı ancak daha yayınlanmadığı belirtilerek sunumu sonlandırmıştır (1).

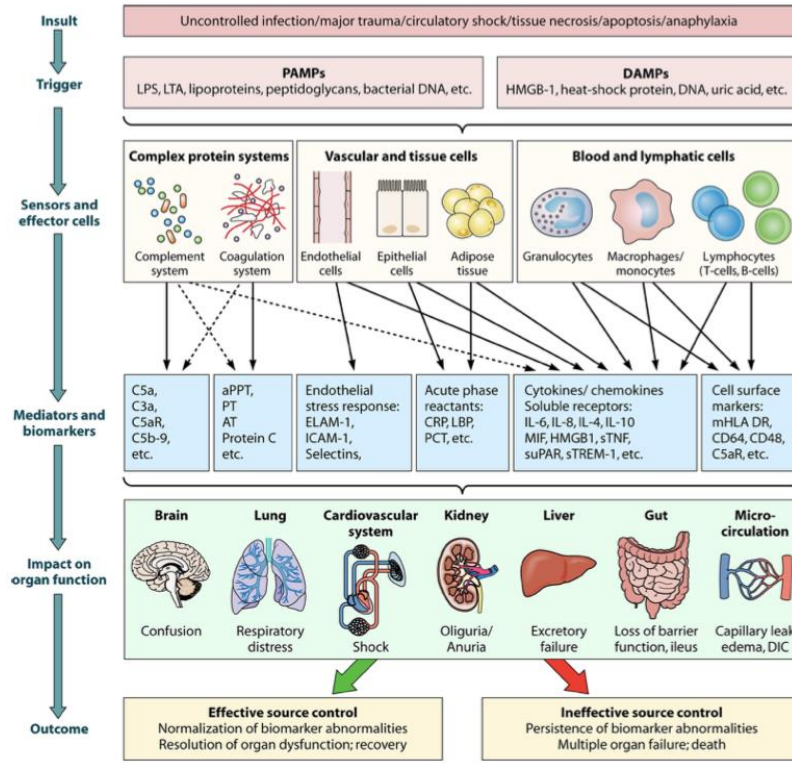
Non resolving CAP what to do when antibiotics do not help

Michael Tamm TKP’de hafif-orta pnömonide mikroorganizma (mo) aranmaksızın ampirik tedavi verilmekte olup ağır pnömonide mo için tanımlama yapılmasının önerildiğini vurgulanmıştır. Düzelmeyen pnömoni için persistan, kötüleşme ve yeni pnömoni kavramlarını düşünmemiz gerektiği bununla birlikte hastaların pulmoner semptomları ve laboratuvar parametrelerini de dikkatle incelemek gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca toplum kökenli, hastane kökenli, immünsüpresif, endemik ve altta yatan hastalık olup olmadığının araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Ampirik tedavide başarısızlığın nedenleri; komplikasyonlar (parapnömonik efüzyon, apse, amfizem, endokardit, artrit), yaygın olarak görülmeyen mo’lar ve diğer tanılar (karsinom, kriptojenik organize pnömoni, lenfoma, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer enfaktüsü) olarak karşımıza çıkabileceği vurgulanmıştır. Özellikle plevral efüzyon için USG ve BT ile doğrulandıktan sonra örnekleme yapılması gerektiği, diğer mo’lar veya tanılar için mutlaka bronkoskopi yapılarak lavaj ve gerekirse biyopsi yapılması gerektiği belirtilmiştir.

Diagnosing CAP any advances?

Cristina Prat Aymerish tarafından enfeksiyonlarda 2 önemli faktör olduğu bunların mo’lara bağlı ve hastaya bağlı olmak üzere gruplandırılabilmesi vurgulanmıştır. Tanıyı mutlaka doğrulamak için kan ve varsa plevra kültürü alınması gerektiği, mo’ların primer veya fırsatçı patojenler olmak üzere ayrıldığı belirtilmiştir. Pnömonin patogenezinde mikroaspirasyon, inhalasyon ve hematolojik yayılım ile gerçekleşebileceği vurgulanmıştır. Pnömoniyi belirlemek için ideal bir biyomarkır olmadığı inflamasyon durumunda birçok biyomarkırın arttığı özellikle gelecekte moleküler testlerin daha fazla yaygınlaşacağı ancak ülkelerin sağlık ekonomilerinin bu süreyi belirleyeceği belirtilmiştir. Moleküler yöntemlerin daha sık kullanılıyor olması mo’ların daha hızlı sürede saptanarak ve antibiyotik direnci çalışarak her hastaya uygun antibiyotik tedavisi verilmiş olacağı, böylece hastane yatışlarının azalacağı, izolasyon sürelerinin kısılacağı, tanı için kullanılacak olan test sayısı ve antibiyotik kullanımı azalacağı ve antiviral kullanımı artacağı belirtilmiştir (Şekil 1) (2). Tüm yaş gruplarında *S. pneumoniae* hala en çok izole edilen bakteridir. TKP’nin risk faktörleri arasında yaş, yapısal değişiklikler, havayolu ve majör cerrahi operasyonlar risk faktörlerini belirlemekte ve hasta genetiği veya mo’lara karşı verilen biyolojik cevaplar enfeksiyonun seyrini etkilemekte olduğu vurgulanmıştır. Antibiyotik direncini azaltmak için sadece insanlarda kullanılan

antibiyotiklerin akılcı kullanılması değil, hayvanların ve çevresel korunma entegrasyonunun yapılması gerektiği belirtilmiştir (3).



Şekil 1. Basit inflamatuvar yanıtın seyrine genel bakış (2)

CAP in the immunocompromised more common than you think

Julio Romirez immünsüprese yetişkin bireylerdeki TKP tedavisi rehberini kaynak olarak sunumunu gerçekleştirdi. İmmünsüprese hastaya örnek olarak HIV+ olan hastalarda CD4 sayısının 500'ün altına düştüğü durumlarda TKP riskinin arttığı, CD4 sayısı 200-500 arasında ise *S. Pneumonia* ve Tüberküloz (TBC) enfeksiyonun görülebileceği ve CD4 sayısının 200'ün altına düştüğü olgularda ise fırsatçı enfeksiyonların (PCP, Crptococcus, MAC) görülebileceği belirtilmiştir. İmmünsüprese olarak kabul edeceğimiz hastalar ise primer immün yetmezliği olanlar, aktif malignitesi olanlar, KT alanlar, HIV+ CD4 <200'ün altında olanlar, solid organ veya hematolojik transplantasyonu olanlar, biyolojik ilaç kullanan hastalar, immünsüpresif ilaç kullanan hastalar, 20mg/gün'den daha fazla steroid kullanımı olanlar ve 14 günde kümülatif steroid kullanım dozunun 700 mg'dan fazla olanların kabul edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Steroid ve TKP arasındaki ilişki ise (Seviye 1) günlük steroid alımı ≤ 10 mg ve kümülatif prednizolon dozunun 600 mg'dan daha az olduğu durumlarda TKP riskinin arttığı, (seviye 2) steroid alımı 10-20 mg/gün ve kümülatif prednizolon dozunun 600 mg'dan daha fazla olduğu durumlarda *S. pneumonia* ve TBC

enfeksiyonu, (seviye 3) günlük steroid alımı >20 mg ve kümülatif prednisolon dozunun 600 mg'dan daha fazla olduğunda ise fırsatçı enfeksiyonların artabileceği vurgulanmıştır. İmmünsüpresif hastaların %20-30'u TKP tanısı ile hastaneye yatmakta olup bu hastaların yoğun bakım ihtiyacı olabileceği vurgulanmıştır. Parantral veya oral antibiyotik seçimi için hastada mevcut olan patojen ve hastanın klinik durumuna göre karar verilmesi gerektiği belirtilmiştir. Fırsatçı patojenler için parantral tedaviler tercih edilmesinin yanında ek olarak bir antibiyotik daha eklenmesinin de hastanın tedavisi için önemli olduğu, erken ampirik tedavinin başlanmasının mortaliteyi azaltacağı vurgulanmıştır (4).

Çıkarımlar:

- TKP yönetiminde antibiyotik seçimindeki en önemli nokta lokal epidemiyolojik verilerin incelenerek hastalara tedavilerinin bu kapsamda düzenlenmesidir. 2019 TKP rehberi tüm dünyadan birçok ülkeden ve çok sayıda hasta verilerinden elde edilen sonuçlara göre öneriler getirmektedir.
- Düzelmeleyen toplum kökenli pnömonilerde özellikle başka tanıların olabileceği düşünülerek bu hastalara bronkoskopi yapılarak lavaj alınması gerekirse biyopsi yapılarak histopatolojik incelemelerin yapılması gerekmektedir.
- Gelecekte daha sık moleküler yöntemlerin kullanılıyor olması mo'ların daha hızlı sürede saptayacak olup her hasta için antibiyotik direnci çalıştırılarak hızlı bir şekilde uygun antibiyotik seçimi yapılabilecek, böylece hastaların yatış sürelerinde azalma, izolasyon sürelerinde kısalma, tanı için kullanılacak olan test sayısı ve antibiyotik kullanımında azalma ve doğru antiviral ilaçların kullanımının artacağı vurgulanmıştır.
- Hangi hastaların immünsüpresif olduğu tedavi seçimi ve erken tedaviye başlamak açısından önemlidir. Özellikle 1 yılda 2-3 kez TKP nedeniyle hastaneye yatış öyküsü varsa bu hastada immünsüpresif bir hastalık düşünmek gerekir. İmmünsüpresif hastalar için ampirik başlanan antibiyotiklere ek olarak fırsatçı enfeksiyon etkenlerini de kapsayıcı antibiyotik tedavilerinin başlanması gerekmektedir.

Referanslar

1. Gregory Olson, Andrew M. Davis et al. Diagnosis and Treatment of Adults With Community-Acquired Pneumonia JAMA. 2020;323(9):885-886. doi:10.1001/jama.2019.21118
2. Konrad Reinhart, Michael Bauer, Niels C. Riedemann, Christiane S. Hartog New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. Clin Microbiol Rev. 2012 Oct; 25(4): 609-634. doi: 10.1128/CMR.00016-12
3. Available from: <https://www.finddx.org/dx-pipeline-status/>

4. Julio A. Ramirez, Daniel M. Musher, Scott E. Evans, Charles Dela Cruz, Kristina A. Crothers, Chadi A. Hage. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults.A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. Chest. 2020 Jun 16. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.598

Oturum Adı: State of the art session: Respiratory critical care Diagnostic strategies in acute respiratory failure in the ICU

Oturum Numarası: 484

Özetleyen: Uzm. Dr. Demet POLAT YULUĞ

Kurum: Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: drdemetyulug@gmail.com

Özet:

The role of computed tomography scanning in the differential diagnosis of acute respiratory failure in ventilated patients

Prof. Dr. Mathias Prokop'un sunduğu konuşmasında "Ventilatöre bağlı hastalarda akut solunum yetmezliği ayırıcı tanısında bilgisayarlı tomografinin rolü" konusuna değinilmiştir. Ventilatör desteği altındaki hastalarda akut solunum yetmezliği patofizyolojisine bakıldığında, solunum sıkıntısı; ventilatör kaynaklı, hava yolu obstrüksiyonu, bronkospazm veya sekresyon nedeniyle hava yolu direnci artışı, ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromu), atelektazi, pnömotoraks, pnömoni veya dinamik hiperinflasyon nedeniyle akciğer veya göğüs duvarı kompliyans yetersizliği nedeniyle olabilir (1). Ayırıcı tanı için akciğer grafisi, ultrason, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi tekniğine bakıldığında; günümüzde tüm bilgisayarlı tomografiler ince kesitler ile (0,5-1mm) yapıldığından HRCT (yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi) gibi çekilmektedir. Standart görüntülemeler inspiryumda yapılmakla birlikte, hava hapsi şüphesi varsa ekspiryum görüntülemeleri önerilmektedir. IV kontrast vasküler yapıları değerlendirmek ve atelektazinin pnömoni gibi diğer konsolidasyonlardan ayırıcı tanısında kullanılabilir. Radyasyon dozu cihazın teknolojisine ve hastanın kilosuna göre değişmektedir. Modern cihazlarda ortalama bir hastada <2 mSv radyasyona maruz kalırken, eski cihazlarda ve daha kilolu hastalar 5-10 mSv radyasyona maruz kalabilmektedir. Akut solunum yetmezliği hastalarının ayırıcı tanısında bilgisayarlı tomografi, akciğer grafisine üstündür. Akciğer grafisinde pulmoner konsolidasyon ayırıcı tanısında, plevral effüzyon, ampiyem, pnömoni, rezorpsiyon atelektazisi düşünülebilir. Bilgisayarlı tomografi ile ayırıcı tanı mümkündür. Atelektazinin diğer konsolidasyonlardan ayırıcı tanısında IV kontrast madde kullanılmaktadır. Atelektazik alanda hava olmadan kapiller artışı görürüz. Alveoller

eksuda veya hemoraji ile dolduğunda atelektaziye göre daha az dens görünür. Akciğer grafisinde saptanamayan minimal plevral effüzyonlar toraks tomografisinde saptanabilir. Ancak, plevral effüzyon görüntülemesinde, septaların saptanmasında ve drenajda ultrasonografi bilgisayarlı tomografiye üstündür. Bilgisayarlı tomografi pulmoner emboli tanısında, pnömotoraks tanısında, ARDS hastalarında barotravma komplikasyonları saptamada oldukça iyidir. Bilgisayarlı tomografi ARDS, pnömoni ve pulmoner ödem ayırıcı tanısında çok başarılı değildir. Ayırıcı tanıda klinik bilgi çok önemlidir. Ayırıcı tanı için bronkoalveolar lavaj düşünülebilir.

