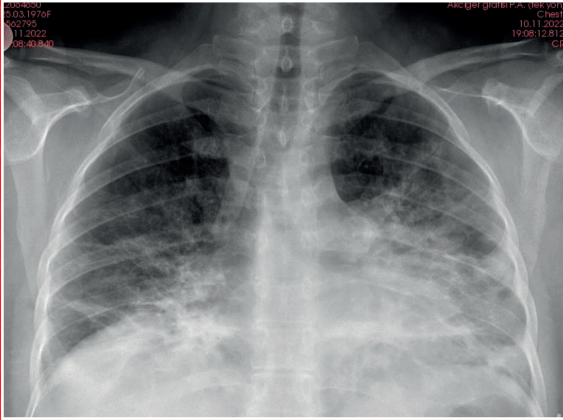




# AKCIĞER BÜLTEN

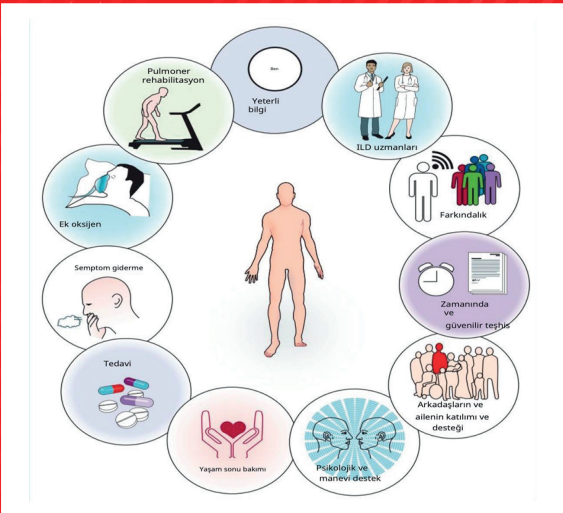
Cilt: 12 • Sayı: 1 • Yıl: 2024



**5** Rehberlere Göre Sarkoidoz Yönetimi  
Prof. Dr. Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR

**11** Kanser Hastalarında Pulmoner  
Tromboemboli Tedavisi ve Profilaksisi  
Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ

**25** N2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri  
Cerrahi Endikasyon  
Prof. Dr. Akif TURNA



ISSN: 2667-8020

**Yayın Sahibi**

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına  
Akın Kaya

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü**

Akın Kaya

**Editörler**

Mehmet Bayram  
Dildar Duman

**Yayın Kurulu**

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

**Grafik-Tasarım**

Cihat Özönel

**Yayın Adı**

Akciğer Bülten

**Yayın Türü**

Yerel Süreli

**Yayın Şekli**

4 Aylık (Türkçe)

**Yayın Tarihi**

Nisan 2024

**Yayın İdare Merkezi:**

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

**Basım Yeri**

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

# İçindekiler

- 5 Rehberlere Göre Sarkoidoz Yönetimi  
Prof. Dr. Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR
- 11 Kanser Hastalarında Pulmoner  
Tromboemboli Tedavisi ve Profilaksisi  
Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ
- 25 N2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseriinde  
Cerrahi Endikasyon  
Prof. Dr. Akif TURNA
- 31 Erişkinde Kistik Fibrozis Yönetimi  
Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN
- 38 Fibrotik Akciğer Hastalıklarında Pulmoner  
Rehabilitasyon ve Palyatif Bakım  
Doç. Dr. Özlem ORUÇ
- 44 Pulmoner Tutulumlu Mikroskopik Polianjitis Olgusu  
Dr. Öğr. Üyesi Olcay AYÇİÇEK

# Yazım Kuralları

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

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

Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmıdır. Dergi isimleri "Index Medicus" ve "Ulakbim/Türk Tıp Dizini"ne göre kısaltılmalıdır. Kaynakların yazımlı aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır.

Kaynak bir dergi ise;

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

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

Kaynak bir dergi eki ise;

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

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

Kaynak bir kitap ise;

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

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

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

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

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

Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

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

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

Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;

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

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

Kaynak bir web sitesi ise;

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

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

Kaynak tez ise;

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

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

# Editörden



Değerli okuyucularımız;

Akciğer Bülten'in 2024 yılı ilk sayısı ile karşınızdayız. Bu sayımızda da bilgilerimizi güncellediğimiz, klinik pratiğimize de katkı sağlayabilecek, keyifle okunabilecek yazılara yer vermeye çalıştık.

Rehberlere Göre Sarkoidoz Yönetimi, Kansere Hastalarında Pulmoner Emboli Tedavisi, N2 KHK'da Cerrahi Endikasyonu, Erişkinde Kistik Fibrozis Yönetimi, Fibrotik Akciğer Hastalıklarında Pulmoner Rehabilitasyon ve Palyatif Bakım gibi güncel konular değerli hocalarımız tarafından kaleme alındı.

6-9 Mart 2024 tarihinde, UASK 2024 kongremizi zengin bilimsel içeriği, çok yoğun bir katılım ve olumlu geri dönüşlerle tamamlamış bulunuyoruz. Sizleri şimdiden UASK 2025 kongremize davet ediyor, yine zengin bilimsel içeriği ile göğüs hastalıkları alanına değer katacağını ve hepimize iyi geleceğini düşündüğümüz bir kongrede bir arada olmayı diliyoruz.

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

İyi okumalar...



## Prof. Dr. Mehmet BAYRAM

İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul



## Prof. Dr. Dildar DUMAN

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



## Prof. Dr. Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

# Rehberlere Göre Sarkoidoz Yönetimi

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen kronik, granülomatöz bir hastalıktır, her sistem etkilenebilirse de en sık akciğerler ve toraks içi lenf nodları tutulur. Klinik tablo çok değişkendir, hiç belirtisi olmayan rastlantıyla tanı alan olgular olduğu gibi tekrarlayan, ilerleyici, ağır ve yaşamı tehdit eden tablolar da görülebilir. Farklı tablolarla ortaya çıkabilen sarkoidozun tanısında klinik, radyolojik, histopatolojik bulgulardan yararlanılır; genel olarak tanıda üç kriter kullanılır: uyumlu klinik ve/veya radyolojik tablo; bir veya daha fazla doku örneğinde nekrozsuz granülomatöz inflamasyon varlığı; granülom yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması.

Hastalığın seyri, prognozu da hastadan hastaya değişmektedir. Hiç tedavi almadan kendiliğinden iyileşen olgular olduğu gibi tedavisi kesilemeyen, tedaviye yanıt vermeyen hastalar da vardır.

Kliniği, seyri, tedavi gereksinimi birbirinden farklı bu hastalar için gerek tanı gerekse tedavide rehberlere gereksinim vardır. Ancak 1999'da Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society-ERS), Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society-ATS) ve Dünya Sarkoidoz ve Diğer Granülomatöz Hastalıklar Derneği'nin (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders-WASOG) sarkoidoz tanı ve tedavisi için yayım-



ladığı ortak metinden sonra uzun süre herhangi bir rehber yayımlanmamıştır. İngiliz Toraks Derneği (British Thoracic Society-BTS) 2020 yılında akciğer sarkoidozu tanı ve tedavisi için klinik uygulamaya yönelik bir metin hazırlamıştır, akciğer dışı sarkoidoza yer vermeyen bu raporda solunum yakınmalarıyla başvurabileceği için kardiyak sarkoidoz ve pulmoner hipertansiyon ele alınmıştır. Aynı yıl ATS sarkoidoz tanısı için bir klinik uygulama rehberi yayımlamıştır. ERS de 2021 yılında sarkoidoz tedavisi ile ilgili bir kılavuz sunmuştur. Bu rehberler sarkoidoz alanındaki önemli bir boşluğu doldursa da hala tartışılmalı noktalar vardır.

### REHBERLERE GÖRE SARKOİDOZ TANISI

ATS tanı rehberinde sarkoidoz tanısı için uyumlu klinik tablo, bir veya daha fazla doku örneğinde nekrozsuz granümatöz inflamasyon bulgusu ve granümatöz hastalık yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması kriterleri vurgulanmış ve bu 3 kriter ayrı ayrı tartışılmıştır. ATS rehberinde Löfgren sendromu, lupus pernio veya Heerford sendromu gibi tabloların sarkoidoz tanısını kuvvetle desteklemesi nedeniyle doku tanısına gerek duyulmayacağı ve lenf nodu biyopsisi gerekmediği belirtilmiştir. Semptomsuz bilateral hiler adenopatili olguların büyük çoğunlukla sarkoidoz çıktığı, bu olgulara tedavi gerekmediği vurgulanmış ancak bu gruba biyopsi yapıp yapılmaması konusunda öneri getirilmemiştir; eğer biyopsi yapılmazsa bu olguların yakın izleminin gerektiği belirtilmiştir. BTS rehberi farklı bir tanı düşündürmeyen Löfgren sendromu olgularında biyopsi önermemiş, ancak takipte atipik bir durum olursa biyopsi gerekebileceği vurgulanmıştır. Ayrıca tipik tablosu olup, tipik görüntüleme bulguları stabil kalmış olgularda biyopsi olmadan multidisipliner ekip tartışmasıyla tanı konabileceği belirtilmiştir. BTS rehberi bu iki durum dışında biyopsi yapılmasını önermiştir.

BTS rehberinde biyopsi için en kolay ulaşılabilen yerlerin (deri, periferik lenf nodu) seçilmesi, böyle bir lezyon olmaması durumunda bronkoskopi ya-

pılması önerilmiştir. ATS kılavuzunda doku tanısı için önerilen yöntem endobronşiyal ultrason (EBUS) rehberliğinde lenf nodu örneklemesidir. BTS lenf nodu belirgin olan olgularda EBUS önerirken, lenf nodu olmayan parankimal tutulumun belirgin olduğu hastalarda endobronşiyal biyopsi, transbronşiyal biyopsi önermiş, bronkoalveoler lavaj yapılabileceğini belirtmiştir.

ATS rehberinde sarkoid granülomunun özellikleri vurgulanmış, ancak granülom yapan durumların çok çeşitli olması nedeniyle ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken tablolar liste halinde verilmiştir. Granülom yapacak diğer nedenlerin dışlanması konusunda ayrıntılı öykü, fizik inceleme, kuşku durumlarında ek testler önerilmiştir. Diğer nedenlerin dışlanması ilk tanı aşamasında ve izlemde atipik durumlarla karşılaşıldığında (örneğin immün süpresif tedaviye yanıt alınmaması gibi) gereklidir.

Hem ATS hem de BTS rehberi akciğer dışı organ tutulumlarının önemini belirtmiştir. BTS rehberinde tüm hastalara başlangıçta tam kan sayımı, üre, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyumu içeren biyokimyasal tetkikler, angiotensin dönüştürücü enzim (ACE), EKG, göz yakınması olanlara göz muayenesi önerilmiştir. ATS rehberinde başlangıçta tüm hastalara kalsiyum düzeyi, kreatinin, alkalen fosfataz, tam kan sayımı, EKG ve rutin göz muayenesi önerildiği belirtilmiştir. BTS rehberi sadece böbrek taşı öyküsü olanlara 24 saatlik idrar kalsiyumu bakılmasını önerirken, ATS rehberinde bu konuya değinilmemiştir. Her iki kılavuzda da D vitamini desteği gereken olgularda gelişebilecek hiperkalsemi veya hiperkalsiüri açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır.

Hem ATS hem de BTS kılavuzunda pulmoner hipertansiyon ve kardiyak tutulum konusuna yer verilmiştir. ATS kılavuzuna göre ekstrakardiyak sarkoidozu olan ve kardiyak tutulumdan kuşku-lanılan hastalara öncelikle kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır, MRG



yapılamadığında veya sonucu uyumsuz bulunduğunda kardiyak pozitron emisyon tomografi (cPET) planlanmalıdır. BTS rehberine göre ise kardiyak sarkoidoz düşünülen hastalarda önce ekokardiografi (EKO) yapılmalı, EKG veya EKO kardiyak sarkoidozu düşündürürse MRG veya PET istenmelidir; çarpıntı yakınması olan tüm sarkoidoz olgularına 24 saatlik holter bağlanmalıdır; kardiyak sarkoidoz için ileri görüntülemeleri yapılan tüm hastalar sarkoidoz ve diğer kalp hastalıklarında deneyimli multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmelidir.

Eforla göğüs ağrısı ve/veya senkop, ikinci kalp sesinin sertleşmesi, brain natriüretik peptid (BNP) değerinde yükselme, difüzyon kapasitesinde düşme, altı dakika yürüme mesafesinde düşme, eforla desatürasyon, tomografide pulmoner arterde genişleme, solunum fonksiyonlarının bozulma düzeyi ile orantısız nefes darlığı gibi durumlarda pulmoner hipertansiyondan kuşkulandırılmalı ve ilk aşamada EKO yapılmalıdır. EKO pulmoner hipertansiyonu desteklerse sağ kalp kateteri gündeme gelmelidir. ATS rehberine göre, klinik olarak pulmoner hipertansiyondan kuşkulanan ama EKO ile pulmoner hipertan-

siyon düşünülmeyen hastalarda olgu bazında karar verilmelidir.

ATS rehberi başlangıç taramalarda negatif çıkan ektrapulmoner tutulumlar açısından izlemdeki kontrollerle ilgili öneri getirmiştir. Buna göre kalsiyum, kreatinin, alkalen fosfataz düzeyleri yılda bir kontrol edilmelidir; ayrıca akut böbrek yetmezliği veya kronik böbrek yetmezliği üzerine akut böbrek yetmezliği geliştiğinde kalsiyum bakılmalıdır. Göz kontrolü, kardiyak tutulum veya pulmoner hipertansiyon açısından tarama ancak klinik olarak kuşkulandıran durumlar olduğunda gündeme gelmelidir.

BTS rehberinde önerilerin kanıt düzeyi ile ilgili vurgu yapılmamıştır. ATS rehberinde önerilerin sadece biri (başlangıçta kan kalsiyum düzeyi bakılması) güçlü öneri, diğerleri koşullu öneridir; önerilerin kanıt düzeyi düşüktür. Tanı ve ekstrapulmoner taramaya yönelik öneriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

### REHBERLERE GÖRE SARKOİDOZ TEDAVİSİ

Sarkoidoz tedavisi konusunda en tartışmalı noktalardan biri tedavi endikasyonlarıdır. Sar-

**Tablo 1. Tanıda klinik uygulamaya yönelik pratik noktalar.**

- Löfgren, Heerford sendromu, lupus pernio gibi tipik tablolarda biyopsi gerekmez.
- Doku tanısı gereken olgularda öncelikle cilt lezyonu, periferik lenf nodu gibi örnekleme en kolay lezyonlar seçilmelidir. Bu tür lezyonlar yoksa EBUS ile lenf nodundan örnek alınmalıdır.
- Sarkoidoz tanısı konan tüm hastalara ekstrapulmoner tarama amacıyla tam kan, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum düzeyi bakılmalı, EKG çekilmeli, göz muayenesi yaptırılmalıdır.
- Pulmoner hipertansiyondan kuşkulanan hastalara öncelikle EKO yaptırılmalı, EKO pulmoner hipertansiyon düşündürürse sağ kalp kateteri için değerlendirilmelidir.
- Çarpıntı yakınması olan hastalara holter takılmalıdır. Klinik tablo veya EKG bulguları ile kardiyak sarkoidoz düşünülen hastalarda öncelikli tetkik kardiyak MR olmalı, MR yapılamaz veya sonuç vermezse kardiyak PET planlanmalıdır.
- Başlangıçta negatif bulunan ekstrapulmoner taramalardan kalsiyum, kreatinin ve alkalen fosfataz yılda bir kontrol edilmelidir. Göz kontrolü tekrarı, pulmoner hipertansiyon ve kardiyak sarkoidoz açısından tetkikler klinik kuşku olduğunda yapılmalıdır.



koidozlu olguların önemli bir kısmı tedavisiz iyileşmekte veya sorunsuz izlenmektedir. Ancak fibrotik hastalığa ilerleyen ağır olgular, tedavinin kesilemediği, hatta tedaviye dirençli olgular da vardır. Sarkoidoza bağlı ölüm oranı %5 olarak kabul edilmektedir, sarkoidozda en önemli ölüm nedeni akciğer tutulumudur (fibrotik akciğer hastalığı ve/veya pulmoner hipertansiyon), kardiyak sarkoidoz da ikinci sırada gelen mortalite nedenidir.