Çıkarımlar:

- Bilgisayarlı tomografi atelektazinin diğer konsolidasyonlardan ayırıcı tanısında, plevral ve pulmoner patolojilerin ayrımında, apse, ampiyem, fistül gibi pnömoni komplikasyonlarını göstermede, intertisiyel ödemle birlikte olan barotravmayı göstermede, pnömotoraks, pulmoner emboli ve tüp malpozisyonu tanısında oldukça başarılıdır.
- Organize pnömoni, pulmoner hemoraji, ARDS, pulmoner ödeme bağlı konsolidasyonun ayırıcı tanısında orta derece başarılıdır. Konsolidasyon ayırıcı tanısında klinik bilgi oldukça önemlidir.
- Pnömoni ayırıcı tanısında ve komplike effüzyonu öngörmedeki başarısı oldukça düşüktür.

Referanslar

1. Branson R. Respiratory Distress on the Ventilator Critical care medicine. Canser Therapy Advisor.
2. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. AJR Am J Roentgenol. 1992 Jul;159(1):29-33. doi: 10.2214/ajr.159.1.1609716. PMID: 1609716.

The role of BAL/Lung biopsy in the diagnosis of acute respiratory failure in ICU

Prof. Dr. Venerino Poletti'nin sunduğu konuşmasında “yoğun bakım ünitelerinde akut solunum yetmezliğinin tanısında bronkoalveolar lavajın (BAL) ve akciğer biyopsisinin rolü” konusuna değinmiştir. Yoğun bakım hastalarında akut solunum yetmezliğinin en sık nedenleri enfeksiyonlar ve ARDS'dir. Enfeksiyonlar/sepsis ARDS'nin nedenlerinden biri olabilir. ARDS'nin pnömoni, aspirasyon, duman inhalasyonu, travma gibi direkt ve ekstrapulmoner sepsis, akut pankreatit, yağ embolisi gibi indirekt nedenleri vardır. Ayrıca

idiyopatik akut interstisyel pnömoni, idiyopatik interstisyel pnömoninin akut alevlenmesi, kriptojenik organize pnömoni, diffüz alveolar hemoraji, akut hipersensitivite pnömonisi, akut hipereozinofilik pnömoni ARDS'yi taklit edebilir. Klinik ve radyolojik olarak solunum yetmezliğinin nedeni saptanamadıysa BAL yapılması gerekir. BAL entübe hastalarda göreceli olarak düşük risklidir, iyi tolere edilir. En sık yan etki hafif ateş ve hipoksidir. Hipoksemi, hipotansiyon, bradikardi ve çok nadir olarak pnömotoraks, bronkospazm, kanama, interstisyel akciğer hastalığının akut alevlenmesi olabilir (1). Diffüz alveolar hasarda BAL sıvısı > % 85 nötrofil, atipik tip 2 pnömositler ve amorf ekstraselüler materyal (hiyalin membran)'den oluşur. Sitolojik paternlerde nötrofil dışı hücreler predominant ise ARDS'yi taklit eden diğer nedenler düşünülmelidir. Diffüz alveolar hemorajide BAL tanısaldır. BAL yapılan her hastada mikrobiyolojinin yanında sitolojik incelemede yapılmalıdır. Diffüz akciğer tümörü, ARDS gibi bir tabloyla gelebilir (2). Eğer BAL ile tanı konulamadıysa akciğer biyopsisi yapılması gerekir. Biyopsi yapılmadan önce patolojik tanının hastaya sağlayacağı yarar ve biyopsi riski, zamanlaması ve seçilecek prosedürün belirlenmesi gerekir. Açık akciğer biyopsisi komplikasyonu yoğun bakım hastalarında %56'ya varan oranlarda yaygın görülmektedir. ARDS hastalarının mortalitesi %20 ile 70 arasında değişmektedir. Hipoksik solunum yetmezliği hastalarında akciğer biyopsisi yapılan ve yapılmayan grupların mortalitesini karşılaştıran bir çalışma henüz yoktur.

Çıkarımlar:

- BAL; Spesifik tanı oranı %10-13 olup, düşüktür. Ancak düşük risklidir. Akut solunum yetmezliği olan hastalarda uygulanabilir. Alveolar patolojilerde (AEP, HP, BAC, DAH, PAP) tanı oranı yüksektir.
- Bal ile tanı elde edilemezde akciğer biyopsisi düşünülebilir.
- Akciğer biyopsisi: Spesifik tanı oranı %73-84. Ancak tanıların büyük çoğunluğu BAL ile konulabilir.
- Solunum yetmezliği olan hastalarda akciğer biyopsisinin yaşam süresine katkısını değerlendirmek için çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Akciğer biyopsisi fayda-risk oranını dikkate alarak vaka bazında tartışılmalıdır.

Referanslar

1. Chnabel RM, van der Velden K, Osinski A, Rohde G, Roekaerts PM, Bergmans DC. Clinical course and complications following diagnostic bronchoalveolar lavage in critically ill mechanically ventilated patients.

BMC Pulm Med. 2015 Sep 29;15:107. doi: 10.1186/s12890-015-0104-1. PMID: 26420333; PMCID: PMC4588466.

2. Poletti V, Poletti G, Murer B, Saragoni L, Chilosi M. Bronchoalveolar lavage in malignancy. Semin Respir Crit Care Med. 2007 Oct;28(5):534-45. doi: 10.1055/s-2007-991526. PMID: 17975781.

The future of pulmonary diagnostics in intensive care unit patients

Lieuwe D.J. Bos'un sunduğu konuşmasında “Yoğun bakım hastalarında pulmoner tanısal işlemlerin geleceği” konusuna değinilmiştir. Yoğun bakımda solunum yetmezliği olan hastalarda üç temel soruya cevap ararız. Bunlar; solunum yetmezliğinin nedeni, akciğer hasarının düzelmeme nedeni ve pnömoni olup olmadığıdır. Bu sunumda bu sorulara cevap bulabilecek yeni tanısal yöntemlerden bahsedilmiştir. Günümüzde tanı amacıyla görüntüleme yöntemleri, bronkoskopi ve mikrobiyolojik kültür kullanılmaktadır. Ancak daha hızlı, daha az invaziv ve kesin tanı koyabilecek yöntemlere ihtiyaç vardır. Yakın gelecekte mevcut olacak yeni tanısal testler geliştirilmiştir. Bunlar görüntüleme yöntemleri ve biyolojik teknoloji olarak ikiye ayrılmaktadır. Görüntüleme yöntemleri; Kantitatif/dinamik ultrason ve Konfokal akciğer endoskopisidir. Biyolojik yöntemler ise soluk analizi ve BAL'da omik teknolojisidir.

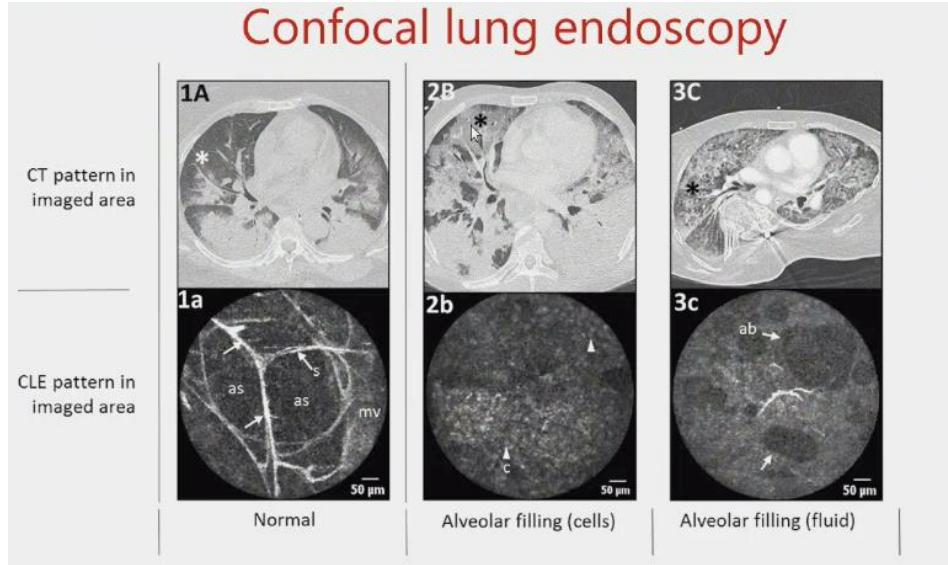
Kantitatif akciğer ultrasonu plevral effüzyon, pulmoner ödem hakkında bilgi verirken dinamik akciğer ultrasonu müdahale ile zaman içerisindeki değişimi gösterebilir ve dinamik ultrason ile kontrastlı perfüzyon görüntüleri elde edilebilir. Brusasco pulmoner ödem tanısında ekstraselüler akciğer sıvısının kantitatif ultrason ile değerlendirebileceğini göstermiştir (1). Bouhemad yoğun bakımda ARDS'li hastalarda PEEP ile indüklenen rekrutmanın yatak başı kantitatif ultrason ile tahmin edilebileceğini göstermiştir. Entübe hastaların bilgisayarlı tomografi için transferi zor olduğundan yatak başı ultrason daha kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle önemlidir (2).

Konfokal akciğer endoskopi metodu in vivo elastin görüntülemesine dayanmaktadır. Akciğer ekstraselüler matriksi kollajen, elastinden oluşmaktadır. Konfokal akciğer endoskopisi ile akciğerin morfolojisini patoloji olmadan değerlendirebiliriz. Şekil 1'de konfokal akciğer endoskopisi ile elde edilen normal akciğer paterni, alveollerin hücre ve sıvı ile dolduğu paternler gösterilmiştir. Bu 3 farklı patern de bilgisayarlı tomografi görüntülerinde buzlu cam infiltrasyon olan alanlar olarak görülmektedir. Görüntüleme yöntemlerinde iki tane umut verici non-invaziv veya minimal invaziv yöntem mevcuttur. Kantitatif/dinamik ultrasonun hızlı ve tekrarlanabilir olması önemlidir. Ancak subplevral

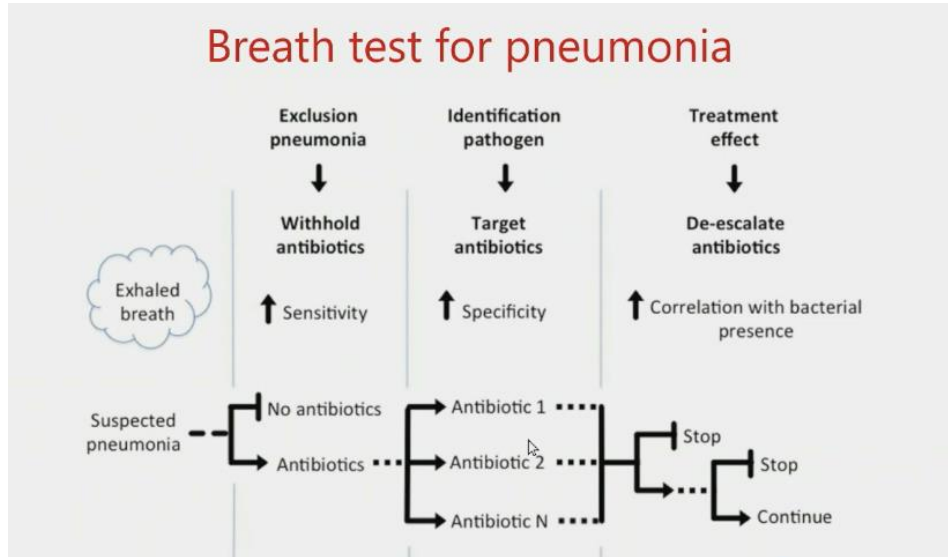
patolojileri gösterir ve uygulayan kişiye göre farklılıklar olabilir. Konfokal akciğer endoskopisi in vivo patoloji hakkında bilgi verir ve kolay tekrarlanabilir. Ancak fokal değerlendirme sağlar ve bronkoskopi gerekmektedir.

Biyolojik yöntemler soluk analizi ve omik teknolojisini içermektedir. Soluk analizi; Soluk havasında bulunan yüzlerce volatil metabolit, pulmoner enfeksiyon, inflamasyon ve oksidatif stres yanıtını yansıtır. Hızlı ve yatak başı bir yöntem olan soluk havası analizi nazokomiyal pnömoninin bakteriyel etkenlerinin dışlanması için ayrıca ARDS tanısı ve takibi için bilgi sağlar. BOS ve arkadaşlarının çalışmasında ARDS tanısında soluk havasındaki metabolitlerin (en önemlisi oktan metaboliti) kullanılabilceği gösterilmiştir (3). Bir diğer önemli soru soluk analizinin pnömoni tanısında kullanılıp kullanılmayacağıdır. PCR patojenin tanınmasında oldukça yardımcıdır ancak pnömoninin dışlanmasında soluk havasının analizi oldukça hassastır (Şekil 2) (4).