Sarkoidozun kesin bir tedavisi yoktur, tedavi granulomatöz inflamasyonu ve bunun yarattığı sonuçları düzeltir; tedavi kesildikten sonra hastalık nüksü sıktır. Öte yandan sarkoidoz tedavisi de morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Bu nedenlerle düşük riskli olgulara tedavi başlanmamalıdır. Kimi ne zaman tedavi edelim kararı için iki kriter kullanılmaktadır: ölüm veya organ hasarı-yetmezliği riski ve yaşam kalitesinde ciddi bozulma. Tedavinin bu 2 kriter varlığında uygulanması önerisi hem ERS hem de BTS rehberinde vurgulanmıştır.

Sistemik tedavi gereken olgulara ilk basamak olarak steroid tedavisidir.

ERS kılavuzuna göre düşük riskli olgular tedavisiz izlenmeli, izlemde tedavi gereksinimi ortaya çıkan olgulara steroid başlanmalıdır. Yüksek riskli olgulara 20 mg steroid başlanmalı; orta düzeyde riskli kabul edilebilecek, yaşam kalitesi bozukluğu için tedavi planlanan hastalara olabilecek en düşük dozla (5-10 mg) steroid verilmelidir. BTS rehberinde ise steroid başlangıç dozu 20-40 mg olarak önerilmiştir, kronik, sinsi seyirli tablolarda 10 mg ile başlanabileceği, hızlı ilerleyen bazı ağır ekstrapulmoner tutulumlarda (kardiyak sarkoidoz, nörosarkoidoz, ağır optik nörit gibi) intravenöz metilprednizolonun daha yüksek dozlarda verilmesinin gerekebileceği de belirtilmiştir. ERS rehberinde steroid azaltma programı ve tedavi süresi ile ilgili net bir bilgi bulunmamakta ve steroidin 5-10 mg idame dozuna düşürülmesi öne-

rilmektedir. BTS kılavuzunda da başlangıç steroidin dozunun dört-altı hafta devam ettirilmesi, sonrasında yavaş azaltılarak (örneğin; iki haftada bir 5 mg) 5-10 mg idame dozuna indirilmesi önerisi getirilmiştir, doz azaltma sırasında görülecek nükslerin tedavi süresini uzatacağı ve tedaviyi kesme girişimlerinin hastalık kontrol altına alındıktan 6-12 ay sonra yapılmasının uygun olduğu belirtilmiştir.

Her iki rehberde de steroid dozunun azaltılmadığı veya steroid ile ciddi yan etkilerin yaşandığı durumlarda ikinci basamak tedavi gündeme gelmektedir. İkinci sıra ilaçlar olarak methotrexate, azathioprine, leflunamid, mycophenolate mofetil sayılmakta, bunlar içinde ilk seçenek olarak methotrexate önerilmektedir.

Halsizlik, eklem yakınmaları veya deri sarkoidozunda hydroxychloroquine de tedavi seçeneği olarak önerilmiştir.

İkinci sıra ilaçların başarılı olmadığı, steroid dozunun azaltılmasını sağlamadığı durumlarda anti tümör nekrozis faktör alfa (anti TNF alfa) grubu önerilmektedir. Bu grupta öncelikle infliximab önerilmekte ancak adalimumabın da kullanılabileceği belirtilmektedir. Üçüncü sıra tedavi olarak belirtilen antiTNF ajanların da işe yaramadığı noktada BTS başka bir seçenek sunmazken ERS rehberinde rituximab, JAK inhibitörleri, depo kortikotropin enjeksiyonu (repository corticotropin injection-RCI) gibi tedavilerin denenebileceği vurgulanmaktadır.

Her iki rehberde de antifibrotik ilaçların kullanımı için öneri getirilmesini sağlayacak bir verinin olmadığı belirtilmiştir.

Sarkoidoz tedavisi için rehberler çıkmış olsa da hala net tedavi endikasyonları, tedavi alan hastanın takibi, tedavi başlanan hastada tedaviyi azaltma ve kesme yöntemleri ile ilgili yeterli açıklık sağlanamamıştır. Rehberlerdeki öneriler çalış-



**Tablo 2. Tedavi.**

- Sarkoidoz tanısı konan her hastaya tedavi gerekmez. Tedavi organ yetmezliği riski veya hayati tehlike oluşturan durumlarda ya da yaşam kalitesi ciddi olarak bozulduğunda başlanmalıdır.
- Tedavide birinci sıra ilaç steroidlerdir. Tedaviye yanıt alındığında doz azaltılır ve idame dozuna inilir.
- Steroid tedavisi ile iyi yanıt alınmadığı veya dozun azaltılmadığı durumlarda ikinci sıra ilaçlar kullanılır (methotrexate, azathioprine, leflunamid, mycophenolate mofetil)
- İkinci sıra ilaçlarla steroid dozu azaltılamaz, yeterli yanıt alınmazsa üçüncü sıra olarak anti TNF ajanlar başlanır.
- AntiTNF ilaçların başarılı olamadığı olgularda rituximab, JAK inhibitörleri denenebilir.

**Tablo 3. İlaçlar.**

- **Prednizolon:** 20 mg/gün başlanır, idame doz 5-10 mg/gün dozuna inilir (BTS 20-40 mg/gün başlangıç dozu önermiş, yanıt alınınca yavaş doz azaltma ile 5-10 mg idame dozuna inilmesi önerilmiştir). Orta düzeyde riskli olgu grubuna 5-10 mg gibi düşük bir dozda başlanabilir. Diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, katarakt, glokom, kilo alımı, ruhsal etkileri açısından dikkat edilmelidir.
- **Methotrexate:** Haftada bir 10-15 mg. (BTS rehberinde 5-10 mg/hafta olarak başlanıp 2 haftada bir artırılarak 15-20 mg/hafta hedef doza ulaşılması önerilmiştir). Methotrexate verilen günün ertesi gününde 5 mg folik asit verilmesi gerekir. Yan etki açısından tam kan, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ile izlenmelidir.
- **Azathioprine:** 50-250 mg/gün (BTS rehberinde 50 mg ile başlanması iki-üç haftada bir 25 mg artırılarak 2 mg/kg idame doza ulaşılması önerilmektedir.) Tam kan ve karaciğer fonksiyonları açısından takip gerekir.
- **Leflunamid:** 10-20 mg/gün. Tam kan, karaciğer, böbrek fonksiyonları ile izlenmelidir.
- **Mycophenolate mofetil:** Günde iki kez 500-1500 mg. Sarkoidozda deneyim azdır (BTS rehberinde methotrexate veya azathioprine'den önce denememesi önerilmiştir). Tam kan takibi gerekir
- **Hydroxychloroquine:** 200-400 mg/gün. Göz muayenesi ile takip gerekir. Akciğer üzerine pek etkisi yoktur, halsizlik, eklem yakınmaları ve deri tutulumunda yararlı olabilir.
- **Infliximab:** 3-5 mg/kg, ilk dozdan 2 hafta sonra 2. doz verilir, sonra 4-6 haftada bir uygulanır. Enfeksiyonlar ve alerjik reaksiyon için dikkatli olunmalıdır. Öncesinde tüberküloz için tarama yapılmalıdır. Aktif tüberküloz, kalp yetmezliği, malignite öyküsü, demiyelizan nörolojik hastalık, aktif tüberküloz, derin mantar enfeksiyonu varlığında verilmez.
- **Adalimumab:** Bir-iki haftada bir 40 mg. Riskleri açısından infliximaba benzer.
- **Rituximab:** Bir-altı ayda bir 500-1000 mg. Viral reaktivasyon açısından yüksek riskli; Ig G eksikliği yapabilir.

malarda elde edilen kanıtlardan çok eldeki bilgi ve deneyimlere dayanarak getirilmiştir. Yakın zamanda yapılacak çalışmaların sağladığı kanıtlar

işığında rehberlerin güncellenmesinin sözü olabileceği vurgulanmıştır. Tedavi önerileri ve ilaçlar Tablo 2,3'te özetlenmiştir.



### KAYNAKLAR

1. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004079.
2. Judson MA. The Treatment of Sarcoidosis: Translating the European Respiratory Guidelines into Clinical Practice. *Curr Opin Pulm Med* 2022; 28: 451-60.
3. Kahlmann V, Moor CC, Miedema JR, Wijssenbeek MS. Comparison of the treatment guidelines for sarcoidosis: Common sense in the search for evidence. *Eur Respir J* 2022; 59: 2103114.
4. Rahaghi FF, Baugman RP, Saketkoo LA, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190146.
5. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
6. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2021; 76: 4-20.



## **Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi ve  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları  
Kliniği, Ankara

# **Kanser Hastalarında Pulmoner Tromboemboli Tedavisi ve Profilaksisi**

## **GİRİŞ**

Kanser hastalarında tromboza eğilim söz konusudur. Bu hasta grubunda kanser olmayanlara göre venöz tromboemboli (VTE) gelişme riski dört-yedi kat artmıştır (1). Bu da bu grup hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kanser hastalarında kanamaya eğilimin artması, verilen kemoterapötiklerin trombo-sit sayısını düşürmesi, hastalara yapılması gereken tanısal veya tedavi amaçlı cerrahi müdahaleler gibi çeşitli nedenlerle antiko-agülan tedavinin etkin olarak kullanılamaması da venöz tromboemboli riskini artıran faktörlerdendir. Kanser hastalarında VTE dendiği zaman sadece derin ven trombozu, pulmoner tromboem-



boli değil, aynı zamanda kateter ilişkili trombüsler de akla gelmelidir. Bu nedenle bu kompleks "Kanser ilişkili Trombozis (KİT)" [Cancer Associated Thrombosis (CAT)] olarak isimlendirilmektedir. Kanser ilişkili tromboziste hastaya yaklaşım aynı zamanda profilaksiyi de içermelidir. Bu nedenle bu derlemede KİT ve profilaksisi ele alınmıştır (Şekil 1).

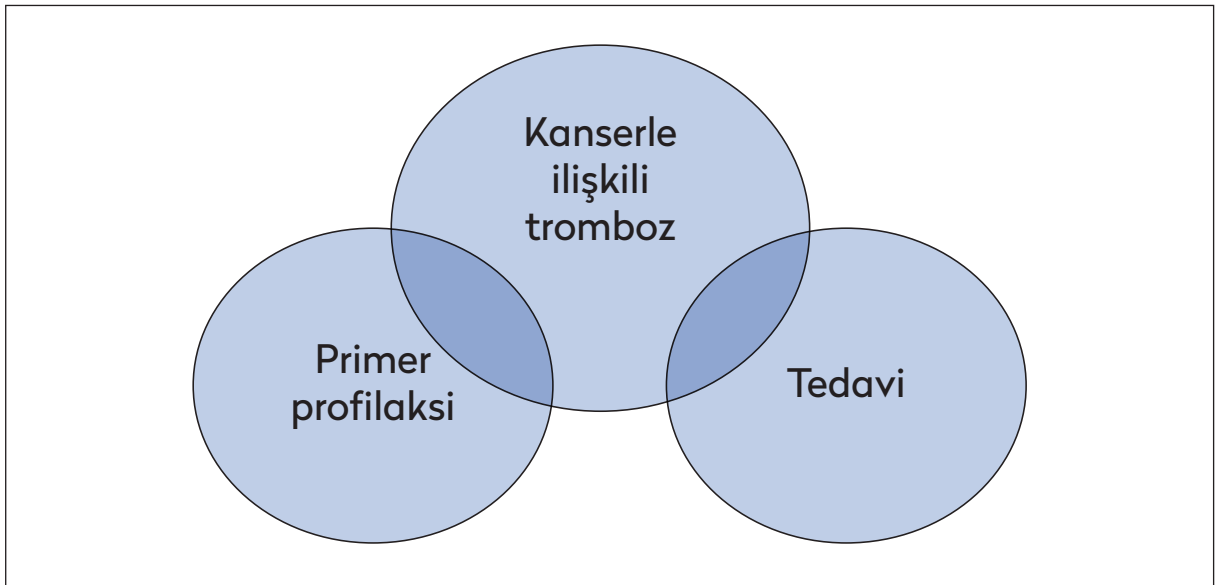
Kanserle ilişkili trombozis sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada kanser ilk tanısından sonra geçen 12 aylık sürede KİT 1977 yılında %1 iken, 2017 yılında bu oranın %3.4'e tırmandığı gösterilmiştir. Bu araştırmada kanser hastalarında, kanser olmayanlara göre VTE olma riskinde dokuz kat oranında oldukça yüksek bir artış saptanmıştır ve yazarlar bunun şu durumlarda daha çok görüldüğünü vurgulamışlardır (2):

- Daha önce geçirilmiş VTE,
- Yaygın metastaz,
- Kemoterapi kullanımı,
- Protein kinaz inhibitörleri ile tedavi,

- Antiangiogenic tedavi,
- İmmünoterapi.

Bunun yanı sıra tedavi ile yaşam sürelerinin uzaması, hastanın takibi sırasında bilgisayarlı tomografinin daha çok kullanılıp, rastlantısal olarak VTE saptanma sıklığında artış olması ve santral venöz kateter gibi uygulamaların daha yoğun kullanılması da VTE sıklığının artmasına neden olmaktadır. Trombotik olayların daha çok görüldüğü kanser tipleri pankreas, mide, akciğer kanseri ve beyin tümörleridir. En sık görülen tümörler olan meme, prostat, kolorektal ve akciğer tümörleri de genel olarak KİT insidansını artırmaktadır.

European Society of Medical Oncology (ESMO), klinik tahmin skorlamaları veya D-dimer düzeyleri bu hasta grubunda nonspesifik olduğu ve doğru sonuç vermediği için, KİT tanısında; DVT şüphesinde bacak Doppler kompresyon ultrasonografisi veya PTE şüphesinde bilgisayarlı pulmoner anjiyografiyi önermektedir (kanıt I A düzeyinde) (3).



Şekil 1. Kanser ilişkili tromboziste profilaksi, tromboz ve tedavi ilişkisi.



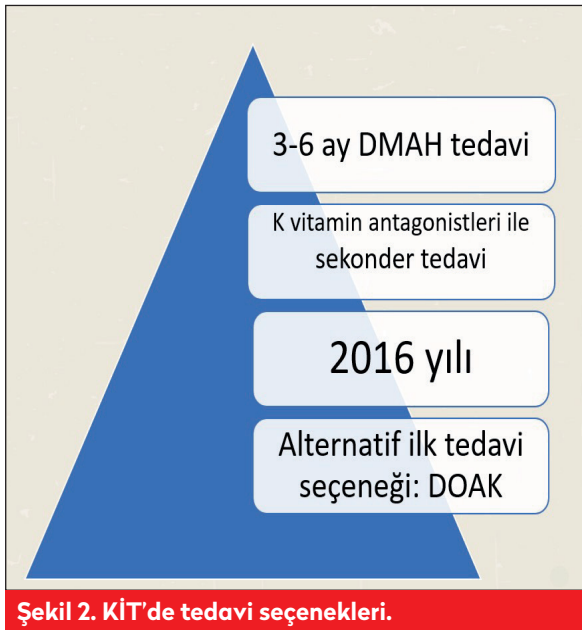
### Kanser İlişkili Trombozis Tedavisi

KİT'li hastalar için uygun antikoagülasyonu seçerken:

- Hasta ve klinisyen tercihlerinin yanı sıra,
- Kanama riski,
- Kanser tipi,
- İlaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Önceleri olan tedavi yaklaşımında ilk üç-altı ay düşük molekül ağırlıklı heparinlerle (DMAH) tedavi standart tedavi iken, K vitamini antagonistleriyle (VKA) (DMAH sonrası) tedavi ikinci seçenektir. Yeni oral antikoagülanların devreye girmesiyle farklı bir ilk tedavi seçeneği daha sunulmuş oldu (Şekil 2).

KİT ile ilgili bazı rehberler yayınlanmıştır. Bunlardan bir tanesi 2022 yılında yayımlanan ve COVID-19'da olan koagülasyona eğilim nedeniyle kanserli ve beraberinde COVID-19'lu hasta grubunu da kapsayacak şekilde hazırlanmış



bir rehber olan "The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC)'dir (4). Bu rehber göre:

### Başlangıç Tedavisi (5-10 gün) (Şekil 3)

**1. DMAH, Unfraksiyone heparin, fondaparinux (K vitamini antagonisti ile devam):** Başlangıç tedavisi olarak ilk 5-10 gün, kreatin klirensi  $\geq 30$  mL/dakika olanlarda, DMAH ile tedavi önerilmektedir (Kanıt 1A düzeyinde öneri). DMAH'lerin kullanım kolaylığının olması üstün yanı olarak kabul edilmektedir. DMAH'lerin günde tek doz kullanımı önerilmektedir. Orta derecede böbrek yetmezliği, kanama riskinde artış veya cerrahi gereksinimi gibi durumlarda günde iki kez kullanılması ön plana çıkmaktadır. Bu rehber göre günde iki kez kullanım yalnızca enoxaparin için 1mg/kg doz olarak önerilmiştir. Ancak retrospektif bir araştırmada günde tek doz (1.5 mg/kg) ve günde 2 doz (1 mg/kg) verilen enoxaparin kıyaslandığında 30 günlük mortalite bir kez verilende iki kat yüksek bulunmuştur. Bu retrospektif araştırmada güçlü veriler için daha çok çalışma olması gerektiği ifade edilmiştir (5). Alternatif tedavi seçenekleri olarak Fondaparinux ve unfraksiyone heparinler kabul edilebilir seçenekler olarak gösterilmiştir. Bu başlangıç tedavisi sonrası K vitamini antagonistleri ile devam ilk seçenek olarak sunulmuştur (4).

**2. DOAK'lar (direk oral antikoagülanlar):** Rivaroxaban, edoxaban ve apixaban başlangıç tedavisi için önerilmektedir, bunlardan Edoxaban beş günlük DMAH kullandıktan sonra standart olarak 60 mg/gün dozunda devam edilirken, Rivaroxaban ile 21 gün süreyle 15 mg/günde iki defa, Apixaban ile yedi gün süreyle 10 mg/günde iki defa başlangıç dozundan sonra devam dozlarıyla tedavinin sürdürülmesi önerilmiştir. Kreatin klirensi  $\geq 30$  mL/dakika olanlarda kullanılmalıdır. İlaç etkileşimleri, kanama riski, absorpsiyon bozukluğu gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması önemlidir (4).



Şekil 3. Başlangıç tedavisi önerileri.

**3. Trombolitik tedavi (hemodinamik bozukluğu olan hastalarda):** Bu konuda yeterli çalışma olmamakla birlikte hasta bazlı düşünülmelidir, kanama riskinin çok yüksek olduğu (örneğin beyin tümör ve metastazlarında) durumlarda çok dikkatle davranılması gerekir. Bu tedavi kararının mültidisipliner bir ekiple ve deneyimli merkezlerde yapılması tavsiye edilmektedir. Kanserli olgularda pulmoner embolide trombolitik tedavi ile ilgili çok fazla araştırma yoktur. Daha çok derin ven trombozlu olgularda kateter ile trombolitik tedavi ve tek başına antikoagülan tedaviyi kıyaslayan çalışmalar mevcuttur (4,6).

**4. Vena kava inferior (VCI) filtreleri:** VCI filtrelerinin başlangıç tedavisinde kullanımı şu durumlarda önerilmektedir:

- Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda
- Optimal antikoagülan tedavi altında rekürren PTE geçiriyorsa.

#### **Erken Dönem (ilk altı ay) ve Uzun Dönem Tedavi (altı aydan sonra)**

Birincil seçenek olarak olarak DMAH ve DOAK'lar ön plana çıkmaktadır. İlaç- ilaç etkileşimleri, absorpsiyonu etkileyecek durumlar, yüksek kanama riski durumu göz önüne alınarak bu tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

2019 European Society of Cardiology (ESC) rehberinde aktif kanser hastalarının tedavisindeki öneriler Tablo 1'de görüldüğü gibidir (7).

Bu rehberde apixaban yer almamaktadır, ancak 2022 kaynaklı ITAC uzlaşısı raporunda apixaban özellikle gastrointestinal (GİS) malignitelerde daha az kanama riski nedeniyle ön plana çıkmaktadır (4). ADAM-VTE, CARAVAGGIO, CASTA-DIVA, CANVAS çalışmaları ile Apixaban'ın da eklenmesiyle DOAK'lar Kanıt 1A düzeyinde önerilmektedir. DOAK'larla ilgili çalışmalarda, DMAH'lerle kıyaslandığında etkinliğinin non-inferior olduğu görülmüştür (Tablo 2).



Tablo 1. ESC 2019 kanser hastalarında tedavi önerileri (7).

Recommendations	Class	Level
<b>Kanser hastalarında PTE ilk 6 ay DMAH ile tedavi edilmesi düşünülmeli</b>	Ila	A
<b>GIS malignitesi olmayanlarda DMAH'e alternatif olarak Edoxaban düşünülebilir</b>	Ila	B
<b>GIS malignitesi olmayanlarda DMAH'e alternatif olarak Rivaroxaban düşünülebilir</b>	Ila	C



©ESC

Tablo 2. Kanserli hastalardaki DOAK çalışmaları.

Kanserli Hastalarda VTE Tedavisi Çalışmaları				
Çalışma	Rekürren VTE:	Major Kanama:	Önemsiz müdahale gereken kanama	Mortalite oranı:
<b>ADAM-VTE</b> (300 olgu,6 aylık süre) <b>Apixaban-Dalteparin</b>	Apixaban (1/145,%0,7) p=0,0281 Dalteparin(9/142, %1,9)	Apixaban(0/145) p=0.138 Dalteparin(2/142)	Apixaban: %6,2 Dalteparin: %4,9	Apixaban:%16 Dalteparin: %11
<b>CARAVAGGIO</b> (1170 olgu, 6 aylık süre) <b>Apixaban-Dalteparin</b>	Apixaban: %5,6 p<0,001 Dalteparin:%7,9	Apixaban: %3,8 Dalteparin: %4,0 p =0,60	Apixaban: %9 Dalteparin: %6	Apixaban: %23,4 Dalteparin:%26,4
<b>CASTA-DİVA</b> (158 olgu, 3 aylık süre) <b>Rivaroxaban-Dalteparin</b>	Rivaroxaban: %6,4 Dalteparin: %10	Rivaroxaban: %1,4 Dalteparin: %3,7	Rivaroxaban: %10,8 Dalteparin: %6,1	Rivaroxaban: %25,7 Dalteparin: %23,8
<b>CANVAS</b> (671 olgu, 6 aylık süre,DOAK ve DMAH(idame warfarin alan ve almayanlar)(yayınlanmamış ön rapor)	DOAK: %6,1 DMAH: %8,8	DOAK: %5,2 DMAH: %5,6	DOAK: %5,8 DMAH: %2,6	DOAK: %21,5 DMAH: %18,4
<b>HOKUSAI-VTE Cancer</b> (1050 olgu, 12 ay) <b>Edoxaban-Dalteparin</b>	Edoxaban: %7,9 Dalteparin: %11,3	Edoxaban: %6,9 Dalteparin: %4	Edoxaban: %14,6 Dalteparin: %11,1	Edoxaban:%39,5 Dalteparin:%36,6
<b>SELECT-D</b> (406 olgu,6 ay) <b>Rivaroxaban-Dalteparin</b>	Rivaroxaban:%4 Dalteparin:%11	Rivaroxaban:%6 Dalteparin: %4	Rivaroxaban: %13 Dalteparin: %4	Rivaroxaban: %23,6 Dalteparin: %27,6

CHEST 2021 antitrombotik tedavi rehberine göre; KİT tedavisi için Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, DMAH'lere göre daha öncelikli önerilmektedir (8). Yüksek kanama riskli olgular olarak görülen luminal GIS tümörlerde ise bu rehberde de daha az kanama yaptığı için Apixaban veya DMAH'ler önerilmektedir. Ama burada hastada alım bozukluğu, mukozit, kanser tedavisine bağlı trombositopenide DMAH'lerin daha üstün olduğu tartışılmaz denmektedir.

2021 Kanada rehberinde de kanama riski değerlendirilerek düşük riskli olgularda, rezeke edilmeyen intraluminal gastrointestinal veya genitouriner kanserlerde DMAH'lerin tercih edilmesi önerilirken, ilaç-ilaç etkileşiminin olmadığı diğer kanser türlerinde ise DOAK'lar önerilmiştir. Bu rehber Edoxaban ve Apixaban için daha güçlü kanıtlar olduğunu ifade etmektedir (9).

Tedavide olsun, profilaksizde olsun kanser hastalarında DOAK kullanırken dikkat edilmesi gereken konular vardır. Bu ilaçları kullanırken özellikle böbrek fonksiyonlarına dikkat çekilmektedir. Ancak başka dikkat edilmesi gereken durumlar da vardır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve American Society of Clinical Oncology(ASCO) kanserle ilgili tromboz tedavisinde bazı konulara dikkat çekmiştir. Bunlardan NCCN'e göre mutlak kontrendikasyonlar arasında, aktif veya anlamlı karaciğer hastalığı ve CYP3A4/p-glikopeptit inhibitör ve indükleyicilerinin kullanılması vardır. Buna göre rölatif kontrendikasyonlar, nefrotoksik ve hepatotoksik kemoterapötik ilaçların kullanılması ve ilaç-ilaç etkileşimleridir (10). Tablo 3'te antikoagülan ilaçların NCCN ve ASCO'ya göre mutlak ve rölatif kontrendikasyonları ve Tablo 4'te antikoagülan önerileri belirtilmiştir (10).

**Tablo 3. Kanser hastalarında NCCN ve ASCO'ya göre antikoagülanların kontrendikasyonları (10).**

	NCCN	ASCO
<b>Mutlak kontrendikasyon</b>	HIT(DMAH/ UFH ile akut veya rekürren )	Aktif, majör, hayatı tehdit eden ciddi kanama
	DOAK veya Fondoparinux için kreatinin klirensinin(CrCl)< 30mL/dk	Ciddi, kontrolsüz hipertansiyon
	DOAK için aktif veya anlamlı karaciğer hastalığı	Ciddi, kompanse edilemeyen koagülopati
	DOAK için dual CYP3A4/p-glikopeptit inhibitör/indükleyici kullanılması	Ciddi trombosit fonk bozukluğu, herediter kanama bozukluğu
	DOAK için p-glikopeptit inhibitör/indükleyici kullanılması	Kalıcı,ciddi trombositopeni (<20 000)
		Kritik bölgelerde yapılacak invaziv işlemler
		DOAK'lar için CYP3A4/p-glikopeptit inhibitör/indükleyici kullanılması
<b>Rölatif kontrendikasyon</b>	DMAH için Ciddi renal bozukluk(CrCl< 30mL/dk)	Kanama için yüksek riskli intrakranial ve spinal lezyonlar
	Geçmişte DMAH veya UFH ile HIT öyküsü	Kanama için yüksek riskli GIS ülserasyonu
	Fondoparinux için CrCl 30-50 mL/dk,<50kg,>75 yaş	Aktif fakat hayatı tehdit etmeyen kanama
	VKA için CYP2C9,1A2,3A4 inhibitör/indükleyici kullanılması	Son 4 hafta içinde Intrakranial veya SSS kanaması
	DOAK için GÜS ve GIS lezyonu olması	Yeni geçirilmiş yüksek riskli cerrahi veya kanama olayı
	DOAK için ciddi böbrek ve KC fonk bozukluğu	Kalıcı, persistan trombositopeni<50 000
	DOAK için nefrotoksik ve hepatotoksik kemoterapötik ilaç	

HIT: Heparin Induced Thrombositopeni, VKA: Vitamin K Antagonisti, GÜS: Genito Üriner Sistem.



**Tablo 4. ASCO ve ITAC'a göre kanserli olgularda antikoagölan kullanımı önerileri (10).**

	ASCO	ITAC
İntrakranial malignensi	Primer veya metastatik Ca'da DOAK veya DMAH	Beyin tm veya bu nedenle operasyon geçirenlerde DOAK veya DMAH
Trombositopeni	Trombosit sayısı < 20.000 mutlak kontrendike, < 50.000 rölatif kontrendike	VTE'de > 50.000 ise tam doz, ≤ 50.000 ise vaka bazında, profilaksi için > 80.000 ise verilir.
Renal yetmezlik	Orta/ağır yetmezlikte anti-Xa düzeyine göre DMAH,veya UFH arkasından Vitamin K antagonisti ile devam	Kreatin klirensi < 30 mL/dakika ise UFH arkasından Vitamin K antagonisti,veya anti-Xa düzeyine göre DMAH
Obesite	VKI > 30 veya ağırlık > 120 kg ise DMAH'ler DOAK'lara tercih edilir. DOAK'lar kullanılabırsa kan düzeyi ölçümü önerilmekte	Obez kanser hastalarında DMAH'lerin yüksek dozda tercih edilmesi önerilir.
Gebelik	Öneri yok	DMAH kullanılır. DOAK ve Vitamin K antagonistleri kontrendikedir.

### İlaç-İlaç Etkileşimleri

DOAK'ların hepsi P-glycoprotein yapısındadır ve apixaban ve rivaroxaban aynı zamanda CYP3A4 yapısındadır. Bundan dolayı P-glycoprotein ve CYP3A4 metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanılması DOAK'larla etkileşime girme potansiyeline sahiptir.

Çoğu kanser ilaçları P-glikoprotein ve CYP3A4 yolu indükleyici veya inhibitördür. Bu ilaçlardan bazıları: Abiraterone, Acalabrutinib, Afatinib, Ceritinib, Cyclosporine, Cobimetinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Dexamethasone, Doxorubicin, Enzalutamide, Erdafitinib, Ibrutinib, Idelalisib, İmatinib, İpilimumab, Lapatinib, Mitotane, Neratinib, Nilotinib, Nintedanib, Niraparib, Olaparib, Panobinostat, Ponatinib, Ribociclib, Sunitinib, Tacrolimus, Tamoxifen, Trametinib, Trastuzumab, Emtansine, Vandetanib, Vemurafenib ve Vinblastine gibi bazıları günümüzde akciğer kanserinde de kullanılan ilaçlardır. Ancak klinik olarak anlamlı etkileşim potansiyelinin değerlendirilmesi karmaşıktır, tüm potansiyel etkileşimler klinik olarak önemli görünmemektedir (11). Aslında, CARAVAGGIO çalışmasında antikanser ajanlar ve antikoagölanlarla eş zamanlı tedavi edilen hastaların subgrup analizinde, DOAK ve LMWH kolları arasında majör kanama, tekrarlayan VTE

veya ölüm oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Yukarıda sayılan ilaçlardan başka birçok ilaç da DOAK'larla etkileşime girerek ya kanama riskini artırmakta ya da antitrombotik etkiyi azaltmaktadır. Tablo 5'te bu ilaçlar ve etkileşim mekanizmaları ve yan etkiler gösterilmiştir (9). İlaç etkileşimlerinin online sitelerdeki uygulamalarda bulunabileceğini ifade eden Kanada rehberi ancak bu ilaç etkileşimlerinin teorik olabileceğinin akılda tutulması gerektiğine dikkat çekmektedir (9).

### TEDAVİ SÜRESİ NE OLMALIDIR?

DMAH veya DOAK başlanan VTE olgularında başlangıç tedavisinden (5-10 gün) sonra altı ay tedavi önerilmektedir (Kanıt 1A düzeyi) (4). Altı aydan sonra tedavinin uzatılması, hastayla ilişkili faktörler değerlendirilerek ve kanama riski göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu faktörler arasında obesite, daha önce VTE olayı geçirmesi, kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalıkları, kanserin aktivitesi gibi durumlar yer almaktadır. Şekil 4-6'da ESMO tedavi önerileri şematize edilmiştir (3).