Omik analizine bakıldığında; BAL, karmaşık insan ve mikrobiyal hücre popülasyonu içerir. Akciğerde normalde bulunan flora, entübe hastalarda mikrobiyal eliminasyon inhibe olduğu için değişir. Ayrıca pozitif basınç ve mikroaspirasyonlar nedeniyle akciğere doğru mikrobiyal göç olur. Akciğer mikrobiyomunun temel özellikleri (bakteri yükü ve bağırsakla ilişkili bakterilerle zenginleşme) yoğun bakım hastalarında sonuçları öngörmektedir. Akciğer mikrobiyomunun, akut solunum yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisi için yeni bir terapötik hedef olup olmadığı bilinmemekle birlikte araştırılması gereken önemli başlıklardandır (5). Akciğerde mikrobiyal hücre analizinin yanında, aynı zamanda konak yanıtı olan alveolar makrofajlar ve periferik kandaki monositlerde analiz edilebilir. Morrell'in çalışmasında alveolar makrofajlar ile periferik kan monositleri arasında bir korelasyon saptanmamış (6). Kan kompartmanının analizi kolay olduğu için birçok çalışma kan örnekleri ile yapılmış. Ancak muhtemelen kan analizleri pulmoner biyolojiyi yansıtmıyor olabilir. Özetle 2 yeni biyolojik yöntem umut vaat etmektedir. Bunlardan soluk havası analizi hızlı sonuç verir ve tekrarlanabilir. Ancak spesifitesi düşüktür ve örnekleme hatası olabilir. Kapsamlı omik analizi daha tanısaldır, hastalığın anlık görüntüsü hakkında bilgi sağlar. Alt solunum yolundan bronkoskopi ile BAL gerektirmektedir.



Şekil 1. Konfokal akciğer endoskopisi



Şekil 2. Pnömonide soluk testi (4)

Çıkarımlar

- Kantitatif/dinamik ultrasonun hızlı ve tekrarlanabilir olması önemlidir. Ancak subplevral patolojileri gösterir ve uygulayan kişiye göre farklılıklar olabilir.
- Konfokal akciğer endoskopisi in vivo patoloji hakkında bilgi verir ve kolay tekrarlanabilir. Ancak fokal değerlendirme sağlar ve bronkoskopi gerekmektedir.
- Soluk havası analizi hızlı sonuç verir ve tekrarlanabilir. Ancak spesifitesi düşüktür.
- Kapsamlı omik analizi daha tanısaldır, hastalığın anlık görüntüsü hakkında bilgi sağlar. Alt solunum yolundan bronkoskopi ile BAL gerektirmektedir.

Referanslar

1. Brusasco C, Santori G, Bruzzo E, Trò R, Robba C, Tavazzi G, Guarracino F, Forfori F, Boccacci P, Corradi F. Quantitative lung ultrasonography: a putative new algorithm for automatic detection and quantification of B-lines. *Crit Care*. 2019 Aug 28;23(1):288. doi: 10.1186/s13054-019-2569-4. PMID: 31455421; PMCID: PMC6712728.
2. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):341-7. doi: 10.1164/rccm.201003-0369OC. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20851923.
3. Bos LD, Weda H, Wang Y, Knobel HH, Nijsen TM, Vink TJ, Zwinderman AH, Sterk PJ, Schultz MJ. Exhaled breath metabolomics as a noninvasive diagnostic tool for acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2014 Jul;44(1):188-97. doi: 10.1183/09031936.00005614. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24743964.
4. van Oort PM, Povoia P, Schnabel R, Dark P, Artigas A, Bergmans DCJJ, Felton T, Coelho L, Schultz MJ, Fowler SJ, Bos LD. The potential role of exhaled breath analysis in the diagnostic process of pneumonia- a systematic review. *J Breath Res*. 2018 Feb 6;12(2):024001. doi: 10.1088/1752-7163/aaa499. PMID: 29292698.
5. Dickson RP, Schultz MJ, van der Poll T, Schouten LR, Falkowski NR, Luth JE, Sjoding MW, Brown CA, Chanderraj R, Huffnagle GB, Bos LDJ; Biomarker Analysis in Septic ICU Patients (BASIC) Consortium. Lung Microbiota Predict Clinical Outcomes in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar 1;201(5):555-563. doi: 10.1164/rccm.201907-1487OC. PMID: 31973575; PMCID: PMC7047465.
6. Morrell ED, Radella F 2nd, Manicone AM, Mikacenic C, Stapleton RD, Gharib SA, Wurfel MM. Peripheral and Alveolar Cell Transcriptional Programs Are Distinct in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Feb 15;197(4):528-532. doi: 10.1164/rccm.201703-0614LE. PMID: 28708019; PMCID: PMC5821902.

Oturum adı: Air pollution and COVID-19: what we know, what we need to know

Oturum Numarası: 485

Özetleyen: Uzm. Dr. Zehra Nur TÖREYİN

Kurum: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Meslek Hastalıkları Polikliniği

E-mail: ntreyin@gmail.com

Özet:

Moderatörler:

Jørgen Vestbo, Division of Infection, Immunity & Respiratory Medicine, The University of Manchester, UK

Sofia Belo Ravara, Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior; CHCB University Hospital; Public Health Research Centre (CISP), National School of Public Health, NOVA University of Lisbon, Lisbon, Portugal, Covilha, Portugal

Is COVID-19 mortality related to long-term air pollution exposure?

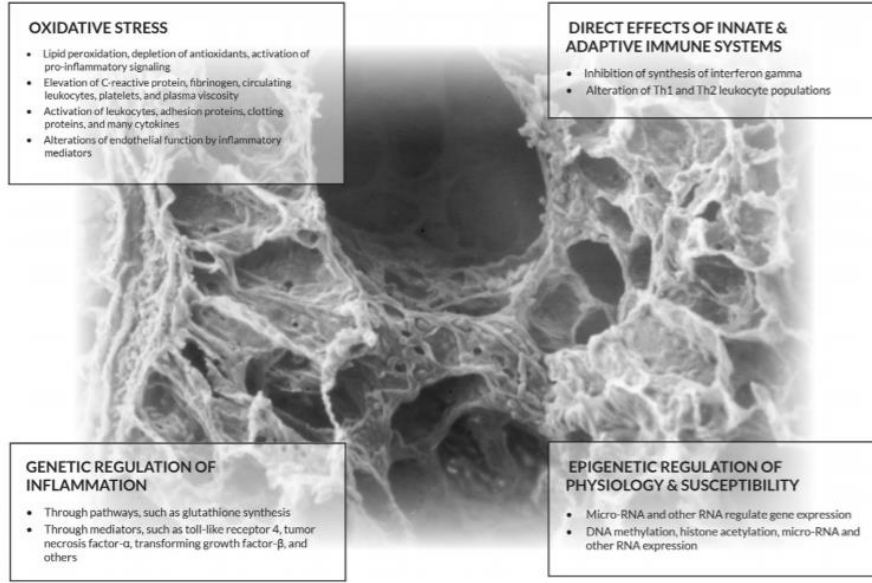
İlk konuşmacı olan Sara De Matteis, hava kirliliği ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi anlatmıştır. Özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlık, COVID-19 ağırlığı ve COVID-19'a bağlı mortalitenin hava kirliliği ile ilişkisine değinmiştir. Hava kirliliği solunum sisteminde siliyer transport mekanizmasında ve sürfaktan protein düzeyinde azalma, doğal ve adaptif immün yanıtta bozulma, ACE-2 reseptör ekspresyonunda artma ve solunum yolları enfeksiyonları yatkınlığında artışa neden olur. Bu etkiler direkt (sitotoksik) ya da indirekt (inflamasyon aracılı) olarak ortaya çıkabilmektedir (Şekil-1) (1-5). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun biyolojik etkilerine bakıldığında hava kirliliğine benzer bazı değişikliklere neden olduğu dikkat çekmektedir: ACE-2 aracılı doğrudan sitotoksik etki, renin-angiotensin-aldosteron sistemi aracılı indirekt etkiler ve sistemik düzeyde inflamasyon nedeniyle immün yanıtta bozulma bunlar arasındadır. Frontera ve arkadaşlarının öne sürdüğü “double-hit” hipotezine göre PM2.5 maruziyetinde alveoler düzeyde ACE-2 ekspresyonunda meydana gelen aşırı artış ve makrofaj aktivitesindeki bozulma nedeniyle viral yük artmakta ve neticede akciğer hasarına neden olmaktadır. Ayrıca NO2 de redoks aracılı lokal etkiyle akciğer hasarında artışa ve hücrel yanıtta bozulmaya yol açarak viral yük artışına katkı sağlar (6). AB ülkelerinde 2 ay süreyle NO2 düzeyleri ile COVID-19'a bağlı mortalite

ilişkinin araştırıldığı çalışmada, COVID-19'dan ölümlerin %80 oranında hava kirliliğinin çok yüksek olduğu bölgelerde gerçekleştiği izlenmiştir (7). ABD'de yapılmış, PM2.5 düzeyleri ile COVID-19 mortalite ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, karıştırıcı faktörler dışlandıktan sonra PM2.5 düzeyinde 1 µg/m³ artışın COVID-19'dan ölüm hızını %19 arttırdığı saptanmıştır. Bu araştırmanın ileri analizlerinde karıştırıcı olabilecek diğer faktörler (epidemiyolojinin yayılma zamanı, sosyal izolasyona yönelik yasakların uygulamaya konulması, nüfusun yaş dağılımı) elimine edildiğine, PM2.5 düzeyinde 1 µg/m³ artışın COVID-19'dan ölüm hızında %8 artışa yol açtığı gösterilmiştir (8). Liang ve arkadaşları, hava kirliliğinin çoklu belirteçleri ile (NO₂, PM2.5, O₃) olgu fatalite ve mortalite hızları ilişkisini araştırmış olup PM2.5 ve O₃ maruziyeti ile mortalite arasında ilişki bulmazken, NO₂ artışı ile mortalite göstergelerinde artış göstermiştir (her bir IQR artışı için olgu fatalite oranında %7,1, mortalite hızında %11,2 artış) (9). Hendryx ve Luo, 2014-19 yıllarında PM2.5, O₃, dizel partikülleri, hava kirliliği kaynağına ait değişkenler ile COVID-19 sıklığını araştırmış, dizel partikülleri ile COVID-19 prevalans ve fatalite hızları arasında anlamlı ilişki göstermişlerdir. Ayrıca trafik yoğun alanlara yakın olma durumunun fatalite hızı ile endüstriyel atık yoğun alanlar olan risk yönetimi planlama alanlarına yakın olma durumunun da prevalans ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir (10). Hava kirliliği ve COVID-19 ilişkisinin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmaların çoğunun henüz hakem denetiminden geçmemiş olması, ekolojik çalışmalara ait içsel hatalar, kişisel karıştırıcı faktörlerin düzeltilmemesi, COVID-19 yayılımının zamansal-uzaysal korelasyonunun eksik olması, COVID-19 yayılımı için risk faktörü olabilecek diğer nedenlerin hava kirliliğiyle de ilişkili olması (nüfus yoğunluğu, mobilite, sosyal etkileşim, R₀) gibi nedenler, bu konuda yapılmış araştırmaların eksiklikleri olup çalışmalar arasındaki sonuçların tutarsız olmasına yol açmaktadır.

Çıkarımlar:

- Biyolojik çalışmalar, hava kirliliğinin SARS-CoV-2 ile benzer hedef doku üzerinde benzer etkiler ortaya çıkarttığı, organizmayı SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlı hale getirdiği, enfeksiyon ağırlığını ve mortaliteyi arttırdığı hipotezlerini desteklemektedir (kanıt düzeyi yüksek).
- Havayollarını her iki maruziyetin etkilerine duyarlı hale getiren olası genetik varyasyonlar vardır (kanıt düzeyi düşük).
- Epidemiyolojik araştırmalarda bu konudaki kanıt düşük ya da yetersiz düzeydedir.
- İyi epidemiyolojik araştırmaların planlanması gereklidir.

- Çıkarımlar yapılmadan önce araştırmaların hakem denetimini geçmesi beklenmelidir.

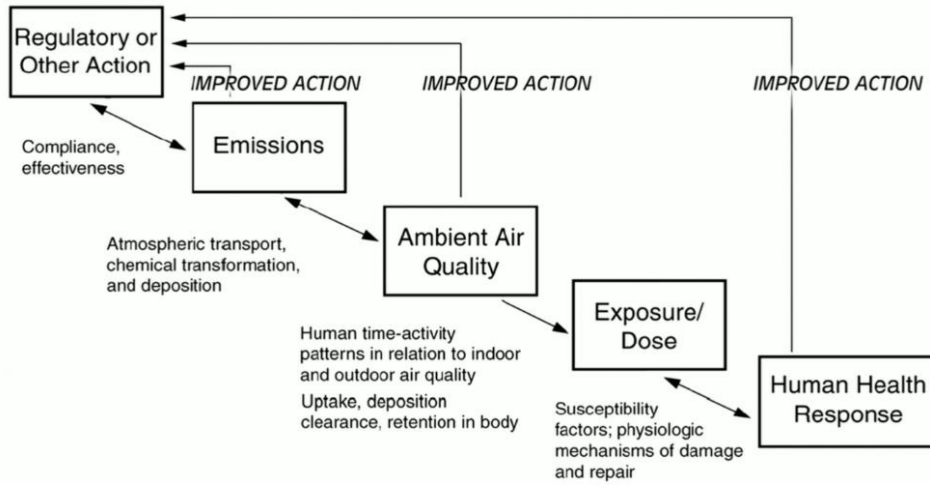


Şekil 1. Hava kirliliğinin yol açtığı sistemik inflamasyon aracılı hasarın terminal ve respiratuvar bronşiyollerin elektron mikroskopik görüntüsü üzerinde gösterimi. Terminal ve respiratuvar bronşiyoller hava kirliliğinin etkilerine en duyarlı solunum bölgeleridir. Ultrafine partiküller alveoler-kapiller membranı aşmış sistemik dolaşım aracılığıyla başka organlarda da inflamatuvar etki ortaya çıkartabilir.

Can the Corona lockdown be used for air pollution accountability research? Chances, challenges and caveats

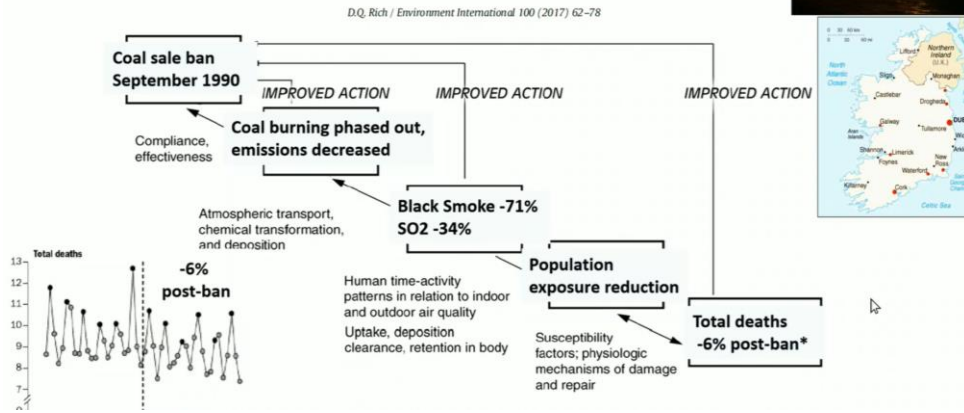
İkinci konuşmacı olan Barbra Hoffman, pandemi nedeniyle getirilen sokağa çıkma yasaklarının hava kirliliği ve insan sağlığı üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği “sorumluluk araştırmaları” konusunda genel bilgiler sunmuştur. Bu araştırmalar ile hava kirliliği ve hava kirliliğine bağlı hastalıkların sıklığındaki değişimin, böylelikle yasal düzenlemelerin etkinliğinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Bu araştırmalar, söz konusu düzenlemelerin ve hava kalitesinin iyileştirilmesine yönelik eylemlerin maliyet etkinliğinin araştırılması, hastalık yükü çalışmalarından elde edilen sonuçlarla karşılaştırmalar yapılabilmesi ve temel bilim araştırmalarına kanıt sağlayacak sonuçların elde edilmesi nedeniyle önemlidir. Ayrıca deneysel araştırmalara en yakın epidemiyolojik araştırmalar olması ve nedensellik ilişkisini gösterebilmesi de güçlü yönleri arasında yer almaktadır. Araştırmalara ait kavramsal çerçeve ve örnek bir çalışma 1 ve 2 numaralı şekillerde özetlenmiştir. Buna göre yasal düzenlemeleri takiben emisyonlar, hava kalitesi, maruziyet ve insan sağlığı yönünden iyileşmelerin varlığı araştırılmaktadır. Herhangi bir basamakta elde edilen sonuç yeterli değilse eylem planının iyileştirilmesi gündeme gelmektedir.

Araştırmaların yöntemsel zorlukları arasında; emisyon, konsantrasyonu ve maruziyetlerin zamansal-uzaysal net olmayan değişkenlikler gösterebilmesi, hastalıkların latent süresi, uzun süreli araştırmalarda uygun kontrol grubu bulmadaki zorluklar, eş zamanlı karıştırıcı olabilecek diğer faktörler yer almaktadır. Pandemi kısıtlamalarını izleyen ekonomik faaliyetlerdeki azalmayla birlikte AB ülkelerinde hava kalitesinde iyileşmeler izlenmiştir. Ancak bu düzelmelerin tüm bölgelerde homojen olmaması dikkat çeken bir bulgudur (12). Kısıtlamaların sağlık etkileri elbette yalnızca hava kirliliği üzerinden gerçekleşmemektedir. Sağlığın diğer belirleyicilerinde (sosyal, ekonomik, yaşam faktörleri) bu dönemde belirgin hale gelen bozulmalar da sağlıksızlık durumuna katkı sağlar. Sokağa çıkma yasakları nedeniyle kişilerin sağlık hizmet sunucularına erişiminin aksamaması da bu dönemde hastalık kayıtlarında veri eksikliğine yol açmaktadır. Her ne kadar sorumluluk araştırmaları güçlü epidemiyolojik kanıtlar sağlasa da pandemi döneminde hayata geçirilmesi zor araştırmalardır.



Şekil 1. Sorumluluk araştırmalarının kavramsal çerçevesi (11)

One example of accountability research: Dublin Coal Sales Ban September 1990



Şekil 2. Dublin kömür ticareti yasaklarının hava kirliliği ve sağlık sonuçları açısından incelenmesi

Çıkarımlar:

- Sorumluluk araştırmaları, hava kirliliğindeki değişimlerin sağlık etkilerini araştırmak üzere yapılan kanıt düzeyi yüksek araştırmalardır.
- COVID-19 pandemisi döneminde bu araştırmaların zorlukları;
 - Kişisel maruziyetlerin değerlendirilmesinde yaşanan zorluklar
 - Eş zamanlı diğer karıştırıcı faktörlerin hesaba katılmasındaki zorluklar
 - Hastane başvurularındaki azalma nedeniyle gerçek sağlık verisinin elde edilememesidir.

Research needs and opportunities on air pollution and COVID-19

Francesco Forastiere hava kirliliği ve COVID-19 araştırma planlamaları konusunda bilgiler aktarmıştır. Başlıca bu araştırmaların gerekçesi, araştırma soruları, epidemiyolojik çalışma tasarımı ve bugüne kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlara değinmiştir. Hava kirliliği (PM10, PM2.5, NO2), hayvan çalışmaları ve insan modellerinde kronik inflamasyona ve doğal immün sistemin aşırı aktivasyonuna neden olur (13). Kısa süreli maruziyetlerde kronik solunum sistemi hastalıklarının atak sıklığını, hastane başvurularını ve pnömoni riskini arttırmaktadır (14). Hava kirliliğinin yoğun olduğu bölgelerde yaşayan kişilerde solunum sistemi enfeksiyonlarına yatkınlığın yüksek olduğu gösterilmiştir. Hava kirliliği üzerine araştırmalar toplum düzeyinde (ekolojik araştırma) ya da bireysel düzeyde olabilir. Ekolojik araştırmalarda kesitsel yöntem kullanılarak kümülatif enfeksiyon insidansı, kümülatif fatalite hızları ve mortalite hızları, endemik faktörler ve epidemi hızı (indeks vakasının görüldüğü tarih ile araştırılmak istenen tarih arasında ortaya çıkan yeni olgu sayısı)

hesaplanabilir. Bireysel düzeydeki araştırmalarda kohort ve olgu-kontrol yöntemleri kullanılarak kümülatif insidans, olgu fatalite ve mortalite hızları hesaplanabilir. Bu araştırmalarda yöntemsel olarak uzamsal korelasyonun araştırılması, epideminin seyrini açıklayabilecek ve hava kirliliğiyle ilişkili olabilecek diğer değişkenlerin dahil edilmesi, insidans hesaplanırken swab test sayılarının da göz önünde bulundurulması, elde edilen sonuçların doğruluğunu artırır.

Çıkarımlar:

- Hava kirliliği ve COVID-19 etkileşimine ışık tutacak araştırmaların güçlü hipotezler üzerine kurulması, uygun araştırma yöntemleri ve uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak test edilmesi, araştırma kısıtlılıklarının farkında olunması, hakem denetiminden geçmesi, tekrar eden çalışmalarda benzer sonuçlar elde edildiğinin gösterilmesi bilim insanının topluma karşı sorumluluğudur.

Referanslar

1. Ciencewicki et al. Inhalation toxicology 2007.-
2. Borro, M. IJERPH 2020.
3. Hajat et al. Epidemiology 2015.
4. Mehta S et al, Air Qual Atmos Heaalth 2013.
5. Grigg AJRCCM, 2018.
6. A Frontera, L Cianfanelli, K Vlachos et al. Journal of Infection 2020.
7. Ogen. Science of the Total Environment, 2020.
8. Wu et al. MedRxiv Nisan 2020.
9. Liang et al. MedRxiv Mayıs 2020.
10. Hendryx & Luo et al. Environmental pollution 2020.
11. Health Effects Institute, Samet et al. 2003
12. Venter et al., 2020
13. Glengross, 2020.
14. Grigg, 2018.

Oturum Adı: The Future of Bronchiectasis Management

Oturum Numarası: 486

Özetleyen: Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK

Kurum: Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

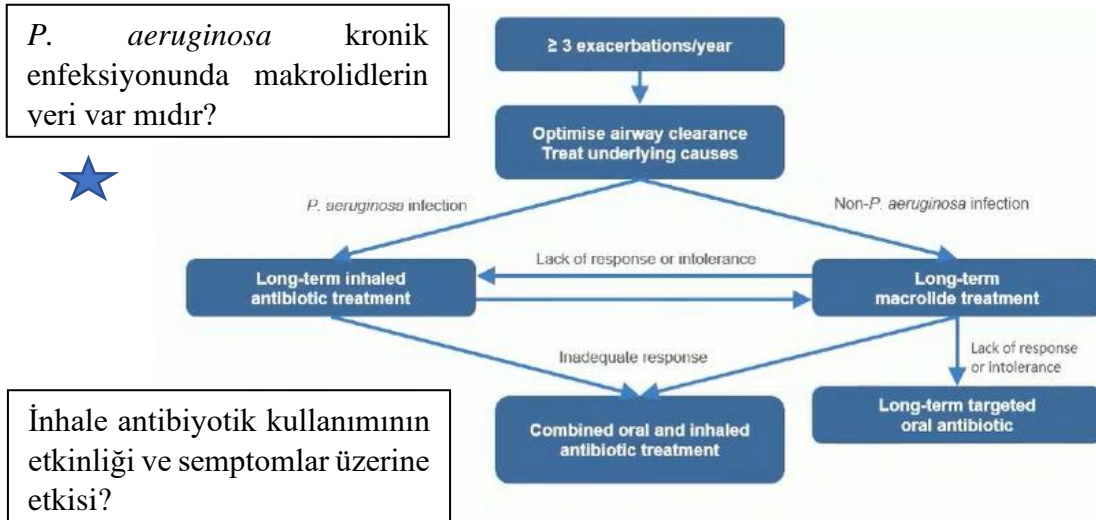
E-mail: niluferacet@gmail.com

Özet:

Management of chronic airway infection in bronchiectasis

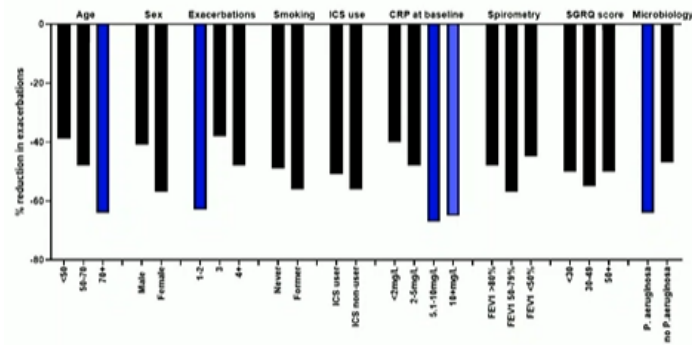
Prof. James D Chalmers

Havayolunun kolonizasyonunun özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ile kolonizasyon varlığının 4 yıllık hastaneye yatış ve mortalite ile olan ilişkisini vurgulayarak başlayan sunumunda ERS 2017 klavuzu üzerinden yeni çalışmalar sonucunda yenilenen fikirleri vurguladı (Şekil 1).



Şekil 1. Sık alevlenme izlenen bronşektazi olgularında tedavi algoritması

P. aeruginosa kolonizasyonu olan olgularda 1. seçenek olarak uzun dönem makrolid tedavisi yeterli kanıt düzeyi olmadığından önerilmemekte idi. Ancak yeni bir meta-analizde (1) makrolidlerin alevlenme sıklığını %51 (IRR 0,49 95% CI 0,36 – 0,66, p<0,0001) azalttığı ve ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi %54 (HR 0,46 95%CI 0,34-0,61, p<0,0001) uzattığı gösterilmiştir (Şekil 2).