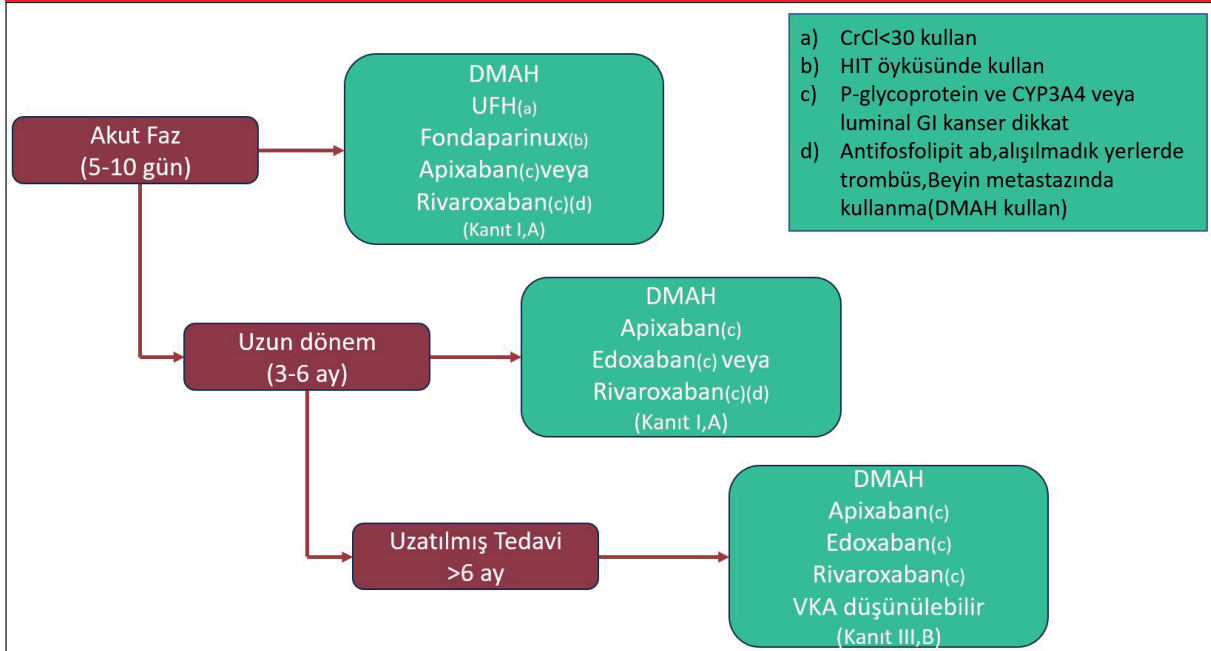
Tek subsegmental veya insidental olarak saptanmış VTE'de kanser dışı olgularda tedavi önerilmezken kanserli hasta grubunda tedavi önerilmektedir (3,4).



Tablo 5. İlaçların etkileşim mekanizmaları (9).

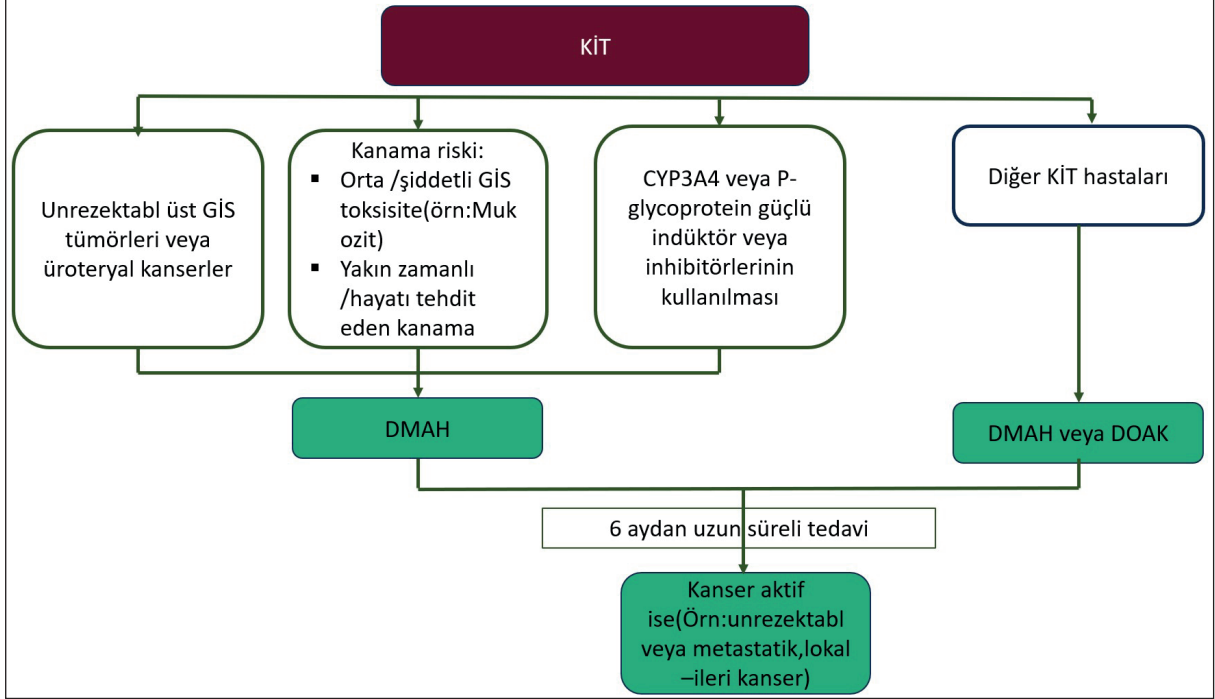
Interacting Drug	Outcome	Proposed Mechanism of Interaction
Acalabrutinib	↑ bleeding risk	Weak CYP3A4 inhibitor/antiplatelet effect
Amiodarone	↑ bleeding risk	Weak CYP3A4/P-gp inhibitor
Carbamazepine	↓ antithrombotic efficacy	Strong CYP3A4/P-gp inducer
Clarithromycin	↑ bleeding risk	Strong CYP3A4/P-gp inhibitor
Cyclosporine	↑ bleeding risk	Weak CYP3A4/P-gp inhibitor
Diltiazem	↑ bleeding risk	Moderate CYP3A4/P-gp inhibitor
Efavirenz	↓ antithrombotic efficacy	Moderate CYP3A4 inducer
Fluconazole	↑ bleeding risk	Moderate CYP3A4 inhibitor
Ibrutinib	↑ bleeding risk	Weak CYP3A4/P-gp inhibitor/antiplatelet effect
Loperamide	↑ bleeding risk	Mechanism unclear
Miconazole (topical)	↑ bleeding risk	Mechanism unclear
Nevirapine	↓ antithrombotic efficacy	Weak CYP3A4 inducer
Oxcarbazepine	↓ antithrombotic efficacy	Weak CYP3A4 inducer
Phenobarbital	↓ antithrombotic efficacy	Strong CYP3A4 inducer
Phenytoin	↓ antithrombotic efficacy	Strong CYP3A4/P-gp inducer
Quinidine	↑ bleeding risk	Moderate P-gp inhibitor
Rifampicin	↓ antithrombotic efficacy	Strong CYP3A4/P-gp inducer
Ritonavir	↑ bleeding risk	Strong CYP3A4/P-gp inhibitor
Tocilizumab	↓ antithrombotic efficacy	Indirect P-gp inducer
Verapamil	↑ bleeding risk	Moderate CYP3A4/P-gp inhibitor

Şekil 4. ESMO Clinical Practice Guideline KİT tedavi önerileri (3).

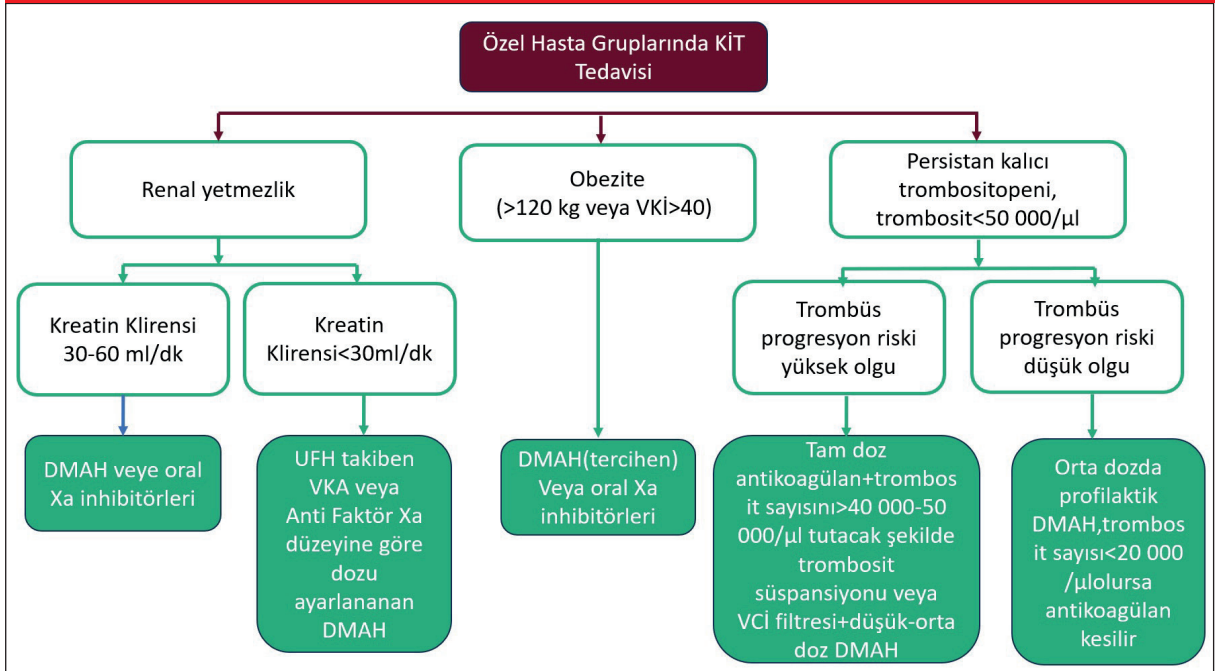




Şekil 5. ESMO Clinical Practice Guideline KİT önerileri (3).



Şekil 6. ESMO Clinical Practice Guideline özel hasta gruplarında KİT önerileri (3).





**Tablo 6. Antikoagülan tedavilerin kıyaslaması (12).**

VKA?	DMAH?	DOAK?
<ul style="list-style-type: none"><li>• Enjeksiyon ihtiyacı yok</li><li>• İlaç ve gıda etkileşimi</li><li>• Moniterizasyon gerekli</li><li>• Etkinliği</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• VKA'lerine göre daha emniyetli ve etkin</li><li>• İlaç etkileşimi az, gıda etkileşimi yok</li><li>• Oral tedavi alamazken kullanılabilir</li><li>• Enjeksiyon gerekir, pahalı</li><li>• Uzun dönem tedavide uyum sorunu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• DMAH'lerle benzer etki</li><li>• Enjeksiyon değil, rutin moniterizasyon gerekmez</li><li>• VKA'lerine göre daha az ilaç etkileşimi</li><li>• DMAH'lere göre daha ucuz</li><li>• Nonfatal hemoraji riskinde artış</li><li>• GIS malignitelerinde ve yüksek kanama riskinde kullanılamaz</li></ul>

### Antikoagülan Tedavi Altında Nüks Gelişmesi Durumunda Tedavi

- Kanıt düzeyi yüksek olmayan öneri olmakla beraber üç seçenek önerilmektedir (4):
1. DMAH kullanırken olmuşsa; dozunu %25-30 artırılması veya DOAK tedavisine geçilmesi,
  2. DOAK alıyorsa DMAH'e geçilmesi,
  3. VKA alıyorsa DOAK veya DMAH'e geçilmesi.

### KATETER İLİŞKİLİ TROMBOZİS

Kanser hastalarında kateterler artan sıklıkla kullanılmaktadır. Buna bağlı olarak da trombüs gelişebilmektedir. Bu durumda minimum üç ay süreli tedavi önerilir ve kateter durduğu sürece tedavi edilmelidir. Eğer kateter yerinde ise, fonksiyone ise ve enfekte değilse çıkarılması önerilmemektedir. Kateter takılan her hastaya rutin profilaksi yapılması gerekli değildir. Kateter ilişkili tromboziste önerilen tedavi DMAH'lerdir. DOAK'lar ve VKA ile kıyaslamalı çalışmalar yoktur (4).

### PROFİLAKSİ

Kanserli olgularda VTE riski yüksektir ve bu nedenle profilaksi önemlidir. Bu nedenle kanser hastalarında yüksek olasılıklı VTE olgularında profilaksi verilmesi önerilmektedir. Ancak yüksek kanama riski bu olgularda antikoagülan tedavi

verilirken dikkatli olmayı gerektirir. Bu hasta grubunda yüksek olasılık saptanması için bazı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan birisi Khorana Skorlamasıdır (Tablo 7) (13).

### Buna göre:

- Skor 0'da VTE riski %0.3-0.8
- Skor 1-2'de VTE riski %1.8-2
- Skor  $\geq$  3'de VTE riski %6.7-7.1 olarak gösterilmiştir.
- Bu skorlama akciğer kanseri gibi kötü prognozlu olgularda çok verimli bulunmamış,
- Ayrıca bu skorda KT rejimleri dikkate alınmamıştır.
- Bu nedenle geçerliliği tartışılabilir denmekte.

AVERT ve CASSINI Çalışmaları Khorana Skoru  $\geq$  2 olan yüksek riskli olgularla yapılmıştır. AVERT çalışmasında apixaban 2.5 mg günde iki kere verildiğinde plaseboda VTE %10.2 iken, apixaban'da bu oran %4.2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kanama apixaban verilen grupta %3.5 iken, placebo grubunda %1.8 olarak bulunmuştur (14). CASSINI çalışması ise rivaroxaban (10 mg/günlük) ile yapılan bir çalışmadır ve plaseboya göre VTE riskinde anlamlı azalma bulunmamıştır. Kanama plaseboyla benzer bulunmuştur (15).



Tablo 7. Khrona kemoterapi ile ilişkili tahmin modeli (13).

Kemoterapi ile ilişkili tromboemboli tahmin modeli	
Hastaların Özellikleri:	Skor
<b>Kanser Bölgesi:</b>	
Çok yüksek riskli (Mide, pankreas)	<b>2</b>
Yüksek riskli (Akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis)	<b>1</b>
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı $>350 \times 10^9/L$	<b>1</b>
Hemoglobin düzeyinin $<100 \text{ g/L}$ olması veya kırmızı hc growth faktör kullanımı	<b>1</b>
Kemoterapi öncesi beyaz küre sayısının $>11 \times 10^9/L$	<b>1</b>
Vücut kitle indeksinin $>35 \text{ kg/m}^2$	<b>1</b>

Benzer birçok tahmin skorum sistemi de vardır (Tablo 8) (4).

ASCO aktif kanseri olan ve akut bir hastalık (örneğin; enfeksiyon) nedeniyle hastaneye yatan veya mobilizasyonu azalmış hastalarda kanama riski ve başka bir kontrendikasyon yoksa kemoprofilaksiyi önermektedir (16). Yalnızca küçük prosedürler veya kemoterapi infüzyonu amacıyla başvuran hastalara veya kök hücre/kemik iliği nakli yapılacak hastalara rutin farmakolojik tromboprofilaksi önerilmemektedir (16).

### Cerrahi Müdahale Geçirecek Olanlarda Profilaksi

- Majör cerrahi müdahale geçirecek olan bütün kanser hastalarında farmakolojik profilaksi uygulanması gerekir (3,4,15). Bu olgularda ek olarak mekanik profilaksi uygulanması daha yüksek koruma sağlayacaktır (16). Kanser cerrahisi geçirecek olanlarda profilaksinin preoperatif olarak başlanması durumunda VTE olaylarını, post operatif başlanmasına göre daha iyi önlediği gösterilmiştir (3).
- Kreatin klirensi (CrCl)  $\geq 30 \text{ mL/dakika}$  olanlarda DMAH veya düşük doz UFH kullanılması önerilmektedir (Kanıt 1A).