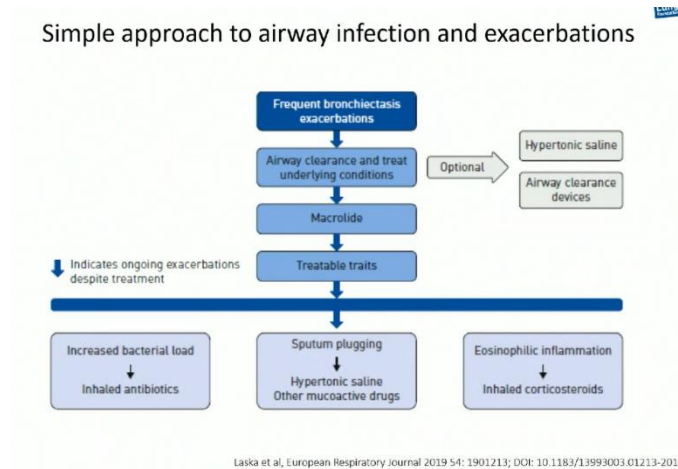


Şekil 2. Makrolid yanıtını ön gören parametreler değerlendirildiğinde ise *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan olgularda alevlenme yanıtının daha iyi olduğu gösterilmiştir.

İnhale antibiyotik tedavisinin alevlenme ve yaşam kalitesi üzerine etkisi konusunda farklı sonuçlar olmakla beraber 16 çalışma 2597 hastayı içeren meta-analizde (2) yüksek heterojenite içermesine rağmen alevlenme sayısında %16-19 azalma gözlenmiştir.

Chalmers ve arkadaşları bakteriyel yükün azaltılmasının yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisini göstermiştir (3). İnhale antibiyotik tedavisinin post-hoc analizlerinde yüksek bakteriyel yükü olan olguların yaşam kalitesinde düzelmeye daha belirgin olduğu gösterilmiştir (4). Ancak analizlerin post-hoc oluşunun sonuçların gücünü olumsuz etkilediği vurgulandı.

Devam eden çalışmalar bronşektazinin gelecek tedavisinde antibiyotik sıvı tedailerinde yer alacağını göstermektedir. Brensocatib (nötrofil serin proteaz aktivitesinden sorumlu olan dipeptidyl peptidase 1 (DPP-1) enziminin reversible inhibitörü) faz 2 çift kör randomize kontrollü çalışmasında ilk alevlenmeye kadar geçen süre üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (5).



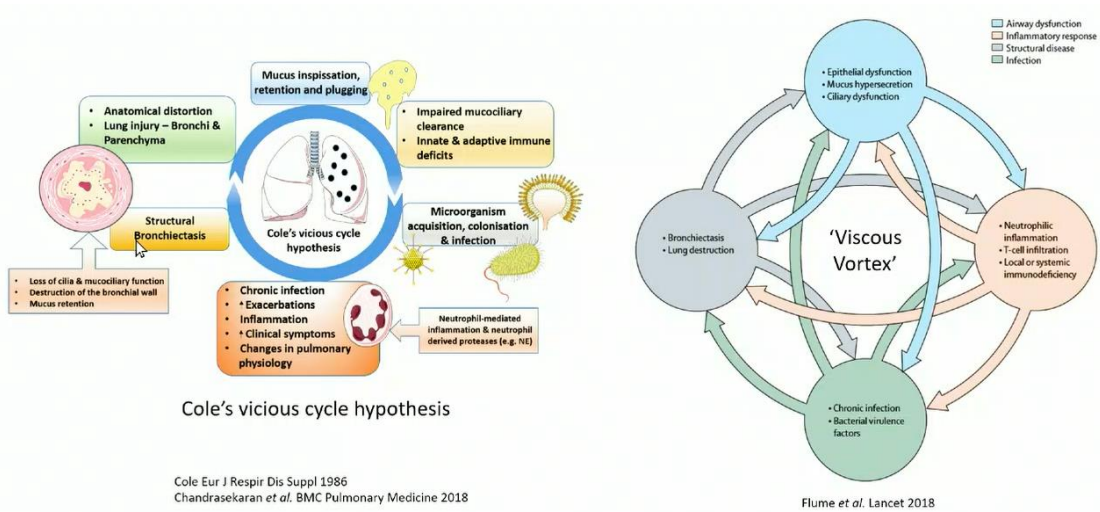
Şekil 3. Hava yolu enfeksiyonu ve alevlenmelere basit yaklaşım

Sonuç olarak yeni çalışmalar ışığında makrolidlerin *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan olgularda da etkin olduğu, inhale antibiyotiklerin özellikle yüksek bakteri yükü olan ve sık alevlenme geçirme olgular için etkin olduğu, inhale antibiyotik kullanımı konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu, antibiyotik dışı tedavi modalitelerinin ufukta olduğu vurgulandı (Şekil 3).

Mucus and microbes: How does bronchiectasis develop?

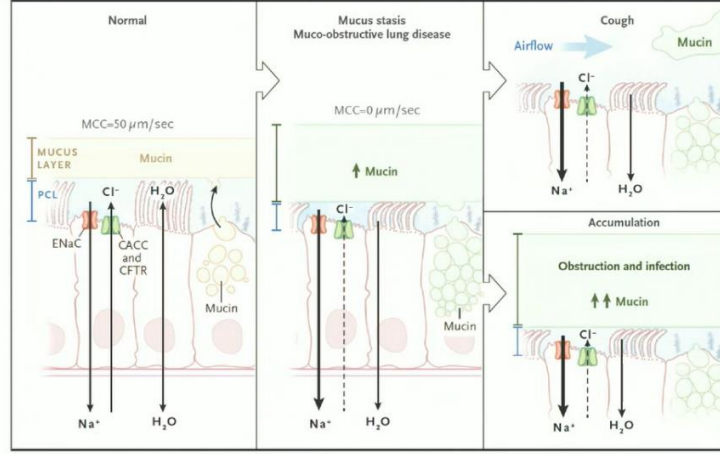
Dr. Kathryn Ramsey

Bronşektazi gelişiminde tanımlanan “vicious cycle” hipotezinin “vicious vortex” ile daha yakın olduğu ve pek çok aşamanın aynı anda ve birbiri ile etkileşimde olduğu bilgisi ile sunum başladı (Şekil 4).

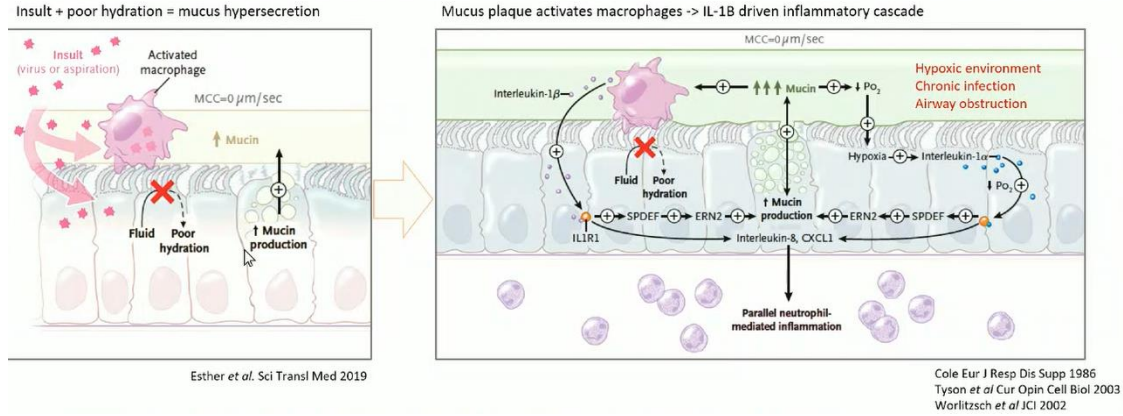


Şekil 4. Cole'un şiddetli döngü hipotezi

Hidrate mukus ve aktif mukosilyer klirens beraber sağlıklı akciğerin temelini oluşturmaktadır. Ancak hiperkonsantre mukus varlığında mukosilyer aktivite bozulmaktadır. Öksürük ile temizlenemeyen mukus ise obstrüksiyon ve enfeksiyona sebep olmaktadır. Bu süreç muko-obstruktif akciğer hastalıklarının patogenezinde yer almaktadır (Şekil 5 ve 6).



Şekil 5. Muko-obstrüktif akciğer hastalığı ve mukus statizi



Şekil 6. Mukus hipersekresyonu ve makrofajların mukus plağını aktive etmesi

Boucher ve arkadaşlarının review makalelerinde tanımladığı klinik özellikleri öksürük, balgam ve alevlenme epizodları olan, diffüz mukus obstrüksiyonu, havayolu duvarında ektazi, kronik inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyon ile karakterize ortak bir patogenezi paylaşan muko-obstrüktif akciğer hastalıkları grubu bünyesinde KOAH, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi ve bronşektaziyi barındırmaktadır (6). Ramsey ve arkadaşlarının çalışmalarında muko-obstrüktif akciğer hastalıklarının tümünde mukus konsantrasyonunun sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu, musin konsantrasyonunun ise bronşektazi olguları içinde heterojen bir dağılım gösterdiği bunun da hastalığın heterojen yapısını yansıttığını savunmuştur. Akciğerde stres yanıtı olarak salgılanan MUC5AC'nin dominant mucin olduğu ve MUC5AC/MUC5B oranının bronşektazi olgularında hastalık şiddeti ile körele olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada mukus konsantrasyonunun bronşektazi extend skoru, bakteriyel yük ve inflamasyon ile ilişkili iken FEV₁ ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (7).

Mukus hiperkonsantrasyonu durumunun çözümlenmesinin hastaların tedavisinde rol oynayabileceği belirtilmektedir ancak mannitol ve hipertonic salin kullanımı hakkında çelişkili sonuçlar literatürde yer almaktadır. Tedaviden fayda görebilecek olguların değerlendirilmesi için mukusun solid komponent yüzdesinin değerlendirilmesinin etkin ve pratik bir yöntem olabileceği sunumda belirtilmiştir.

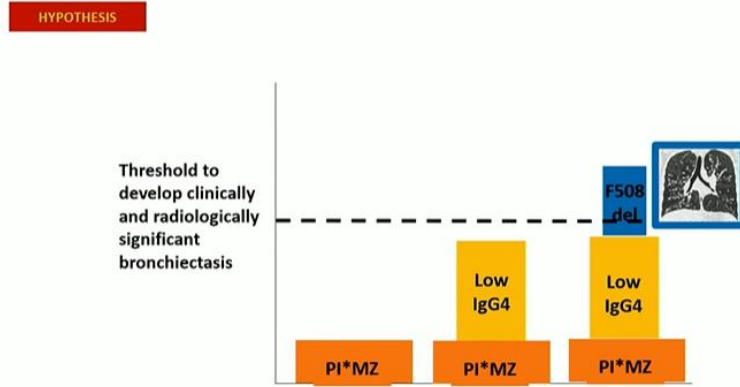
Where do we go from here? Future directions, endpoints and approaches Prof. Francesco Blasi

Hastaların değerlendirilmesi ve takibinde 2 önemli sorun üzerinde yoğunlaştı.

1. Bronşektazi etiyojisinin değerlendirilmesi

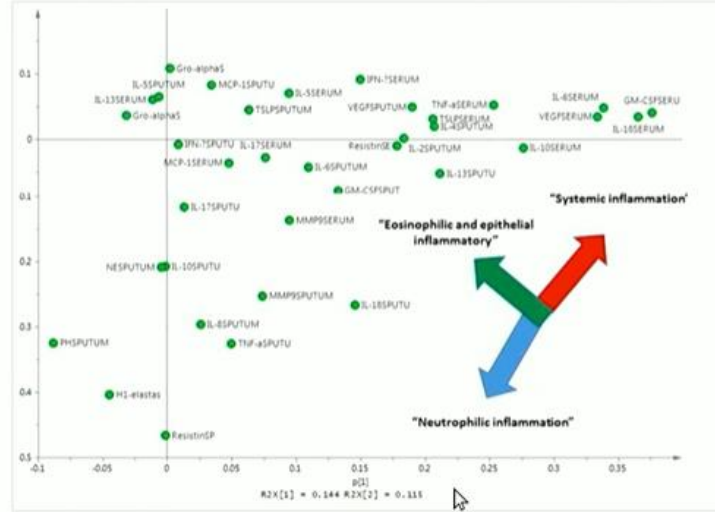
BTS ve ERS klavuzlarında önerilen kısıtlı tetkikler ile yüksek oranda idiyopatik olarak adlandırılan olguların oranının oldukça yüksek olduğu oysa detaylı değerlendirme ile olgularında daha iyi sınıflandırılabilceği belirtilmiştir.

Bronşektazi etiyojisinin değerlendirildiği çalışmalarda bronşektazi olgularında sağlıklı kontrol grubuna oranla daha yüksek oranda heterojen mutasyonların saptanmasından yola çıkılarak bronşektazi etiyojisinde tek bir sebepten ziyade birden fazla duyarlılık yaratan durumun bir araya gelerek rol oynayabileceği hipotezi üstünde duruldu (Şekil 7).



Şekil 7. Çoklu etiyojilerin rolü

2. Bronşektazi olgularında inflamasyon paterninin anlaşılması (Şekil 8).



Şekil 8. Bronşektazi olgularında enflamasyon paterninin anlaşılması

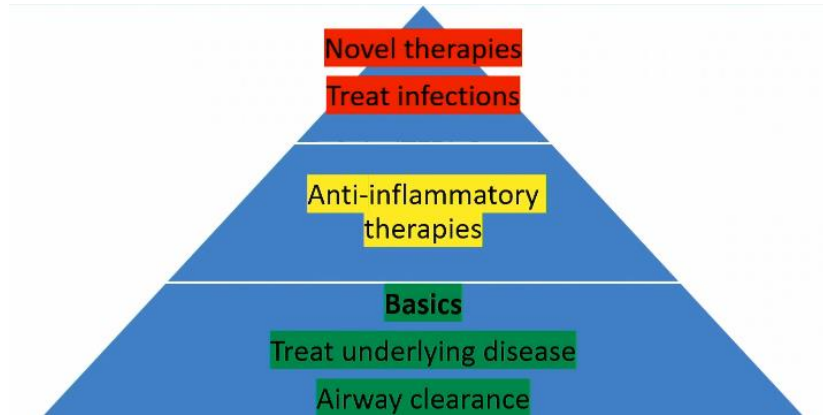
Shoemark ve arkadaşlarının vurguladığı gibi bronşektazide nötrofilik inflamasyon önemli yer tutmakla birlikte tek inflamatuvar süreç değildir. Bronşektazide inflamatuvar moleküllere göre endotip tayini yapıldığında, nötrofilik inflamasyon, eosinofilik inflamasyon ve sistemik inflamasyon tanımlanmıştır. Özellikle Th2 yanıtı (eosinofilik inflamasyon) gelecek tedavi olasılıkları açısından önem arz etmektedir.

Nötrofil elastaz aktivitesinin bronşektazi olguları arasında farklılık gösterdiği ve bu aktivite ile alevlenme nedeni hastane yatışı, ilk alevlenmeye kadar geçen süre ve tüm sebeplere bağlı ölümün ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Shoemark ve arkadaşları ise “neutrophil elastase airway test (NEATstik)” testi ile hastaların risk gruplamasını gerçekleştirmiştir (9).

State of the art management of bronchiectasis

Dr. Anne O'Donnell

Hastaların bireyselleştirilmiş tedavi planlamasının öncelik sırasının Şekil 9'daki üzerinden yapılması önerilmektedir.



Şekil 9. Hastaların bireyselleştirilmiş tedavi planlamasının öncelik sırası

Referanslar

1. Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M, Jayaram L, Crichton ML, Karalus N et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2019 Oct;7(10):845-854. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30191-2. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31405828.
2. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2019 Oct;7(10):855-869. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30185-7. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31405826.
3. Chalmers JD, Cipolla D, Thompson B, Davis AM, O'Donnell A, Tino G, et al. Changes in respiratory symptoms during 48 weeks treatment with ARD-3150 (inhaled liposomal ciprofloxacin) in bronchiectasis: results from the ORBIT-3 and -4 studies. *Eur Respir J.* 2020 Jun 18:2000110. doi: 10.1183/13993003.00110-2020. Epub ahead of print. PMID: 32554534.
4. Sibila O, Laserna E, Shoemark A, Keir HR, Finch S, Rodrigo-Troyano A, et al. Airway Bacterial Load and Inhaled Antibiotic Response in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jul 1;200(1):33-41. doi: 10.1164/rccm.201809-1651OC. PMID: 31109172.
5. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, Loebinger MR, Blasi F, Sibila O, et al. Phase 2 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatic in Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 7. doi: 10.1056/NEJMoa2021713. Epub ahead of print. PMID: 32897034
6. Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019 May 16;380(20):1941-1953. doi: 10.1056/NEJMra1813799. PMID: 31091375.
7. Ramsey KA, Chen ACH, Radicioni G, Lourie R, Martin M, Broomfield A, et al. Airway Mucus Hyperconcentration in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar 15;201(6):661-670. doi: 10.1164/rccm.201906-1219OC.
8. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, Dicker A, Wrobel K, Elborn JS, Walker B, Martin SL, Marshall SE, Huang JT, Fardon TC. et al. Neutrophil Elastase Activity Is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 May 15;195(10):1384-1393. doi: 10.1164/rccm.201605-1027OC.

9. Shoemark A, Cant E, Carreto L, Smith A, Oriano M, Keir HR, et al. A point-of-care neutrophil elastase activity assay identifies bronchiectasis severity, airway infection and risk of exacerbation. *Eur Respir J*. 2019 Jun 13;53(6):1900303. doi: 10.1183/13993003.00303-2019. PMID: 31151955.

Oturum Adı: Symposium: Managing frailty in patients with acute or chronic lung disorders

Akut ya da Kronik Akciğer Hastalıklarında Kırılabilirlik Yönetimi

Oturum Numarası: 490

Özetleyen: Dr. Öğr. Üy. Bilge YILMAZ KARA

Kurum: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

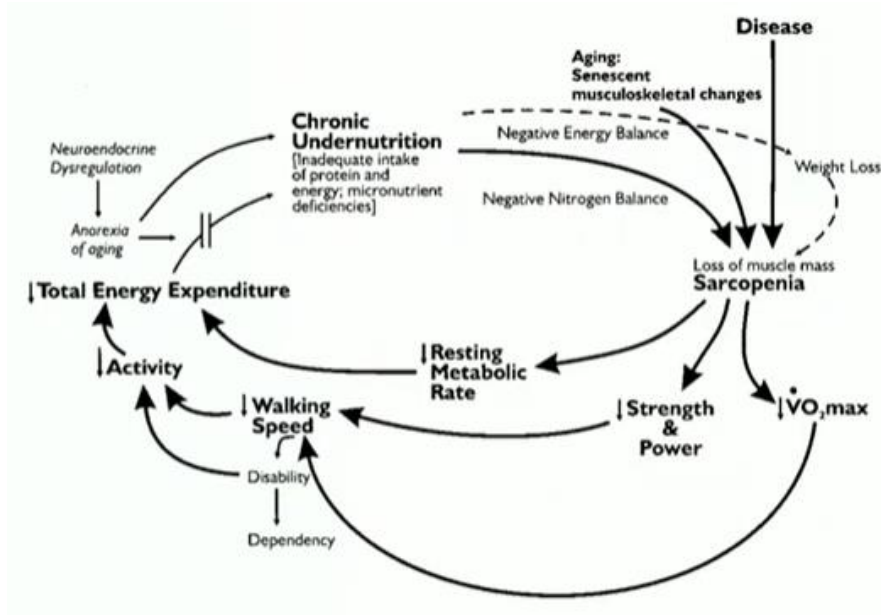
E-mail: drbilgeyilmaz@hotmail.com

Özet:

Kırılabilirliğin Tanısı, Değerlendirilmesi ve Takibi

Matteo Cesari

Kırılabilirlik (frailty) bir hastalık değildir. Kırılabilirlik, çeşitli nedenlerle bir bireyin başkasına fiziksel bağımlılık ve/veya ölüm riskini arttıran, azalmış fizyolojik işlevlerle karakterize azalmış dayanıklılık halini tanımlayan oldukça heterojen bir tıbbi sendrom olarak tanımlanabilir. Kırılabilirlik, organizmanın yaşa bağlı homeostatik rezervlerinin tükenmesi ve sonuçta ortaya çıkan strese dayanıksızlık durumudur. Kırılabilirliğin Şekil 1’de gösterilen şemaya göre tanımlanması Geriatri’de fiziksel bağımlılık durumunu tanımlamada altın standart yöntemdir.



Şekil 1. Kırılabilirliğe neden olan semptom ve bulguların kısır döngü şeması

*Fried ve arkadaşları (1) tarafından bildirilen kırılgnlık kriterleri Şekil 1'deki şemanın pratiğe uyarlanmış halidir:

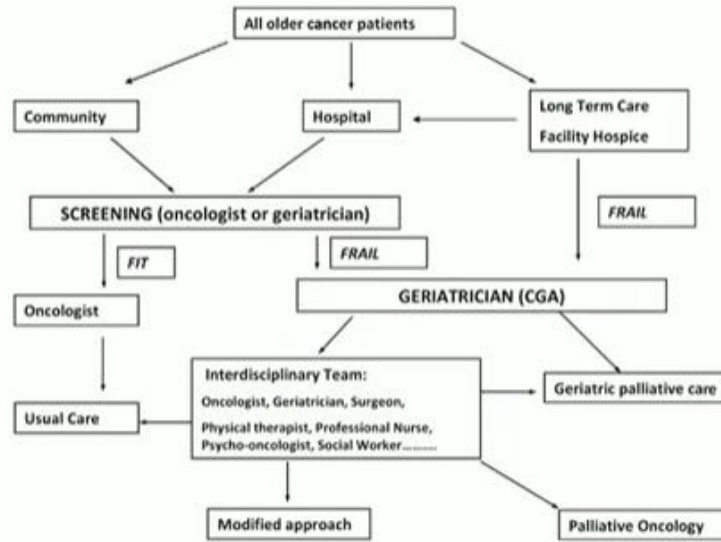
Kırılgnlık Kriterleri

- İstemsiz kilo kaybı ve kas kaybı (sarkopeni): Son bir yıl içinde > 4,5 kg kayıp
- Zayıflık: El kavrama gücünün (cinsiyet ve beden kitle indeksine göre) %20'nin altında olması
- Dayanksızlık; bitkinlik: Hastanın kendinde 'bitkinlik' durumu olduğunu beyan etmesi
- Yavaşlık: Yürüme süresi/4,5 m (cinsiyet ve beden kitle indeksine göre) %20'nin altında olması
- Düşük fiziksel aktivite: Harcanan enerjinin (Kcal/hafta) %20'nin altında olması
Erkeklerde <383 kcal/hafta, Kadınlarda <270 kcal/hafta

1-2 kriter pozitifliği: Kırılgnlık öncesi(pre-frailty) ya da orta kırılgn, 3 ya da daha fazla kriter pozitifliği: Kırılgn fenotip

Literatürde organizmanın homeostatik rezerv durumunu belirlemek ve pratiğe dökmek için birçok yöntem bulunmaktadır (67 yöntem/9 tanesi >200 atıf almış). Bu yöntemler arasında orta derecede bir uyum bulunması nedeni ile klinikte kullanılabilir standartlar oluşturmak oldukça zordur.

Balducci ve ark. tarafından klinik düzeyde kırılgn bireye bireysel yaklaşım sağlamayı kolaylaştıracak bir algoritma tanımlanmıştır (Şekil 2):



Şekil 2. Klinik pratikte kırılganlık algoritması

Şu anki sağlık sistemindeki tüm yaklaşımlar hastalık odaklı olduğundan, yaşlı değerlendirmesi ve bakımı için uygun değildir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeni yayımlanmış ‘Entegre Yaşlı Bakımı’ (Integrated Care for Older People) isimli kitaptan konu ile ilgili detaylı bilgilere ulaşılabilir.

Referanslar

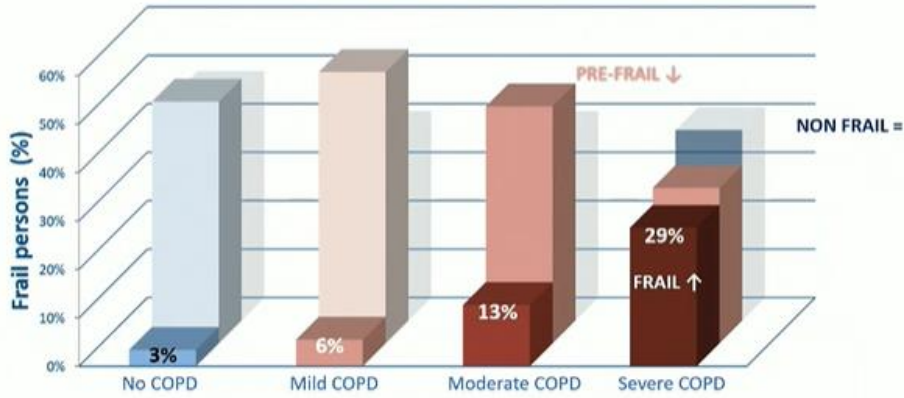
1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56:M146–156.