- DMAH'lerin birbirine üstünlükleri gösterilmemiştir. DMAH'lerin yüksek profilaktik dozda kullanılması (Kanıt 1A) postoperatif VTE riskini önlemektedir (4).
- 2-12 saat önce başlanması (kullanılan ilacın UFH veya DMAH olması durumuna göre) ve
- 7-10 gün devam edilmesi önerilmektedir.
- Fondoparinux (kanıt 2C) veya DOAK'lar (Kanıt 2B) için yeterli kanıt düzeyi mevcut değil (4).

### Profilaksi Süresi

Profilaksinin cerrahi müdahaleden sonra 10 gün devam etmesi genel uygulama olmakla beraber, daha uzun süreli profilaksi verildiğinde VTE olaylarını daha iyi önlediği gösterildiğinden hastaya göre hareket etmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Abdominal ve pelvik kanser cerrahisi (laparoskopik cerrahi de dahil) ve kolorektal kanser cerrahisi geçirenlerde uzatılmış profilaktik tedavide iki hafta veya daha kısa süreli profilaksi uygulanmasına göre daha az VTE olayı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu hasta gruplarında dört haftalık profilaktik tedavi önerilmektedir (Kanıt IA düzeyinde) (3,4,16).



**Tablo 8. Kanser olgularında VTE skorum sistemleri (4).**

	Khorana score	Vienna CATS score	PROTECHT score	CONKO score
Very high-risk tumors†	+2	+2#	+2	+2
High risk tumors‡	+1	+1	+1	+1
• Hemoglobin <10 g/dL • Erythropoietin stimulating agents	+1	+1	+1	+1
White blood cell count >11 x 10 <sup>9</sup> /L	+1	+1	+1	+1
Platelet count ≥350 x 10 <sup>9</sup> /L	+1	+1	+1	+1
BMI ≥35 kg/m <sup>2</sup>	+1	+1	+1	
D-dimer >1.44 µg/L	-	+1	-	-
Soluble P-selectin >53.1 ng/L	-	+1	-	-
Gemcitabine chemotherapy	-	-	+1	-
Platinum-based chemotherapy	-	-	+1	-
WHO performance status	-	-		+1

†Very high-risk tumors: stomach, pancreas; ‡high risk tumors: lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular; # The Vienna CATS score added primary brain tumor patients (glioma) to the list of very high-risk tumors; BMI, body mass index; WHO, World Health Organization

### Medikal Tedavi Alan Hastalarda Profilaksi (3,4,16):

- Hastaneye yatırılan veya mobilitesi azalmış kanserli olgularda
  - Fondaparinux, DMAH, UFH önerilmekte (Kanıt 1B).
  - İlaç seçimi için fiyat, sigorta ödeme kapsamının önemine de vurgu yapılmalıdır.
  - DOAK'lar bu konuda önerilmemektedir

### Özel Hasta Gruplarında Profilaksi

- Pankreas Kanserinde Profilaksi:

Metastatik veya lokal ileri pankreatik kanserli, antikanser tedavi alan, kanama riski düşük ambulatuar olgularda;

- DMAH (kanıt 1A) veya
- DOAK (Apixaban veya Rivaroxaban) kullanılması (Kanıt 1B) önerilmekte (4).

### • Akciğer Kanserinde Profilaksi

Düşük kanama riski olan hastalar da dahil olmak üzere, sistemik antikanser tedavisi alan lokal ileri veya metastatik akciğer kanseri olan hastalarda;

- Klinik araştırma dışında (kanama komplikasyonu zararının öne çıkması nedeniyle) DMAH ile VTE'nin birincil farmakolojik profilaksisi önerilmemektedir (4).

### • Beyin Tümöründe VTE Tedavi ve Profilaksisi

- DMAH veya DOAK kullanılması önerilmekte (Kanıt 2A) (4).



- 1291 Gliomalı olgunun incelendiği bir meta analizde; tam doz antikoagülan alanlarda, VTE olmayıp tedavi almayanlara göre intraserebral kanama riski 3.6 kat artmış olarak bulunmuştur (17).
- DOAK'larla DMAH'lerin kıyaslandığı 3 çalışmada DOAK'ların kanama riski daha düşük bulunmuştur (3,4,9,16).
- Beyin kanaması riski primer beyin tümörlerinde metastatik beyin tümörlerinden daha fazla bulunduğu çalışmalar vardır. Rekürren VTE riskinde farklılık görülmemiştir (3,4,9).
- Bununla beraber Kanada rehberi bu çalışmaların küçük, retrospektif çalışmalar olması nedeniyle DOAK'ları önermiyor. Ayrıca, yarılanma ömürlerinin DOAK'lardan daha kısa olması nedeniyle başlangıç tedavisinde yüksek riskli intrakranial lezyonları olan (örneğin; glioma) KİT olgularda DMAH'lerin kullanılmasını önermektedir (9).

ITAC 2022 rehberinde nöro cerrahi geçiren kanserli olgularda postoperatif dönemde VTE profilaksisi için DMAH veya UFH önermektedir (Kanıt 1A) (4). Cerrahi müdahale yapılmayarak medikal tedavi verilen beyin tümürlü olgulara ise rutin kemoprofilaksi önerilmemektedir (Kanıt 1B) (4).

#### • Multipl Myelomada Profilaksi

İmmün modülatör tedavi ile beraber kombine kortikosteroid tedavi alanlarda veya diğer sistemik kanser tedavisi alanlarda VTE primer farmakolojik profilaksi verilmesi önerilmektedir (Kanıt 1A) (4). Bu durumda oral antikoagülan (düşük dozda veya tedavi edici dozda VKA ve profilaktik dozda apixaban) ya da profilaktik dozda DMAH veya düşük doz (100 mg) aspirin kullanılması önerilmektedir (4,16).

#### SONUÇ

- Kanserle birlikte tromboz riski artmaktadır.
- Kanser cerrahisi geçirecek olanlarda tromboprofilaksinin, operasyon öncesi yüksek doz

DMAH ile başlanması ve dört hafta devamı önerilir.

- Medikal olarak tedavi edilecek tüm kanser hastalarına rutin profilaksi önerilmemektedir, trombus gelişme riskine göre profilaksi verilmelidir.
- Beyin tümörlerinde eğer cerrahi müdahale yoksa, medikal tedavi verilmişse profilaksi önerilmemektedir.
- Tedavide kısa dönemde DMAH'ler, UFH, DOAK ve Fondaparinux hastanın özelliklerine göre tercih edilmelidir.
- Tedavi en az altı ay devam etmelidir. DOAK, DMAH hasta özelliğine göre verilebilir
- İlaç-ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Poenou G, Dumitru TD, Lafaie L, et al. Pulmonary Embolism in the CancerAssociated Thrombosis Landscape. J. Clin. Med. 2022, 11, 5650. <https://doi.org/10.3390/jcm11195650>
2. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: A population-based cohort study. Blood 2021; 137: 1959-69.
3. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziapas G, Jara-Palomares L, Langer F et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
4. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol 2022; 23: e334-47.
5. Fuller K, Malecki S, Anselmo L, Borrego ME, Jakeman B, Burnett A. Once daily versus twice-daily enoxaparin for the treatment of acute

- venous thromboembolism in Cancer patients. *Ann Pharmacother* 2018; 52: 257-62. <https://doi.org/10.1177/1060028017737094>
6. Brailovsky Y, Yeung H-M, Lakhter V, Zack CJ, Zhao H, Bashir R. In-hospital outcomes of catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation in cancer patients with proximal deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8: 538-544.e3.
  7. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* (2020) 41, 543603 ESC GUIDELINES [doi:10.1093/eurheartj/ehz405](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405)
  8. Scott M, Stevens, Scott C, Woller, Lisa Baumann Kreuziger, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2021; 160: e545-e608.
  9. Carrier M, Blais N, Crowther M, et al. Treatment Algorithm in Cancer-Associated Thrombosis: Updated Canadian Expert Consensus. *Curr Oncol* 2021; 28: 5434-51.
  10. Xiong W. *Thrombosis Journal* 2021;19:21 <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00274-x>
  11. Li A, Li MK, Crowther M, Vazquez SR. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants associated with adverse events in the real world: A systematic review. *Thromb. Res.* 2020; 194: 240-5.
  12. Riess H, Verhamme P, Weitz JI, Young A, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Crowther M, Maraveyas A, Treatment of cancer-associated thrombosis: The evolution of anticoagulant choice and clinical insights into practical management, *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2020, [doi: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103125](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103125)
  13. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 ;111(10):4902-7. [doi: 10.1182/blood-2007-10-116327](https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327).
  14. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: AVERT trial. *N Engl J Med.* 2019; 380: 711-9. [doi: 10.1056/NEJMod1814468](https://doi.org/10.1056/NEJMod1814468). Epub
  15. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720-8.
  16. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2019; 38: 496-520. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
  17. Porfidia A, Giordano M, Sturiale CL, et al. Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: A meta-analysis. *Brain and Behavior* 2020; 10: e01638.





## Prof. Dr. Akif TURNA

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

# N2 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Cerrahi Endikasyon

Akciğer kanserli olgularda mediastinal lenf nodu tutulumu sağ kalımı ve uygulanacak tedaviyi belirler. Çalışmalar, ameliyat öncesinde N2 saptanmış opere edilebilen (T1-T4) küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda direkt olarak cerrahi tedavi uygulamanın hastalara sağlanabilecek en yüksek sağ kalımı sunmadığı birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. Opere olabilen akciğer kanserli olgularda N2 varlığı sadece bir lenf nodu içindeki tümör hücrelerini göstermemekte, klinik olarak gizli kalmış olabilecek bir mikrometastazın tahmin ettiricisi olarak ta görülmektedir.

Bu nedenle, opere olabilen KHDAK olgularında, ameliyat öncesinde, mediastinal lenf nodunu ortaya çıkarabilmek için endobronşiyal ultrasonografi-transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBIA), videomediastinoskopi ya da video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) gibi yöntemleri kullanmak önerilir. N2 saptanmış olgularda mutlaka multimodal tedavilere yönelmek gerekir. Bu olgularda ameliyat öncesi kemoterapi, kemoradyo-



terapi, EGFR gibi hedeflenebilir mutasyonu olan hastalarda hedefe yönelik tedavi ve son yıllarda etkinliği birden çok randomize çalışma ile gösterilmiş ameliyat öncesi kemoimmünoterapi seçenekler arasındadır. Ameliyat öncesinde kemoradyoterapi uygulanmış olgularda ise, ameliyat olunamayacak ise, durvalumab ile immünoterapi uygulanması, hastalardaki hastaliksız ve genel sağ kalımı yükseltmektedir. T4 olup, N2 saptanan olgularda ise, multimodal tedavi ile de olsa cerrahi tedavinin diğer tedavilere göre üstünlüğünü bildiren çalışma bulunmamaktadır.

Kısaca N2 saptanan opere olabilir KHDAK olgularında mutlaka tedavinin her hasta multidisipliner konseyde değerlendirilerek ve kemoterapi, hedefe yönelik tedavi, radyoterapi ve immünoterapi seçeneklerini de içerecek şekilde ve her hastanın yayınlanan son çalışmaların rehberliğinde mümkün olan en yüksek hastaliksız ve genel sağ kalımı elde edecek şekilde tedavi almasının sağlanması önerilir.

Akciğer kanseri, küresel olarak meme, prostat, kolon ve pankreas kanserlerinin toplamından daha fazla ölüme neden olan en yaygın kanser olmaya devam etmektedir ve özellikle ileri evrelerde tedavide hala büyük iyileştirmelere ihtiyaç duymaktadır. Yerel olarak ileri evre hastalık (yani, evre IIIA), tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur. Bu hasta grubunda optimal bir tedaviyi tanımlamanın temel sorunu, yüksek heterojenlikten kaynaklanmaktadır; minimal hastalığı ve tek bir istasyonun ipsilateral mediastinal lenf nodu olanlardan, çoklu istasyondaki büyük lenf nodlarına sahip olanlara kadar. KHDAK hastalarında ipsilateral mediastinal nodal metastazları (N2) olduğunda tedavinin sonuçları olumsuz olmaktadır. N2 hastalığının düşük sağ kalım oranı, N2 hastalığının tanımı gereği lokalize bir hastalık olmasına rağmen, tespit edilmemiş sistemik metastaz olasılığından kaynaklanmaktadır. NSCLC'nin ipsilateral mediastinal lenf nodu metastazı olan vakalarda, radyoterapi veya tek başına cer-

rahi gibi lokal tedavi yöntemleri düşük sağ kalım oranlarına neden olmuştur (5,6).

Bununla birlikte ipsilateral mediastinal lenf nodu pozitifliği tüm olgular, olgularda lenf nodlarının Tomografi, PET-BT, endobronşiyal ultrasonografi-tranbronşiyal ultrasonografi-transbronşiyal as-birasyon (EBUS-TBIA), mediastinoskopi, mediastinotomi, videomediastinoskopi, video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) gibi değişik saptanma yöntemleri gösterildiği düşünülmüş ise oldukça heterojendir (Tablo 1). Bu nedenle bu N2 saptanan olguların hepsinin tedavisinin aynı olması beklenemez.

Belirgin eş zamanlı kemoradyoterapi veya seçilmiş hastalarda cerrahi sonrası indüksiyon kemoradyoterapisi/radyoterapisi önerilen seçeneklerdir. KHDAK hastalarının evre IIIA (N2) hastalığı olanlar arasında, lobektomi geçiren nodal indigeme uygulanan hastalarda CRT sonrası cerrahinin faydalı olabileceği bildirilmiştir. CRT sonrası cerrahi ile ilgili (59 Gy'den yüksek doz veya planlanmış ön tedavi cerrahisi olmadan küratif amaçlı) yayınlanmış veriler azdır. Intergroup 0139 çalışmasının aksine, Cerfolio ve meslektaşları, kesin kemoradyoterapi sonrası cerrahinin güvenli olduğunu kanıtlamışlardır. Bhararadwaj ve arkadaşları le Seder ve meslektaşları, daha yüksek (> 60 Gy) radyasyon dozlarının güvenli olduğunu göstermişlerdir. Intergroup 0139 çalışmasının bulgularının, residual N2'ye sahip hastalarda cerrahinin faydasız olduğunu öne sürmesine rağmen, Darling ve arkadaşları tek istasyonlu N2 hastalığına

**Tablo 1. Farklı N2 KHDAK olgular.**

- Ameliyat öncesinde saptanmış tek N2
- Ameliyat öncesinde saptanmış multipl N2
- Ameliyat öncesinde doğrulanmış "bulky" N2
- Ameliyat sırasında saptanmış tek N2 (No: 7, No: 4, No: 8, No: 5)
- Ameliyat sırasında saptanmış "atlamış" N2
- Ameliyat sırasında saptanmış multipl istasyon N2



sahip hastalarda cerrahi ile artmış sağ kalım rapor etmiştir. Intergroup 0139 çalışmasının aksine, Krasna ve meslektaşları tarafından, preoperatif eş zamanlı kemoterapi ve yüksek doz radyasyonu takiben pnömonektomi dahil tüm anatomik rezeksiyonların güvenli bir şekilde gerçekleştirilebileceğini gösterilmiştir. Ancak, Intergroup çalışması bize, N2 olan olgularda lenf yanıt olması ve hastanın N0 ya da N1 tümörlü hale gelmesinden sonra yapılacak rezeksiyonların hastalarda yarar sağlayabileceğini bildirmektedir (Şekil 1). Aksi takdirde N2 varlığı devam eden olgularda NCCN rehberi tarafından da önerilen ve Pacific çalışmasında da gösterildiği gibi, definitif kemoradyoterapi sonrası anti-PD1 antikoru ile yapılan konsolidasyon immünoterapisi iki yılda %66.3 gibi bir oranda genel sağ kalım sağlayabilir. Bu nedenle, ipsilateral lenf nodu tutulumu devam eden olgularda ameliyat yerine kontrol-noktası engelleyicileri gibi immünoterapi ajanları ile tedavi önerilir.