Kronik Akciğer Hastalıklarında Kırılganlık

Lies Lahousse

KOAH’ta kırılganlık, doğal fonksiyonel kayıp ve solunum yolu enfeksiyonlarına karşı hassasiyetin artması olarak tanımlanabilir. Aynı forse ekspiratuvar volüm 1. saniye (FEV1) değerlerine sahip iki hasta klinik prezentasyon ve prognoz konusunda farklı seyir izleyebilir. Bu genetik mirasla ilişkilendirilen rezerv kapasite ile ilişkilidir. Lahousse (konuşmacı) ve ark.’nın KOAH’ta kırılganlığın değerlendirildiği çalışmasında, kırılganlık; el kavrama gücü, son 1 yılda kaybedilen vücut ağırlığı, düşkünlük, fiziksel aktivite ve yürüme hızı ile değerlendirildi. 3 veya daha fazla kriterin sağlanması kırılganlık olarak değerlendirildi ve 75 yaş üstü toplumda kırılganlık oranı yaklaşık %6 saptandı. İlginç olarak; kırılgan yaşlıların spirometriye koopere olamama-değerlendirilemeyen test sonuçları elde etme ihtimalleri, kırılgan olmayanlara göre 3 kat daha fazlaydı. Bu nedenle kırılgan yaşlılarda KOAH tanısı

gerçekte olduğundan daha az çıkabilir. Çalışmada KOAH'lı hastalarda kırılabilirlik oranının KOAH tanısı olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu sonucuna varıldı (%10'a karşılık %3). Havayolu obstrüksiyonunun derecesi arttıkça kırılabilirlik oranı da artmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. KOAH'ın ağırlığı ve kırılabilirlik yüzdelerinin ilişkisi

'Kırılabilirlik öncesi'(pre-frailty) ise 1 ya da 2 kriter pozitifliği olarak tanımlanır. 'Kırılabilirlik öncesi' prevalansı KOAH'lı hastalarda obstrüksiyon derecesi ile ters orantılı iken, kırılabilir olmayan katılımcı prevalans değerleri KOAH'ın evrelerine göre farklılık göstermemiştir. Bu durum KOAH'ın erken evrelerinde bile kırılabilirliğin başladığını ve kırılabilir ağır KOH'lı hasta grubu genellikle hafif KOAH'lı-kırılabilir öncesi hasta grubundan köken aldığını düşündürüyor. Konu ile ilgili sonuçlara varabilmek için çalışmanın uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

KOAH ve kırılabilirliğin ortak mekanizmaları, yaş,sigara kullanımı,düzensiz inflamasyon ve endokrin disfonksiyondur. Hem KOAH'ta hem de kırılabilir bireylerde IL-6 gibi sistemik inflamasyon belirteçleri artmıştır.

Kırılabilir KOAH hastalarında yaşam kalitesini gösteren anketlerin sonuçları daha olumsuz çıkmıştır. Kırılabilirlik KOAH'ta hastaneye yatış sıklığını,süresini ve mortaliteyi artırır. Ağır kırılabilirlik sık hastane başvurusu ile ilişkili bulunmuştur.KOAH akut atağı nedeni ile yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı olan hastalarda hastane içi mortalitenin bağımsız risk faktörlerinden biri yaş (OR 1,95) diğeri ise kırılabilirliktir (OR 4,12).

Çıkarımlar:

- KOAH'lı hastalarda kırılabilirlik sıktır (>%10).

- Kırılgnlık ve KOAH ortak inflamatuvar mekanizmalara sahiptir.
- Kırılgnlık KOAH için en iyi mortalite belirteçidir.

İskelet Kası Kök Hücreleri ve Kapiller Damarlar: KOAH'lı Hastaların Çizgili Kas Hücrelerinin Önemli Komşuları

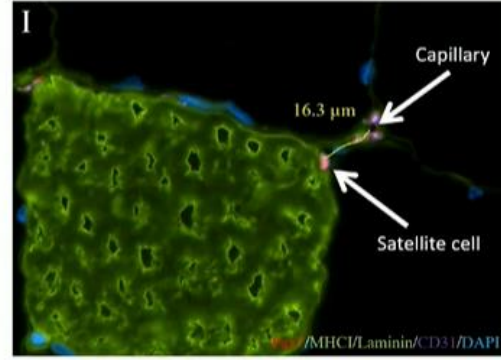
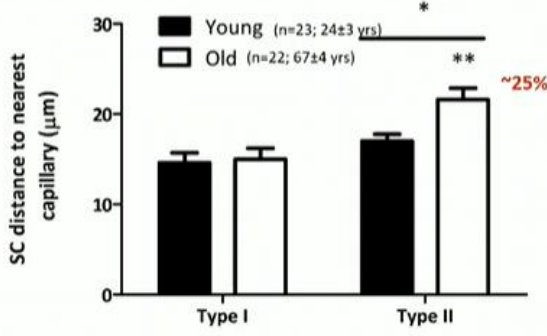
Tim Snijders

İskelet kası disfonksiyonu KOAH'ta iyi anlaşılmış bir konudur. Temel özellikleri bacak kaslarında zayıflık, atrofi ve kas lifi tiplerindeki değişikliklerdir. Bu değişiklikler pulmoner fonksiyonlardan bağımsız olarak egzersiz intoleransına neden olur. KOAH hızlanmış kas yaşlanması ile karakterize bir hastalıktır.

Çizgili kas hücrelerinin çekirdekleri (myonuclei) post-mitotiktir yani bölünüp çoğalmaya olanak sağlamazlar. Sadece iskelet kası kök hücreleri; diğer adı ile satellit hücreler, iskelet kası hücresi üretebilir. Rejenerasyon, hücre tamiri ve egzersize yanıtta sorumlu olan transkripsiyonel bilgi içerirler. Bu hücrelerin içeriği ve fonksiyonu yaşla birlikte azalmaktadır. Egzersiz ve rehabilitasyon, satellit hücreleri aracılığıyla myonuclei sayısının artırılmasını sağlar.

Özellikle de tip 2 kas hücrelerinde yaşlılarda satellit hücre sayısı genç erişkinlere göre belirgin oranda azdır. Satellit hücre sayısı benzer yaş grubundaki KOAH'lı olmayan hastalara göre daha düşüktür. Ancak bunların KOAH'lı hastalarda neden az olduğu ya da daha az fonksiyon gösterdiği bilinmemektedir.

Satellit hücrelerinin vakuolizasyonu ve diferansiyasyonuna neden olan kimyasal sinyaller hem kasın kendisi aracılığı ile hem de anatomik olarak kas lifine en yakın yerde bulunan kapillerler aracılığı ile iletilirler. Kapiller damar ve satellit hücre arasındaki mesafe elektron mikroskopi yöntemi ile ölçülebilir (Şekil 1). Tip 2 kas liflerinde kapiller-satellit hücre arasındaki mesafe sağlıklı yaşlılarda, genç erişkinlere göre daha uzundur ve uzun süreli egzersiz sonucu bu mesafenin azaldığı gösterilmiştir.



Şekil 1. Satellit hücrenin en yakın kapiller ile arasındaki mesafeyi gösteren immün histokimya görüntüsü (sağ), özellikle tip 2 kas liflerinde bu mesafenin sağlıklı yaşlılarda, genç erişkinlere göre artmış olduğunu gösteren grafik (sol).

Konuşmacının konu ile ilgili yaptığı bir araştırmada; KOAH'lı hastalarda kas satellit hücreleri ile kapiller damarlar arasındaki anatomik mesafenin benzer yaştaki KOAH'ı olmayan kontrol grubu ile ve genç erişkinlerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 8 sağlıklı genç, 8 sağlıklı yaşlı ve 8 orta-ağır KOAH'lı hastadan kas biyopsisi alınmıştır. Yaşlı kontrol grubu ile KOAH'lı hasta grubu benzer yaş grubundan seçilmiştir ve beden kitle indeksleri benzerdir. Çalışmanın ön sonuçlarına göre; KOAH'lı hasta grubu ile yaşlı kontrol grubunun biyopsi örnekleri arasında tip 2 kas lifi satellit hücre içeriği açısından fark bulunmamıştır. Ancak KOAH'lı hasta grubunda hem tip 1 hem de tip 2 kas hücresi kapillerizasyonunun anlamlı oranda az olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubundaki hastalara göre KOAH grubundaki hastaların biyopsi örneklerindeki tip 1 kas liflerinde satellit hücre-kapiller arası mesafenin anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır. KOAH hastalarında satellit hücre fonksiyonunun azalması bu anatomik mesafenin artmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çıkarımlar:

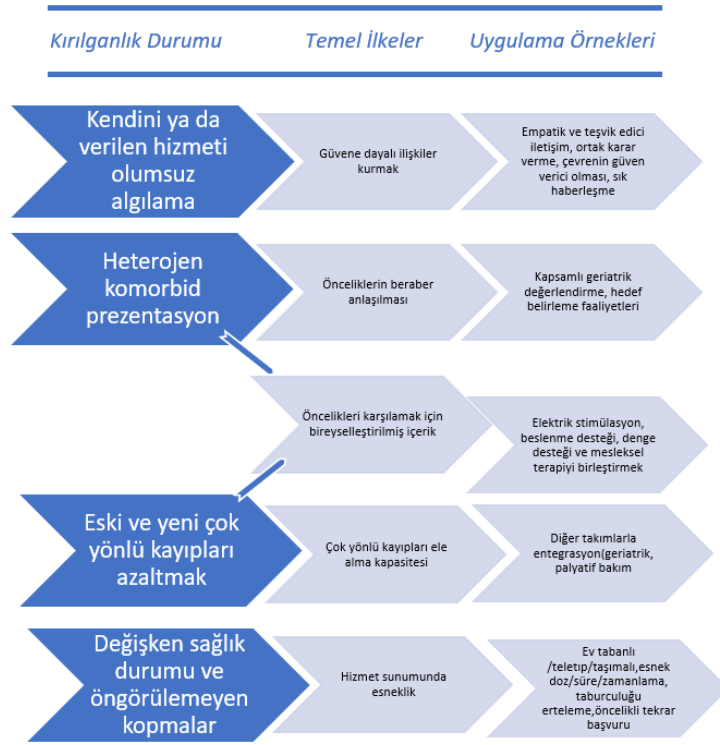
- KOAH'lı hastalarda kas satellit hücre içeriği aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle benzerdir.
- Tip 1 ve tip 2 kas lifi kapillerizasyonu hem yaşlı hem de genç kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır.
- Kas satellit hücrelerinin en yakın kapiller ile arasındaki mesafe KOAH'lı hastalarda anlamlı derecede artmıştır.

Kırılğanlığın Düzeltilmesinde Rehabilitasyon Girişimleri

Matthew Maddocks

Kırılğanlığı ertelemek ve geri çevirmek için kullanılan rehabilitasyon yöntemleri şunlardır: güç egzersizleri, beslenme takviyeleri, kapsamlı geriatrik değerlendirme (Comprehensive Geriatrician Assessment-CGA), ev ziyaretleri, sağlık eğitimi, danışmanlık, hormon takviyeleri ve karma egzersizlerdir. Bunlardan egzersiz eğitimi en etkili ve an kolay uygulanabilir girişim olarak değerlendirilebilir.

816 stabil KOAH'lı hastada yapılan bir çalışmada; rehabilitasyon sonrası tüm hastalarda kırılğanlık düzeyi azalmış, hastalar daha dinç hale gelmiştir. Rehabilitasyon öncesinde Fried'in fenotip modeline göre 'kırılğan' olarak adlandırılan hastaların %62'sinin (71/115) rehabilitasyon sonrasında 'kırılğan' olarak değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda 'kırılğan' gruba baktığımızda rehabilitasyon sonrasında Fried kırılğanlık skalasında kilo kaybı hariç tüm parametrelerde düzelme sağlamış. Rehabilitasyonu tamamlayabilen kırılğan KOAH hastalarında en çok m MRC dispne skalası, egzersiz kapasitesi, CAT ve HADS gibi hastanın kendini değerlendirdiği sonuç skalalarında düzelme olmuştur. Rehabilitasyon programını tamamlayamayan bireyler değerlendirildiğinde; kırılğan katılımcıların %55'inin programı tamamlayabildiği, kırılğan olmayanların %75'inin, 'güçlü-fit' katılımcıların ise %85'inin tamamlayabildiği gözlenmiştir. Kırılğanlığın programı tamamlamayı tahmin eden en kuvvetli prediktör olduğu saptanmıştır. Brighton ve ark.'nın 19 kırılğan KOAH'lı ile yaptığı bir başka çalışmada ise, 9 hasta programı tamamlayamamış, bir grup hasta ise kopmalar yaşamıştır. Çalışmada rehabilitasyonun geliştirilmesi için verilen öneriler Şekil 1 'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Hastaların egzersize dayalı rehabilitasyon müdahalelerine ilişkin deneyimini iyileştirmek amaçlı öneriler

Çıkarımlar:

- Kırılganlık rehabilitasyonla önlenebilir ya da geri döndürülebilir.
- Kronik pulmoner hastalığı olan kırılgan bireylerde egzersiz yararlı bir girişim olabilir.
- Pulmoner rehabilitasyon kırılgan hastalara uyum sağlayabilmek için kaliteden ödün vermeden esneklik göstermelidir.

Oturum Adı: Symposium: E-cigarette or Vaping, product use Associated Lung Injury (EVALI)

Oturum Numarası: 491

Özetleyen: Uzm. Dr. Hüseyin ARIKAN

Kurum: YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi

E-mail: arikanhuseyin@gmail.com

Özet:

Sofia Belo Ravara ve Jørgen Vestbo başkanlığındaki oturum 4 başlıkta gerçekleştirilmiştir.