Bu başarılı sonuçlar elde edilince, akciğer kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi ya da kemoradyoterapi yerine kemoimmünoterapinin etkin olup olmayacağı araştırıldı. Bu konuda yayınlanan ilk çalışma toplam olarak 358 olgunun neoadjuvan kemoterapi ve kemoterapi + bir anti-PD-1 antikoru olan nivolumab aldığı ve bu tedavilerden sonra yapılan ameliyatlardan sonrasında hastaların olumsuz sağ kalım ve yanıt oranlarının karşılaştırıldığı Checkmate 0816 çalışmasıdır. Kemoterapi + nivolumab uygulanan hastaların %83.2'sinin opere olabildiği bu çalışmada kemoimmünoterapinin sadece kemoterapiye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sağ kalım avantajı sağladığı saptandı. Bu çalışmada risk oranı kemoimmünoterapi kolunda kemoterapi koluna göre 0.57 idi. Başka bir deyişle ameliyat öncesi uygulanan nivolumab sisplatin içeren kemoterapiye eklendiğinde ek olarak %43 olgu ölümden kurtulmakta idi. Bu çalışmanın alt grup irdelemesine bakıldığında, elde edilen etkinin PD-L1 ifadesi %50'den fazla olan tümörlü hastalarda ve evre IIIA olgularda daha belirgin olduğu izlendi. Bu çalışmanın

en önemli bulgularından biri ise, patolojik tam yanıt kemoimmünoterapi uygulanan hastaların %24'ünde elde edilirken bu oranın neoadjuvan kemoterapi verilen grupta %2.2'de kalması idi.

Checkmate 0816 çalışması evre IB ve daha ileri evre olgular için tasarlanmış iken, NADIM çalışması ise, uluslararası akciğer kanserinin 8. evrelemesine göre evre IIIA (T3N1, T1-2N2) ve evre IIIB (T3N2, T4N2) olgularda neoadjuvan kemoimmünoterapinin etkisini araştırmak üzere planlandı. Bu çalışmada irdelenen evre III olgularda olguların ameliyat öncesi gerçekten patolojik olarak ispatlanmış N2 hastalığı olup olmadığına bakılmamıştı ve genel olarak PET-BT pozitifliği ile evre III oldukları kaydedilmişti. Böyle bir seride N2 açısından pozitif tahmin edici değer ancak %70 civarında olacağı akıldan tutulmalıdır. Ancak, bu çalışmada kemoimmünoterapi ardından cerrahi uygulanan hastalarda üç yıllık genel sağ kalımın tüm katılan olgularda (tedavi edilme amaçlı) %81.9, protokole devam eden (kemoimmünoterapi ardından opere olabilenler) hastalarda ise %81.9 olduğu, bu oranların sadece neoadjuvan kemoterapi uygulanıp ameliyat edilen hastalardan çok anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı. Bu çalışmada ortaya koyulan ilginç bulgulardan biri de kemoimmünoterapi ardından kanında dolaşan tümör DNA'yı saptanmayan hastalarda kanından tümör DNA'sı saptanan olgulara göre sağ kalımın daha yüksek olduğu idi. Ayrıca, bu çalışma da Checkmate 0816 çalışması gibi, kemoimmünoterapi uygulamanın yan etki profili açısından güvenli olduğunu, hastaların çok büyük çoğunluğunun tedaviyi tolere ettiğini göstermiştir.

Son olarak bulguları yayınlanan Aegean çalışmasında toplam 802 evre II ve T3N2 dahil evre III olgular, bir gruba platin içeren kemoterapi ile birlikte durvalumab ardından yapılan ameliyat sonrasında adjuvan durvalumab, diğer gruba da sadece neoadjuvan kemoterapi ardından rezeksiyon yapılacak şekilde sırası ile 400 ve 402 hastalık iki gruba ayrıldı. Bu çalışmada ameliyat



## GÜNCEL KONU

öncesi ve sonrası immünoterapi uygulanan grubun sağ kalım açısından risk oranı 0.68 (Çalışma grubunda ek olarak %32 hastanın yaşaması sağlanmış oluyor) olarak bildirildi. Çalışmanın erken bulgularından 12 aylık sağ kalım ise, immünoterapi grubunda %73.4, plasebo verilen (sadece preoperatif kemoterapi) grupta ise %64.5 olarak bildirildi. Bu çalışmada ameliyat öncesi kemoterapiye ek olarak ameliyat öncesi ve sonrası durvalumab alan hastaların içinde %42.4 oranında 3 ve 4. düzeyde yan etki saptanır iken bu oran sadece neoadjuvan kemoterapi verilen hastalarda hemen hemen aynı olan %42 düzeyinde kaldı. Bu çalışmaya bakıldığında ise, henüz biraz erken olmak ile birlikte, N2 saptanan olgularda preoperatif kemoimmünoterapi ardından ameliyat ve postoperatif adjuvan immünoterapinin yan etkileri artırmamakla birlikte oldukça etkin, güvenli ve uygulanabilir olduğu zanaşmaktadır.

Epitelyal büyüme faktörü reseptörü, akciğer tümörleri için önemli bir reseptördür ve ülkemizde tanı koyulan akciğer adenokarsinomlu hastaların tümörlerinin yaklaşık %20'sinde EGFR mutasyonu saptanmaktadır. Mutant EGFR'ye sahip hastalarda prognozun, normal EGFR'e sahip hastalardan farklı olup olmadığı belirsizdir.

ADJUVANT-CTONG1104 randomize çalışmasında, adjuvan kemoterapi koluyla tedavi edilen evre II-IIIa EGFR mutasyonu olan KHDAK hastalarında beş yıllık hastaliksız ve genel sağkalımı sırasıyla %23 ve %51 olarak bulunmuştur. Adjuvan tedaviye kıyasla, rezeke edilebilir KHDAK'da EGFR mutasyonu bulunuyor ise buna yönelik kullanılacak neoadjuvan tedavi, tümörü küçültme potansiyeline sahiptir ve mikrometastatik hastalığın daha erken eliminasyonunu sağlayarak hastalık nüks riskini azaltabilir. Osimertinib'in EGFR mutasyonu olan hastalarda kullanıldığı çalışmalara bakılarak, EGFR mutasyonu olan evre II ve III olgularda neoadjuvan tedavi ardından cerrahi uygulandığı NeoAaura çalışmasında sağ kalımın osimertinib verilen olgularda genel ve nüksüz sağ kalımı artırıp artırmadığına bakı-

lacaktır. Çalışma halen sürmektedir ve kullanılan olgularda iyi sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir.

Akciğer kanseri hücrelerinde EGFR dışında saptanabilen NTRK, RET, k-ras, ROS-1 mutasyonu, ALK/EML-4 tekrar düzenlenimi gibi genetik değişikliklere karşı geliştirilmiş olan tedavilerin ise, adjuvan tedavilerde olduğu gibi, neoadjuvan tedavi olarak ta etkili olup olmayacağını ileride yapılacak çalışmalar gösterecektir.

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC)'nin, son olarak analizlerini bitirdiği 9. akciğer kanseri evrelemesinde yapılan irdelemeler ile çok farklı ve aslında az sayıda saptanabilen bir grubun; T1N2a (Tek N2) M0 olguların sağ kalımlarının evre IIIa ile değil de evre IIB gibi olduğu ortaya koyuldu. Bu neden ile bu evredeki hastaların ileride belki de bir neoadjuvan tedavi olmaksızın opere edilmesi gündeme gelebilir. Ancak yine de Checkmate 0816, NADIM gibi çalışmalardan elde edilen bulguları düşündüğümüzde, bu olgularda dahi neoadjuvan kemoimmünoterapi ardından ameliyat yapılması hastaların daha yüksek sağ kalımlara ulaşmasını sağlayabilecektir.

Sonuç olarak, N2 KHDAK olgularında BT ya da PET-BT tarafından ima edilen N2 hastalığın EBUS-TBİA ya da videomediastinoskopi ile teyid edilmesi özellikle ülkemiz gibi, tüberküloz ve sigaraya bağlı antrokoz gibi yanlış pozitifliğe neden olan hastalıkların nadir olmadığı bir ortamda gereklidir. N2 olfugu gösterilen olgularda neoadjuvan tedavi uygulamadan cerrahi rezeksiyon yapmak hastalarda herhangi bir sağ kalım yararı göstermediği gibi, ameliyatın komplikasyonlarına, mortalitesine ve gerekli adjuvan tedavinin gecikmesine yol açmaktadır. Elimizdeki bulgular ile bu hastalarda definitif ya da neoadjuvan krmo/radyoterapi ya da neoadjuvan kemoimmünoterapi uygulanması ve tümörü bu tedaviye yanıt veren olgularda (tercihan N2'den N0'a gerilediği gösterilen) ameliyat yapılması ya da bu olgularda definitif kemoradyoterapi ardından



**Tablo 1. Farklı N2 KHDAAK olgular.**

- T2-T3 Olgularda Planlanan Ameliyat Öncesi Definitif Kemoradyoterapi
- T2-T3 Olgularda Planlanan Ameliyat Öncesi Neoadjuvan Kemoradyoterapi
- T1-T3 Planlanan Ameliyat Öncesi Neoadjuvan Kemoimmünoterapi
- T1-T4 Olgularda Kemoradyoterapi Ardından Durvalumab
- T1-T4 EGFR Mutasyonu Saptanan Olgularda Osimertinib Ardından Cerrahi

anti-PD-1 tipinde bir immünoterapinin verilmesi önerilir. Yeni hedefe yönelik neoadjuvan tedavi seçenekleri önümüzdeki yıllarda artacak gibi gözükmektedir. Hastalara cerrahi önermeden önce, cerrahinin sadece lokal kontrol sağladığı akılda tutulmalı, N2 hastalığın bir sistemik hastalığı temsil ettiği, bu sistemik hastalığın kontrolünde mutlaka medikal onkolojik tedavinin kullanılması gerektiği akılda tutulmalıdır. Yapılacak cerrahinin sadece sağ kalımı belirgin düzeyde artıracağına dair bulgular olması durumunda cerrahi uygulanmalıdır. Tablo 2'de N2 KHDAAK hastalarına önerilebilecek tedaviler ile cerrahi uygulanabilecek durumlar özetlenmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34.
2. Blackstock AW, Govindan R. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4146-52.
3. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IAS-LC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.
4. Daly BD, Cerfolio RJ, Krasna MJ. Role of surgery following induction therapy for stage III non-small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 2011; 20: 721-32.
5. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1037-49.
6. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, Birch R, Omura G, Perez CA et al. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113: 33-8.
7. NCCN Guidelines for Non-small Cell Lung Cancer 5-2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)
8. Albain KS, Scott CB, Rusch VR. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/ RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22(22) 621.
9. Krasna MJ, Gamliel Z, Burrows WM, et al. Pneumonectomy for lung cancer after pre-operative concurrent chemotherapy and high-dose radiation. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 200-6.
10. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60 Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 718-23.
11. Bharadwaj SC, Vallières E, Wilshire CL, et al. Higher Versus Standard Preoperative Radiation in the Trimodality Treatment of Stage IIIa Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 207-13-discussion 213-4.
12. Seder CW, Allen MS, Cassivi SD, et al. Stage IIIA non-small cell lung cancer: Morbidity and mortality of three distinct multimodality regimens. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1708-16.
13. Darling GE, Li F, Patsios D, et al. Neoadjuvant chemoradiation and surgery improves survival outcomes compared with definitive chemoradiation in



- the treatment of stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 684-90.
14. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379: 2342-50.
  15. Forde PM, Lu SS, Provencio M, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1973-85.
  16. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. *J Clin Oncol* 2022; 40: 2924-33.
  17. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023; 389: 1672-84.
  18. Zhang Z, Wang T, Zhang J, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor mutations in resected non-small-cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e106053.
  19. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC: Final overall survival analysis of CTONG1104 Phase III trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 713-22.
  20. Zhai H, Zhong W, Yang X, Wu YL. Neoadjuvant and adjuvant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) therapy for lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 82-93.
  21. Tsuboi M, Weder W, Escriu C, et al. Neoadjuvant osimertinib with (without chemotherapy versus chemotherapy alone for EGFR-mutated resectable non-small cell lung cancer: NeoADAURA. *Future Oncol* 2021; 17: 4045-55.



## Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

# Erişkinde Kistik Fibrozis Yönetimi

### GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF) ilk kez 1938 yılında Andersen tarafından pankreatik fibrozisli 49 çocuğun klinik bulgularının bildirilmesiyle tanımlanmıştır. Aslında bunun çok öncesinde 1606 yılında İspanyol bir hekim olan Fontecha'nın, öpüldüğünde tuz tadı alınan çocuğun yaşam süresinin çok kısa olacağına dair notları vardır. Hastalığın oluşumunda, 7. kromozomda yer alan kistik fibrozis trans membran regülatör (KFTR) geninde oluşan mutasyon rol oynar. Bugüne kadar KFTR geninde 2000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Birçok organ tutulumu olmakla birlikte en önemli klinik sorun, kronik ilerleyici akciğer hastalığı zemininde, enfeksiyöz alevlenmeler ile giden epizodlardır. Akciğer tutulumu KF'de morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Geçmişte ilk dekatta mortalite ile seyreden bir hastalık olarak bilinen KF, tanı ve tedavideki ilerlemelerle birlikte, çocukluk çağı hastalığı olmaktan çıkmış ve erişkin hastalar da klinik takibimize girmiştir. Avrupa'da KF hastalarında öngörülen medyan yaşam süresi 50 yaş üzeri iken Türkiye Ulusal KF Kayıt Sisteminin (UKKS) 2021 yılı verilerine göre hastaların %11.65'i 18 yaş ve üzerinde olup en büyük hasta 46 yaşındadır (1,2).



Son 10 yıldır kullanıma giren KFTR mutasyonuna spesifik moleküler tedavi ajanları (KFTR modölatörleri) ile ilgili ilk sonuçlar KF'nin prognozunda belirgin değişikliklerin olacağına dair ümit vericidir. Ancak bu tedavilerin maliyetleri çok yüksek olması ülkemizde ve dünyada bu tedavilere ulaşımı zorlaştırmaktadır. Akciğer fonksiyonları terminal döneme giren hastalarda, son tedavi basamağı olan akciğer naklinin dünyada en çok yapıldığı hasta gruplarından biri KF'dir. Ancak akciğer nakli ülkemizde maalesef çok sınırlı sayıda yapılabilmektedir.

Tanı ve tedavideki gelişmelerle birlikte, KF'li bireylerin yaşam süreleri giderek uzamakta ve hastalık çocukluktan erişkinliğe uzanan seyrinde her dönem farklı klinik sorunları beraberinde getirmektedir.

### KİSTİK FİBROZİSDE TANI KRİTERLERİ VE TANI YÖNTEMLERİ

KF tanısı uyumlu klinik bulguları olan hastalarda, ter testi veya genetik doğrulamayla olmaktadır (3). Ter klorür testi laboratuvar doğrulamasının temel dayanağıdır, ancak spesifik mutasyonlar, nazal potansiyel farkı (NPD), immünoreaktif tirpsinojen (IRT), dışkı yağı veya pankreas enzim salgısı testleri de bazı durumlarda yararlı olabilir. KF tanı kriterleri Tablo 1'de sunulmuştur (3).

#### 1. Terde Klorür Düzeyi (Ter Testi)

Ter klorür ölçüm testi KF tanısı için en önemli laboratuvar testidir. Ter testi; pilokarpin iyontoferezi ile hastanın terinin toplanması ve terdeki klorür

konsantrasyonunun ölçülmesi yoluyla gerçekleştirilir (4). Ter klorürünün  $\geq 60$  mmol/L olması anormaldir. Klinik KF semptomları olan hastalarda, iki farklı ter testi ölçümünde klorür düzeyi yüksek bulunursa, KF tanısı konulur (Tablo 2).

#### 2. Genetik Mutasyon Analizi

Genetik mutasyona yönelik moleküler tedavilerin kullanılmaya başlanması ile tüm hastalarda KFTR mutasyon tipinin tespit edilmesi gerekliliği doğmuştur. Spesifik KFTR mutasyonunun saptanması ile hasta kendi mutasyonuna spesifik ilaca ulaşabilmekte ve prognozu iyileşebilmektedir (3). Bugüne kadar KF ile ilgili olan 2000'in üzerinde mutasyon rapor edilmiştir. Bu mutasyonların sıklığı, farklı ırk ve ülkelerde değişmektedir. Dünyada birçok ülkede en fazla ve çoğunlukla yarıdan fazla hastada görülen genetik mutasyon delta F 508 mutasyonu iken ülkemizde ulusal kayıt sistemi verilerine göre bu mutasyonun sıklığı %22.03 ile çok daha düşük oranlarda bulunmuştur (2). Kapsamlı mutasyon bilgileri CFTR1 ve CFTR2 olarak adlandırılan veri tabanlarında mevcuttur.

#### 3. Tanı Konulamayan Hastalar İçin Alternatif Testler

a. Nazal Potansiyel Fark (NPD) ölçümleri: Ter klorür seviyesi ve genetik testi sonuçları kesin tanı koydurmayan ancak klinik KF şüphesi yüksek olan hastalarda anormal NPD, KF tanısı koymak için yeterlidir (3).

b. Pankreas ekzokrin fonksiyonun değerlendirilmesi: Fekal elastazın ölçümü dolaylı olarak KF

**Tablo 1. Kistik fibrozis tanı kriterleri\* (3 no'lu kaynaktan derlenmiştir).**

1. Grup: Klinik Özellikler	2. Grup: KFTR Bozukluğunun Laboratuvar Bulgusu
Kistik fibrozis düşündürülen en az bir ve üzeri klinik bulgu	Ter testi pozitifliği (terde klor yüksekliği)
Kistik fibrozisli kardeş öyküsü	Anormal nazal potansiyel fark ölçümü
Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi pozitifliği	2 kistik fibrozis gen mutasyonu varlığı

\*Her gruptan bir parametrenin varlığı kistik fibrozis tanısı koydurur.  
KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör protein.





**Tablo 2. Ter testi yorumlanması (4 no'lu kaynaktan derlenmiştir).**

Yöntem	Yaş grupları	Negatif	Ara Değer	Pozitif
Kantitatif klor ölçümü	İlk altı ay	< 30 mmol/L	30-59 mmol/L	> 60 mmol/L
	Altı ay ve üzeri	< 40 mmol/L	40-59 mmol/L	> 60 mmol/L
Terde kondüktivite	Tüm Yaş Grubu	< 50 mmol/L	50-89 mmol/L	> 90 mmol/L

değerlendirmesinde kullanılabilir (3). Düşük dışkı elastaz seviyeleri pankreas yetmezliğini gösterir ve KF teşhisini destekler (Normal: > 200 µg/g). Ancak KF'li bireylerin önemli bir kısmında pankreas fonksiyonu yeterli olduğu için fekal elastazın normal seviyeleri hastalığı dışlamaz.

### KİSTİK FİBROZİSTE KLİNİK ÖZELLİKLERE GENEL BAKIŞ

KFTR genindeki genetik ve/veya fonksiyonel anormallikler; akciğerlerde, pankreasta, karaciğerde, bağırsakta ve üreme sisteminde kalın, viskoz salgılara ve ter bezi salgılarında tuz içeriğinde artışa yol açar (5). Tipik KF hastalarında bu organların birkaçını veya tamamını içeren çoklu sistem hastalığı gelişir. Tipik semptom ve bulgular varlığında tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve bronşektazi, pankreas yetmezliği ve terde yüksek klorür seviyeleri beklenir. Ancak klinisyenler, hafif veya atipik semptomlar gösteren hastalar da olabileceği konusunda dikkatli olmalıdır.

### KİSTİK FİBROZİSDE AKCİĞER TUTULUMU VE KOMPLİKASYONLAR

Kistik fibrozis hastalarında pulmoner komplikasyonlar morbiditenin ve erken mortalitenin ana nedenidir. KFTR genotipindeki farklılıklara ve diğer bireysel faktörlere bağlı klinik semptomların şiddeti ve seyri, oldukça değişkendir. Hava yolu epitel hücrelerindeki eksik veya disfonksiyonel KFTR protein aktivitesi anormal klor, sodyum ve bikarbonat iletimine neden olur. KFTR fonksiyon bozukluğu, hava yolu yüzey sıvısında azalma ile beraber mukosilyer transportta bozulma, distal hava yollarında kalınlaşmış mukus birikimi ve obstrüktif akciğer hastalığı gelişimine neden olur

(6). Mukopürülan sekresyonlar ve mukus tıkaçlarına bağlı duktal genişlemeler KF'li bireylerde yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler.

Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu atakları, sürekli produktif öksürük, radyolojik olarak akciğerde hiperinflasyon ve spirometride hava yolu obstrüksiyonu yer alır. Erken çocukluk döneminde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide peribronşiyal duvar kalınlaşması ve havaalanma artışı görülebilir. Bronşektazi nispeten daha geç dönemde karşımıza çıkar ve KF akciğer tutulumunun tipik bulgusudur. Tekrarlayan pulmoner alevlenmelerle, hava yolunda enflamatuvar hücrelerin birikmesi, bronşiyal duvarlarda hasara kıkırdak desteğinin ve kas tonusunun kaybına neden olur ve sonunda bronşektaziye yol açar. Bronşektazi genellikle bilateral üst loblarda olmaya eğilimlidir. Bronşektazi gelişimi ilk kez 1986'da Cole tarafından öne sürülen mukus klirensinde azalma, inflamasyon ve enfeksiyondan oluşan bir kısır döngü oluşturur ve geri dönüşümsüzdür (7).

### KF'E BAĞLI AKCİĞER HASTALIĞININ KRONİK TEDAVİSİ

#### 1. KFTR Modülatörleri

KFTR modülatörleri, kusurlu KFTR proteininin üretimini ve/veya fonksiyonunu iyileştirerek etki gösteren yeni bir ilaç sınıfıdır. 2012 yılından beri dünya genelinde kullanılmaya başlanmış ve solunum fonksiyon testlerinde ve diğer laboratuvar parametrelerinde anlamlı iyileşmeler sağlayarak KF hastalarına umut olmuştur. Tüm KF hastalarına, KFTR genotipleme yapılarak KFTR modülatör tedavisine uygunluk olup olmadığı



değerlendirilmelidir (8). KFTR proteininin işlevinin daha iyi anlaşılması, ile geliştirilen bu yeni tedavi yöntemleri ile hastalık klinik sonuçlarda belirgin iyileşme ile bambaşka bir yola girmiştir. Ancak çok pahalı olmaları nedeni ile ülkemiz ve birçok ülkede sağlık güvencelerinin geri ödeme kapsamında değildir. Ayrıca, bazı hastalar mutasyon tiplerinin veya yaşlarının uygun olmaması nedeni ile bu tedaviler için uygun değildir. Bu nedenle tüm hastalarda uygulanabilen semptomatik ve organ koruyucu tedaviler halen önemini korumaktadır. KFTR proteininin yapımı ve fonksiyonlarını iyileştirilmeyi hedefleyen modülatör tedaviler; KFTR mutasyonları üzerindeki etkilerine göre:

- I. Güçlendiriciler,
- II. Düzelticiler,
- III. Stabilizatörler,
- IV. Okuma ajanları,
- V. Amplifikatörler adı altında beş başlıkta sınıflandırılmaktadır (8).

KFTR modülatörlerinden dört tanesi mutasyonu uygun hastalarda kullanım için FDA onayı almıştır. Bu ajanlar; İvacaftor, Lumacaftor/İvacaftor kombinasyon, Tezacaftor/İvacaftor kombinasyon ve Elexacaftor/Tezacaftor/İvacaftor üçlü kombinasyondur (8,9).

### 2. Hava Yolu Temizlemede Farmakolojik yaklaşımlar

KF balgamının yüksek viskozitesi; göreceli dehidrasyonundan ve mukus glikoproteinleri, denatüre deoksiribonükleik asit (DNA) ve aktin filamentleri gibi protein polimerleri dahil olmak üzere çeşitli makromoleküllerin etkileşiminden kaynaklanır (10).

Yapışkan mukusudaha akışkan hale getirerek, hava yolunun temizlenmesini kolaylaştıracak bazı farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır. İnhalasyon DNAaz (Dornaz Alfa) (Pulmozyme nebul®);

dejenere nötrofiller tarafından salınan denatüre DNA'nın uzun şeritlerini parçalayarak, pürülan KF balgamının viskozitesini azaltan ve sıvılaşmaya yardımcı olan bir endonükleazdır (10). Rutinde günde bir kez uygulanırken, ihtiyaç halinde günde 2 doza çıkılabilir. İnhalasyon hipertonic salin, KF'li hastaların hava yollarında mevcut olan yoğun mukusun hidratlanmasına yardımcı olur (11). Hipertonic salinin yüksek ozmolalitesinin, KF'de eksik olan sulu yüzey katmanını geçici olarak yeniden oluşturmak için hava yolundan su çektiği varsayılmaktadır (11). İnhalasyon mannitol, hava yolu temizliği için DNaz ve hipertonic salin kombinasyonunu tolere edemeyen veya buna iyi yanıt vermeyen KF'li yetişkin hastalarda hipertonic salinin yerine ikinci basamak seçenek olarak kullanılabilir (12). İnhalasyon tedaviler için önerilen tedavi sırası; salbutamol, hipertonic salin, dornaz alfa ve hava yolu temizleme tedavisi (göğüs fizyoterapisi)/egzersiz, aerosol antibiyotikler veya uzun etkili antiastmatik ajanlar gibi diğer inhalasyon tedaviler şeklindedir (13). İnhalasyon ilaçlar aynı nebulizörde karıştırılmamalıdır. Ayrı nebul aparatları ile verilmelidir.

### 3. Göğüs Fizyoterapisi ve Pulmoner Rehabilitasyon

Kistik fibrozis hastalarında uygulanan pulmoner rehabilitasyon programı; hava yolu temizleme teknikleri, fiziksel aktivite danışmanlığı, oyun terapisi, inhalasyon tedavisi, hasta-aile eğitimi ve tedaviye uyum bileşenlerini kapsar. Göğüs duvar perküsyonu ve postural drenaj uygulama kolaylığı ve ekipman gerektirmemesi nedeni ile 1950'lerden beri sekresyon drenajını sağlamada en temel yöntem olarak KF hastalarının bakımına katkı sağlamıştır (14,15).

Erişkinlerde geleneksel tekniğin yerini, büyük ölçüde ikinci bir kişinin yardımı olmadan uygulanabilen yöntemler almıştır. Bu yöntemler arasında "otojenik drenaj", "aktif solunum döngüsü" ve "huffing" gibi çeşitli nefes alma ve öksürme teknikleri yer alır (15). Ossilatuar cihazlar (Flutter®,



Shaker®, Cor-net®, Acapella®, Quake®, Aerobika®) düşük maliyet ve kullanım kolaylığı nedeni ile avatajlıdır (15,16). Harici perküsyon yelekleri (The Vest™, ThAIRapy Vest®, SmartVest® ve Hayek Oscillator) daha yüksek maliyetli alternatif tıbbi cihazlardır (15,16). En uygun hava yolu temizleme tekniği, yaş, bireysel tercih, yan etkiler, ekipman ve destek birey, maliyete ayrıntılı değerlendirilerek seçilmelidir.

#### 4. Enfeksiyonun Önlenmesine Yönelik Yaklaşımlar

Aşılar ve patojenlerin sağlık sistemleri içerisinde bulaşmasını önlemeye yönelik enfeksiyon kontrol önlemleri bu başlık altında yer alır. Viral solunum yolu enfeksiyonları, KF'e bağlı akciğer hastalığının alevlenmelerinin sık görülen nedenlerindedir. KF veya diğer kronik solunum yolu hastalıkları olanlarda her yıl sonbaharda mevsimsel influenza aşısı uygulanmalıdır. Pnömonokok aşısı KF'li tüm hastalara uygulanmalıdır (17). Öncelikle 13 valanlı Konjuge Pnömonokok aşısı ve bu uygulamadan bir yıl sonra da 23 valanlı polisakkarit pnömonokok aşısı yapılması önerilir. Ayrıca KF'li tüm hastalar, COVID-19'a (SARS-CoV-2) karşı aşılanmalıdır. Kronik dirençli enfeksiyonlardan *P. aeruginosa*'ya karşı aşılama ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış. Ancak klinik kullanıma uygun etkin bir aşı henüz onaylanmamıştır.

#### 5. Bronkodilatörler

Hava akışı zorluğu, KF akciğer hastalığının temel özelliklerinden biridir. Beta-adrenerjik agonistlerin, antikolinergik ilaçların uygulanmasını takiben spirometrede FEV<sub>1</sub> değerinde akut iyileşme gösteren bronşiyal hiperreaktivite belirtileri KF hastalarında sıklıkla görülür (18). KF rehberleri de göğüs fizyoterapisinden hemen önce kısa etkili bronkodilatör inhalasyonunu önermektedir. Bronkodilatörler ayrıca; nebulize hipertonic salin, mannitol veya antibiyotiklerin inhalasyonundan hemen önce, hava yolu hiperreaktivitesinde kurtarıcı olarak ve astım varlığında kullanılır.

#### 6. Antiinflamatuvar Tedavi (Makrolidler, İbuprofen, İn hale Glukokortikoidler)

KF'li hastaların hava yollarının baskın bir patolojik özellik nötrofilik inflamasyondur (19). İnflamatuvar yanıt, enfeksiyonun yayılmasını önlemek için gerekli olarak görülse de, aşırı inflamatuvar yanıt hastalar için zararlı bulunmuştur (19). KF'de aşırı inflamatuvar yanıtın tedavisinde kronik azitromisin tedavisi yararlı bulunmuştur. Kronik olarak *P. aeruginosa* ile enfekte olan altı yaş ve üzeri hastalar için, azitromisin ile kronik tedavi önerilir (20). Makrolidlerin KF akciğer hastalığını iyileştirme mekanizmaları belirsizdir, ancak enfekte edici bakteriler üzerinde doğrudan etkileri ve/veya KF akciğerinde görülen aşırı inflamatuvar yanıtı baskılayarak KF akciğer hastalığında faydalı olabileceğine dair artan kanıtlar vardır (21,22).

Çocuklar için yaklaşık 10 mg/kg (maksimum 500 mg/gün) ve yetişkinler için 500 mg/gün, haftada üç gün şeklinde reçete edilir (günaşırı) (21). Tam dozda gastrointestinal yan etkiler gelişen az sayıda hasta için daha düşük bir doz kullanılabilir (yetişkin hastalar için haftada üç kez 250 mg) (23). Makrolid antibiyotikler QTc uzamasına neden olabilir ve aşırı kardiyak olay riski ile ilişkilidir. Başlangıçta QTc aralığı uzamış olanları tespit etmek için kronik azitromisine başlamadan önce bir elektrokardiyogram ile tarama yapılması, komplikasyonları önlemek için yeterli bulunmaktadır (23).

Oral ibuprofenin, hava yolu inflamasyonunu azaltan bir ajan olarak sınırlı bir rolü vardır. Akciğer fonksiyonu iyi olan 6 ila 17 yaş arası çocuklarda yüksek dozda ibuprofen kullanımı önerisi bir Cochrane incelemesi tarafından desteklenmektedir (24). İbuprofenin, daha ciddi akciğer hastalığı olan veya yaşça daha büyük hastalar için faydasını gösteren kanıtlar eksik olduğundan bu grup hastalarda önerilmez.

İnhale glukokortikoidler, ABPA'lı olgularda ve kesin astım semptomları olan KF hastaları dışında hastalara rutin olarak önerilmemektedir (24).



### 7. Akciğer Enfeksiyonlarının Tedavisi ve Profilaktik Antibiyotik Tedavisi

Akut ve kronik bakteriyel akciğer enfeksiyonları mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli nedendir. Akut alevlenmelerde oral ve paranteral akut enfeksiyon tedavisi verilmelidir. Solunum yolu örneklerinde ilk olarak *P. aeruginosa* üremesi tespit edildiğinde eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Eradikasyon tedavilerinde çeşitli çalışmalarda, inhale tobramisin, inhale kolistin, oral siprofloksasin ve bunların kombine edilmesi şeklinde farklı tedavi rejimleri kullanılmıştır. Ancak maalesef tam eradikasyon hiçbirisiyle sağlanamamış ve farklı antibiyotik rejimlerinin eradikasyon başarıları arasında belirgin fark görülmemiştir (25). Tedavi seçimi kültürlerin antibiogram sonuçlarına göre yapılmalıdır. En sık tercih edilen iki-üç hafta süre ile intravenöz betalaktam + aminoglikozid tedavisidir (26).