Heated tobacco products- differences and uncertainties

Bern Üniversitesinden (İsviçre) Reto Auer ısıtılmış tütün ürünleri- farklılıklar ve belirsizlikler konusunu sunmuştur. Tütün ısıtma sistemleri (THS) “dumansız, ısıtılmış ama yanmayan” son teknoloji ürünleri olarak pazarlanmaktadır. Tütünü yakmadan ısıtmaktadır. Böylece tütünün tadının duman olmadan sağladığı iddia edilmektedir. Çıkan duman ise duman olarak değil tütün buharı olarak ifade edilmektedir. Bu buhar ortamdan çabucak dağıldığı için pasif içicilik olmadığı iddia edilmektedir. “Tam yanma” bir yakıt ile oksidanın etkileşimi ile ortaya çıkan yüksek ısılı ekzotermik reaksiyondur. Bir hidrokarbonun tam yanmasında son ürün karbondioksit, su ve ısıdır. “Tamamlanmamış yanma” durumunda ise yeterli oksijen yoktur. Termokimyasal dekompozisyon veya piroliz olarak da isimlendirilir. Sigara dumanındaki organik volatil bileşikler (OVC), polsiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve karbonmonoksidin (CO) kaynağı budur. Duman piroliz esnasında ortaya çıkan tamamlanmamış yanma ürünlerinden oluşur. Aerosol ise genel bir tanımdır ve havada asılı kalan partikülleri ifade eder. Buhar ise bambaşka bir şeydir. Bir maddenin gaz halidir ve bir buharı soğutursanız yeniden aynı maddeyi elde edersiniz. Ama “sigara buharını” soğutursanız sigara elde etmezsiniz yeni maddeler elde edersiniz. THS analiz edildiğinde sigara dumanı ile aynı bileşenler daha az miktarlarda saptanmıştır (1, 2). Farklı cihazlardan çıkan ısıtılmış tütün dumanının sigara dumanı ile kıyaslanmasında sigara dumanına göre daha az miktarda nikotin içermesinin yanı sıra zararlı bileşenleri de içerdiği gösterilmiştir (Şekil 1) (3). Endüstri destekli çalışmalara güvenmemek gereklidir. Bağımsız çalışmalara ihtiyaç vardır.

E-cigarettes and smoking cessation: the evidence or the non-evidence

Copenhagen Üniversitesi'nden (Danimarka) Charlotta Pisinger e-sigaralar ve sigarayı bırakma konusunu sunmuştur. İnternet ortamı elektronik sigaraların sigarayı bırakmayı ne kadar kolay hale getirdiği haberleriyle doludur. Ama bilimsel kanıtlara baktığımızda durum böyle midir? En iyi kanıt randomize kontrollü çalışmalardan gelmektedir. Altı aydan daha az takip süresi olan sigarayı azaltma çalışmaları ve 100'den az katılımcısı olan pilot çalışmalar dışlandığında 4 randomize kontrollü çalışma tespit edilmiştir (Tablo 1). Bunların birisi klinik çalışma iken 3'ü pragmatik çalışmalardır. Çalışmalara 657 ile 6000 arası katılımcı dahil edilmiştir. Kontrol gruplarına en sık nikotin replasman tedavisi verilmiştir. Sigarayı bırakma oranları pragmatik çalışmalarda ziyadesiyle düşük (%4,8- %7,3) saptanırken klinik çalışmada %18 olarak bulunmuştur. Gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği bir meta analizde e-sigaralar ile sigarayı bırakma ihtimali %32 daha düşük bulunmuştur (4). E-sigara kullanımı geçtiğimiz 10 yılda İngiltere'de teşvik edilmiştir. İngiltere, ABD ve Avustralya'nın 1196 ile 2016 arasındaki sigara içme prevalansı karşılaştırıldığında çok benzer bir eğilim gözlenmektedir. Ancak İngiltere'de e-sigara kullanma oranları diğer ülkelere kıyasla çok daha yüksektir (sırasıyla %6,3-%2,8-%1,2). Bu yüksek oran sigara bırakma oranlarına yansımamıştır. İngiltere tütün kontrolünde Avrupa birincisidir ve bu başarısında tütün fiyatlarının çok yüksek olmasının ana belirleyici olması daha olasıdır. E-sigaraların sigarayı bırakmada yardımcı olacağı iddiası tüm sigara içenlerin e-sigara kullanmaya geçeceği varsayımına dayandırılmıştır. Ancak gerçek yaşam verilerine göre 10 kişiden 7 ya da 8'i sigara kullanmaya devam etmiştir (ikili kullanım). Buna göre çoğu e-sigara kullanıcısı bunları sigara yerine değil sigaraya bir tamamlayıcı olarak kullanmaktadır. İkili kullanım sigara içmeden çok daha zararlı olabilir. Toplum tabanlı kesitsel çalışmalar ve longitudinal kohort çalışmaları daha kötü solunumsal semptomlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İtalya'da 15406 kişi ile yüz yüze yapılan bir toplum taramasında e-sigara kullanımı %6 olarak bildirilmiştir. Bunların %13'ü e-sigara kullanımı sonrası sigarayı bıraktığını, %22'si ise bıraktıktan sonra yeniden başladığını bildirmiştir. Sonuç olarak e-sigaraların sigara bırakmada daha etkin olduğunu gösteren yeterli veri bulunmamaktadır.

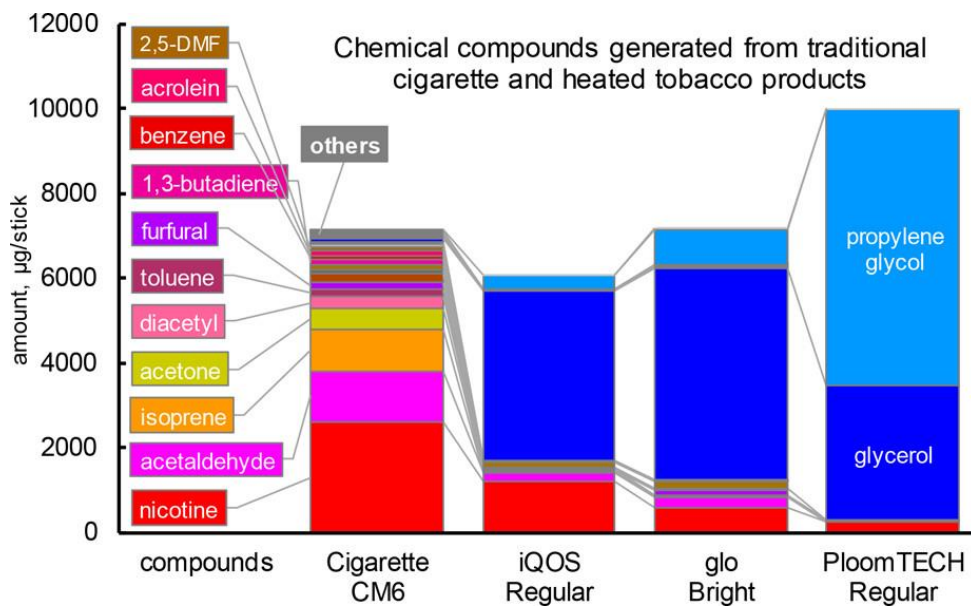
Clinical aspects of lung injury associated with e-cigarettes or vaping

New York Üniversitesi Grossman Tıp Fakültesinden (ABD) Mikhail Kazachkov E-sigara ilişkili akciğer hasarının klinik yönleri konusunu sunmuştur. ABD'de Şubat 2020 itibariyle 2807 olgu ve 68 ölüm (%2,4) bildirilmiştir. Hastaların 2/3'ü erkeklerden oluşmuştur.

Neredeyse %80'i 35 yaşın altında saptanmıştır. Klinik özellikler son derece non-spesifiktir. Genel pulmoner semptomlar ve artmış inflamasyon belirteçleri izlenmektedir (5). Radyolojik olarak akciğer grafisinde periferik ve perikardiyak alanların korunduğu puslu opasiteler gözlenmiştir. Toraks BT'de benzer şekilde buzlu cam alanları bildirilmiştir (6). Tanı ağırlıklı olarak hikâyeye dayanmaktadır. Çoğunlukla bir dışlama tanısıdır. Bronkoalveolar lavaj sıvısında E vitamini asetat tespit etmek tanıya yardımcı olabilir. Ne yazık ki EVALI, SARS-CoV-2 ve MIS-C birbiriyle örtüşebilir.

Pathology of Vaping-Associated Lung Injury

Mayo Klinikten (Arizona, ABD) Yasmeen Butt e-sigara ilişkili akciğer hasarının patolojisini sunmuştur. E-sigara ilişkili akciğer hasarının patolojisi temel olarak nonspesifiktir. Organize pnömoni (%76), akut fibrinöz organize pnömoni (%48), difüz alveolar hasar (%24) olarak ortaya çıkabilen akut akciğer hasarıdır. Havayolları merkezinde ve difüz olarak görülür. Köpüksü makrofajlar ve bronşiyolit görülebilir. E-sigara ilişkili akciğer hasarında gözlenen patolojik bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir (7, 8). Mevcut bulgulara göre e-sigara ilişkili akciğer hasarı eksojen lipoid pnömoni olarak değerlendirilmemiştir. Oil Red O (ORO) ile boyanan makrofajlar e-sigara ilişkili akciğer hasarına spesifik değildir. Epitel hasarına yol açan herhangi bir durumda karşılaşılabılır. Makrofajlardaki köpüksü materyalin mahiyeti tespit edilememiştir (e-sigara sıvısı, sürfaktan, diğer endojen lipidler...). Bu tabloya neyin yol açtığı bulunamamıştır (E vitamini asetat?). Asemptomatik e-sigara tüketicilerinde patolojiyle ilgili bilgi yoktur. Uzun dönemli etkileri bilinmemektedir.



Şekil 1. Geleneksel sigaralar, iQOS, glo ve Ploom TECH'ten üretilen kimyasal bileşiklerin karşılaştırılması

(3)

Tablo 1. E-sigara ile sigara bırakmanın denendiği randomize kontrollü çalışmalar

	Çalışma tipi	n	Karşılaştırma	6. ayda bırakma oranı	Kontrol grubundan önemli ölçüde daha iyi mi?	6. ayda devam eden e-sigara kullanımı
Bullen 2013 ⁽⁹⁾	pragmatik	657	1. Nikotin bandı 2. Nikotinsiz e-sigara	%7,3	hayır	%38
Halpern 2018 ⁽¹⁰⁾	pragmatik	6006	1. NRT/Vareniklin/Bupropion 2. Mali teşvikler	%4,8	hayır	?
Hajek 2019 ⁽¹¹⁾	klirik	886	NRT	%18	evet	%80
Walker 2020 ⁽¹²⁾	pragmatik	1124	1. Nikotin bandı 2. Nikotin bandı + Nikotinsiz e-sigara	%7*	evet	%45

*: girişim grubu: Nikotinli e-sigara + nikotin bandı NRT: nikotin replasman tedavisi

Tablo 2. E-sigara ilişkili akciğer hasarında gözlenen patolojik bulgular (7, 8)

Histolojik Özellikler	%
Köpüksü/Vakuole makrofajlar	100
Köpüksü/Vakuole pnömositler	100
İntraalveolar fibrin	94
Bronşiolit	78
Bronşial mukozal ülserler	67
İnterstisyel ödem	65
Nötrofiller	53
Kronik interstisyel inflamasyon	53
Pigmente makrofajlar	41
Eozinofili	29
Granülomlar	0
Eksojen Lipoid pnömoni	0

Çıkarımlar:

- Tütün ısıtma sistemlerinden geleneksel sigaralardan salınan aynı kimyasallar salınmaktadır. Tamamlanmamış yanma veya piroliz söz konusu olduğundan açığa çıkan buhar değil dumandır. Dumansız iddiası kapalı mekanlardaki sigara yasağını tehlikeye sokmaktadır.
- E-sigara ların sigara bırakmada daha etkin olduğunu gösteren yeterli veri bulunmamaktadır. Pragmatik randomize kontrollü çalışmalarda düşük bırakma oranları izlenmektedir. Gerçek yaşam bulguları sigara bırakmaya engel olabileceğini düşündürmektedir.

- E-sigara ilişkili akciğer hasarı ciddi bir klinik durumdur. Klinik semptomlar non-spesifiktir ve tanı hikâyeye dayanır.
- E-sigara ilişkili akciğer hasarında akut akciğer hasarının tüm formları görülebilir. Dokuda ve BAL'da köpüksü makrofajlar görülebilir. Ancak ORO tanısız olarak yardımcı değildir. E-sigara ilişkili akciğer hasarı eksojen lipoid pnömoni değildir. Toksik ilaç reaksiyonlarına ve zararlı kimyasal duman maruziyetlerine benzeyebilir.

Referanslar

1. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA internal medicine*. 2017;177(7):1050-2.
2. Davis B, Williams M, Talbot P. iQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tobacco Control*. 2019;28(1):34-41.
3. Uchiyama S, Noguchi M, Takagi N, Hayashida H, Inaba Y, Ogura H, et al. Simple Determination of Gaseous and Particulate Compounds Generated from Heated Tobacco Products. *Chemical research in toxicology*. 2018;31(7):585-93.
4. Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annual review of public health*. 2018;39:215-35.
5. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Final Report. *New England Journal of Medicine*. 2019;382(10):903-16.
6. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporale A, Tazelaar H, et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology*. 2020;294(3):491-505.
7. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ, et al. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(18):1780-1.
8. Mukhopadhyay S, Mehrad M, Dammert P, Arrossi AV, Sarda R, Brenner DS, et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping). *American journal of clinical pathology*. 2020;153(1):30-9.
9. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9905):1629-37.
10. Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, Brophy C, Troxel AB, Volpp KG. A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(24):2302-10.
11. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *The New England journal of medicine*. 2019;380(7):629-37.
12. Walker N, Parag V, Verbiest M, Laking G, Laugesen M, Bullen C. Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(1):54-64.



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

OCAK-2021