Kronik kolonizasyon tanısı akciğerden elde edilen mikrobiyolojik örneklerde (derin boğaz sürüntüsü ya da balgam), altı aydan uzun sürede, en az bir ay arayla ardarda alınan üç örnekte ya da son bir yılda alınan örneklerin %50'sinden fazlasında *P. aeruginosa* üremesi ile konulmaktadır (25). *P. aeruginosa* ile kronik enfeksiyon, akciğer fonksiyon kaybı ve sağkalımda azalma için bağımsız bir risk faktörüdür (25). Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişmesi durumunda, kültür duyarlılık sonuçlarına göre profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Profilaksiste amikasin, gentamisin ve kolistin iv formları nebulizatörle inhaler olarak kullanılabilirken, tobramisin direk hazır nebül formu mevcuttur. İnhaler tobramisin; 300 mg'lık nebül formunda 2\*1 olarak kullanılır.

### KİSTİK FİBROZİSTE AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

International Society for Lung and Heart Transplantation cemiyetinin (ISHLT) güncel yetişkin akciğer nakil verilerine göre yılda yaklaşık 4500 akciğer nakli uygulanmakta olup, KF akci-

ğer nakil endikasyonları içinde üçüncü en sık nedendir (27). KF'li hastalar için önerilen yaklaşım çift akciğer transplantasyonudur (27).

### KAYNAKLAR

1. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522-6.
2. <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2022/11/UKKS-2021-raporu-2.pdf>
3. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017; 181: 4-15.e1.
4. Denning CR, Huang NN, Cuasay LR, et al. Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. *Pediatrics* 1980; 66: 752-7.
5. Collins FS. Cystic fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications. *Science*. 1992; 256: 774-9.
6. Elborn Js. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2016; 388: 2519-31.
7. Cole PJ. Inflammation: A two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 147: 6-15.
8. Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, et al. CFTR modulator therotyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros* 2019; 18: 22-34.
9. Nayır Büyükşahin H, Doğru D. Kistik Fibrozis Tedavisindeki Yenilikler. Çaltepe G, (editör). *Kistik Fibrozis ve Gastrointestinal Sistem*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2023: 51-6.
10. Shak S. Aerosolized recombinant human DNase I for the treatment of cystic fibrosis. *Chest* 1995; 107 (2 Suppl): 65-70.
11. Goralski JL, Wu D, Thelin WR, Boucher RC, Button B. The in vitro effect of nebulised hypertonic saline on human bronchial epithelium. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702652.



12. Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H. CF301 Study Investigators. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: An efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1071-80.
13. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA. Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 957-69.
14. Trimble A, Zeman K, Wu J, Ceppe A, Bennett W, Donaldson S. Effect of airway clearance therapies on mucociliary clearance in adults with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2022; 17: e0268622.
15. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al. Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54: 522-37.
16. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD011231.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Vaccine Recommendations. 2019. Available <https://www2a.cdc.gov/vaccines/m/pneumo/pneumo.html> (Accessed on January 07, 2021). no abstract available.
18. Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 77-85.
19. Roesch EA, Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis: An update. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53: 30-50.
20. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680-9.
21. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, et al. OPTIMIZE Study Group. Azithromycin for Early Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1177-87.
22. Wagner T, Burns JL. Anti-inflammatory properties of macrolides. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 75-6.
23. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: A randomised trial. *J Thorax* 2002; 57: 212.
24. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD001505.
25. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise Pseudomonas aeruginosa eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017; 16: 395-400.
26. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 627-32.
27. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1042-55.



## **Doç. Dr. Özlem ORUÇ**

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

# **Fibrotik Akciğer Hastalıklarında Pulmoner Rehabilitasyon ve Palyatif Bakım**

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), klinik görünümleri ve akciğer hasarı paternleri açısından örtüşen geniş ve heterojen parankimal akciğer hastalıkları grubunu kapsar. En yaygın İAH türlerinden biri idiyopatik pulmoner fibrozistir (İPF). İPF, akciğer fonksiyonlarında azalma ve erken mortalite ile karakterize ilerleyici bir fibrozan İAH'dır. "Progresif fibrozan İAH" terminolojisi, İAH'ın sınıflandırılmasından bağımsız olarak, zamanın bir noktasında progresif fibrozan fenotip sergileyen hastalardaki İAH'ı tanımlamak için ortaya atılmıştır. Bununla birlikte günümüze uzanan çalışmalar ve elde edilen veriler genellikle İPF ile ilgilidir, bu nedenle konu tüm fibrotik akciğer hastalıklarının prototipi olan İPF temel alınarak hazırlanmıştır.



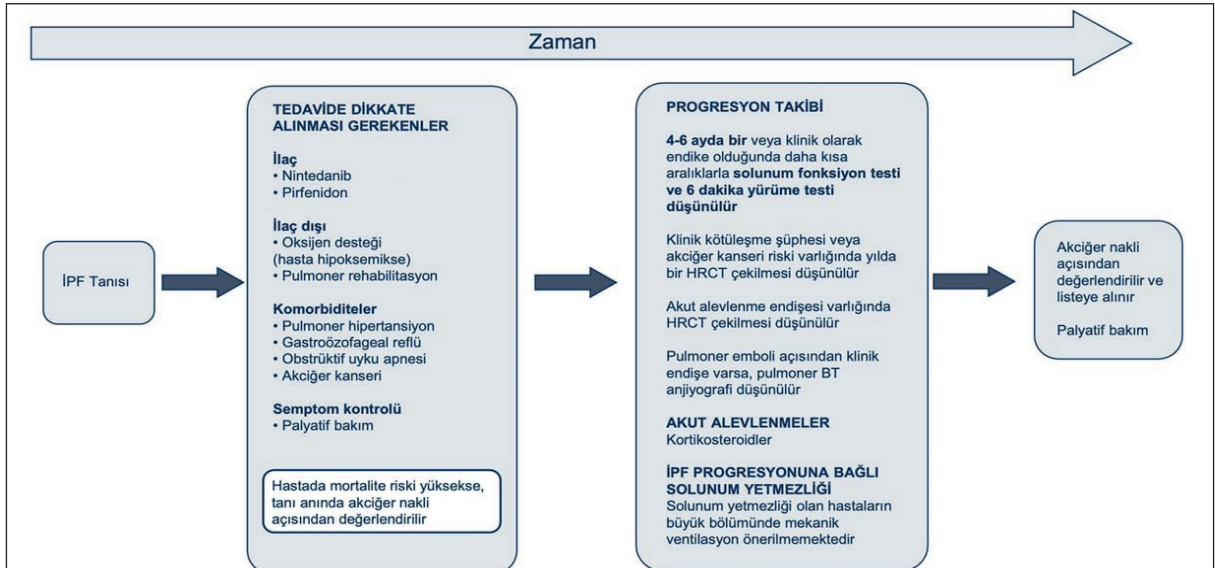
Pulmoner rehabilitasyon (PR) hasta değerlendirilmesini takiben kişiye özel yapılandırılan egzersiz eğitimi, eğitim ve kalıcı davranış değişikliği geliştirme yaklaşımlarını hedefleyen ve bunlarla sınırlı kalmayarak, kronik solunum hastalığı olanlarda fiziksel ve psikolojik durumun iyileştirilmesine odaklı, kapsamlı bir tedavi yaklaşımı olarak tanımlanmaktadır.

İPF, giderek artan düzeyde dispne, kuru öksürük semptomları ve yorgunluğa yol açan, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini azaltan kronik ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar için, PR programlarının egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve dispne semptomlarında iyileşme gibi çeşitli önemli ve klinik olarak anlamlı faydaları olduğuna dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır.

İPF ve KOAH çok farklı patofizyolojik mekanizmalara sahip oluşumlar olsalar bile, birçok açıdan hastaların günlük yaşamında benzer kısıtlamalara yol açarlar ve bu nedenle benzer bir hastalık

yükünü yansıtabilirler. Bu benzerlikler göz önünde bulundurulduğunda, PR'nin İPF'li hastalarda da faydalı olabileceği akla yatkın görünmektedir. Genel olarak çalışmalarda bildirilen klinik faydalar, KOAH'lı hastalardakine benzer büyüklüktedir. İPF'li hastaların KOAH'lı eşleştirilmiş hasta grubuna benzer şekilde pulmoner rehabilitasyona tamamlama oranlarına ve yanıtlarına sahip olduğunu gösterilmiştir. 2022 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT tarafından güncellenen Erişkinlerde İPF ve Progressif Pulmoner Fibrozis Klinik Uygulama Kılavuzuna göre tedavi değerlendirmeleri hem farmakolojik (nintedanib ve pirfenidon) hem de farmakolojik olmayan (oksijen takviyesi ve/veya pulmoner rehabilitasyon) tedavileri içermelidir. Şekil 1'de İdiyopatik pulmoner fibrozisli (İPF) hastaların klinik yönetimi için geliştirilen şemada da görüldüğü gibi pulmoner rehabilitasyona mümkün olduğunca erken yönlendirme yapmak gerekir.

İPF'li hastalarda bozulmuş gaz değişimi egzersiz intoleransının başlıca nedeni gibi görünmektedir.



Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. AJRCCM May 01, 2022, Vol 205, issue 09.

Şekil 1. İPF'li hastaların klinik yönetim şeması.



## GÜNCEL KONU

İnterisyel akciğer hastalarında periferik kas disfonksiyonu:

- Egzersiz kapasitesinin azalmasına,
- Yaşam Kalitesinin bozulmasına,
- Fiziksel aktivitenin azalmasına,
- Yorgunluğa önemli bir katkıda bulunur.

İAH'lı hastalar, aynı yaştaki sağlıklı kontrollere göre %65 daha az günlük adım atar. Günde 3300 adımdan fazla yürüyemeyen hastalarda mortalite riskinin arttığı saptanmıştır. Fibrotik akciğer hastalıklarında diğer kronik solunum rahatsızlıklarında olduğu gibi hastaların yaklaşık %30'unda anksiyete ve depresyon saptanmıştır.

Pulmoner rehabilitasyon programları genellikle:

- Eğitim,
- Öz yönetim,
- Beslenme tavsiyesi,
- Stres yönetimi
- Psikososyal destek de ihtiva eder.

İPF'de pulmoner rehabilitasyonun tamamlanmaması ve yanıt alınamaması tüm nedenlere bağlı mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu faydalar hastalığın etiyojisi veya şiddetinden bağımsızdır. Egzersizler işlevsel olmalı; merdiven çıkma, adım atma, oturarak ayakta durma veya aralıklı antrenmanı içermelidir. İAH'lı birçok hasta esneklik ve dengeyi geliştirmek için postüral egzersizlerden de faydalanır.

Programlar ortalama sekiz hafta olmakla birlikte 5-12 hafta arasında değişebilir ve haftada iki ya da daha fazla gözetimli seans içerir. Her egzersiz seansı bir saat sürmelidir: 15 dakika nefes egzersizi, esneklik ve esneme, 30 dakika kardiyovasküler (aerobik) egzersiz ve 15 dakika üst ve alt ekstremitelere kuvvet (direnç) egzersizi ihtiva etmelidir.

Fibrotik akciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner rehabilitasyon faydalarının altı ay içinde azaldığını, bunun da uyumsuzluk, gözetim eksikliği ve hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir. Akciğer fonksiyonları daha iyi ve pulmoner hipertansiyonu daha az olan hastalarda daha kalıcı iyileşmeler kaydedilmiştir. Buna rağmen transplantasyon için listeye alınacak kadar ağır İPF'li hastalar da PR'den fayda sağlayabilir; bir çalışmada programı tamamlayabilen hastaların üçte ikisinde iyileşmeler rapor edilmiştir.

Ağırlıklı olarak PR merkezlerde yapılmasına rağmen, ev temelli, uzaktan kontrollü ve web temelli olarak da sunulabilir. Ev temelli rehabilitasyon servislerine ihtiyaç; ulaşım zorluğu, enfeksiyon riski, mobilitede azalma ve zorlanma nedeniyle her geçen gün artmaktadır.

Ev temelli rehabilitasyon uygulamalarından bazıları şunlardır:

- Derin nefes egzersizleri,
- Fiziksel egzersizler,
- Hasta eğitim programını içeren telerehabilitasyon programı,
- Nöromusküler elektrik stimülasyonu uygulaması,
- Yürüyüş bisikleti kullanımı,
- Wii egzersiz oyunu uygulamaları.

Ev ve web temelli uygulamalar hastaların düzenli kontrolü, tedaviye uyumu ve etkinliğini artırır. Yapılan çalışmalarda da bu uygulamalarla PR etkinliğinin özellikle semptom yönetiminde, egzersiz kapasitesi, anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi anketlerinde de iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir.

### OKSİJEN DESTEĞİ

İAH egzersizinde gelişen desatürasyon genellikle diğer kronik solunum yolu hastalıklarından daha





şiddetlidir ve egzersiz pulmoner hipertansiyonu presenkop noktasına kadar kötüleştirebilir. Bu nedenle personel, egzersiz eğitimi sırasında destek oksijen kullanımı konusunda deneyimli olmalıdır. Ek oksijenin egzersize bağlı pulmoner hipertansiyonu önleyip önleyemeyeceği belirsizdir. Satürasyonu %86-90'ın üzerinde tutmak için egzersiz sırasında genellikle ek oksijen sağlanır.

### **FİBROTİK AKCİĞER HASTALIKLARINDA PALYATİF BAKIM**

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Palyatif Bakım: "Yaşamı tehdit eden bir hastalıkla karşı karşıya kalan hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitesinin artırılması, ağrı ve diğer fiziksel, psikososyal, manevi problemlerin kusursuz olarak değerlendirilmesi, tanınması ve tedavisini sağlayan bir yaklaşımdır". Palyatif bakım yalnızca yaşamın son dönemlerindeki hastalar için değil; kronik ve yaşamı tehdit edici hastalığı olan ve bu sorunlarla yaşayan bireylerde acının hafifletilmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi hedeflenerek; olabildiğince erken dönemlerde uygulanmalıdır. Genel olarak, palyatif bakım konfor bakımı, destekleyici bakım ve semptom yönetimi ile eş anlamlıdır ve hastalar ve bakım verenler için tüm hastalık seyri boyunca yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlar. Palyatif bakım denince akla ilk olarak maligniteler gelmekle beraber semptom yükü çok ağır olan fibrotik akciğer hastaları da tanımla uyumlu olarak palyatif bakımdan oldukça fayda görür. Nitekim Şekil 1'de yer alan rehberde de tanı konulmasını takiben özellikle semptom yönetimi ve son dönemde de palyatif bakıma yönlendirilmesi yer almıştır.

İdiyopatik pulmoner fibrozis bireyin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilen bir hastalıktır. Palyatif bakım İPF gibi ciddi bir hastalığın semptomlarından ve stresinden, hastayı rahatlatmayı amaçlayan bir tıbbi bakım türüdür. Palyatif bakım, İPF tedavisinin herhangi bir aşamasında tedaviye entegre edilebilir. Palyatif bakım aynı zamanda bireylere ve ailelerine psikolojik destek

sağlarken hastalığın fiziksel, duygusal ve sosyal etkileriyle başa çıkmalarına yardımcı olur. Spesifik olarak, bu hastalar artan anksiyete ve depresyon oranları, bozulmuş fiziksel sağlık ve immobilizasyon artışı ile karşı karşıyadır; bunların tümü yaşam kalitesinin düşmesine katkıda bulunur. Multidisipliner palyatif bakım davranışları "pes etmek" yerine 'daha iyi yaşam kalitesi' için savaşmak için tanımlanabilir. Şekil 2'de İPFLi hastalarda hastaların ihtiyaçları gösterilmiştir.

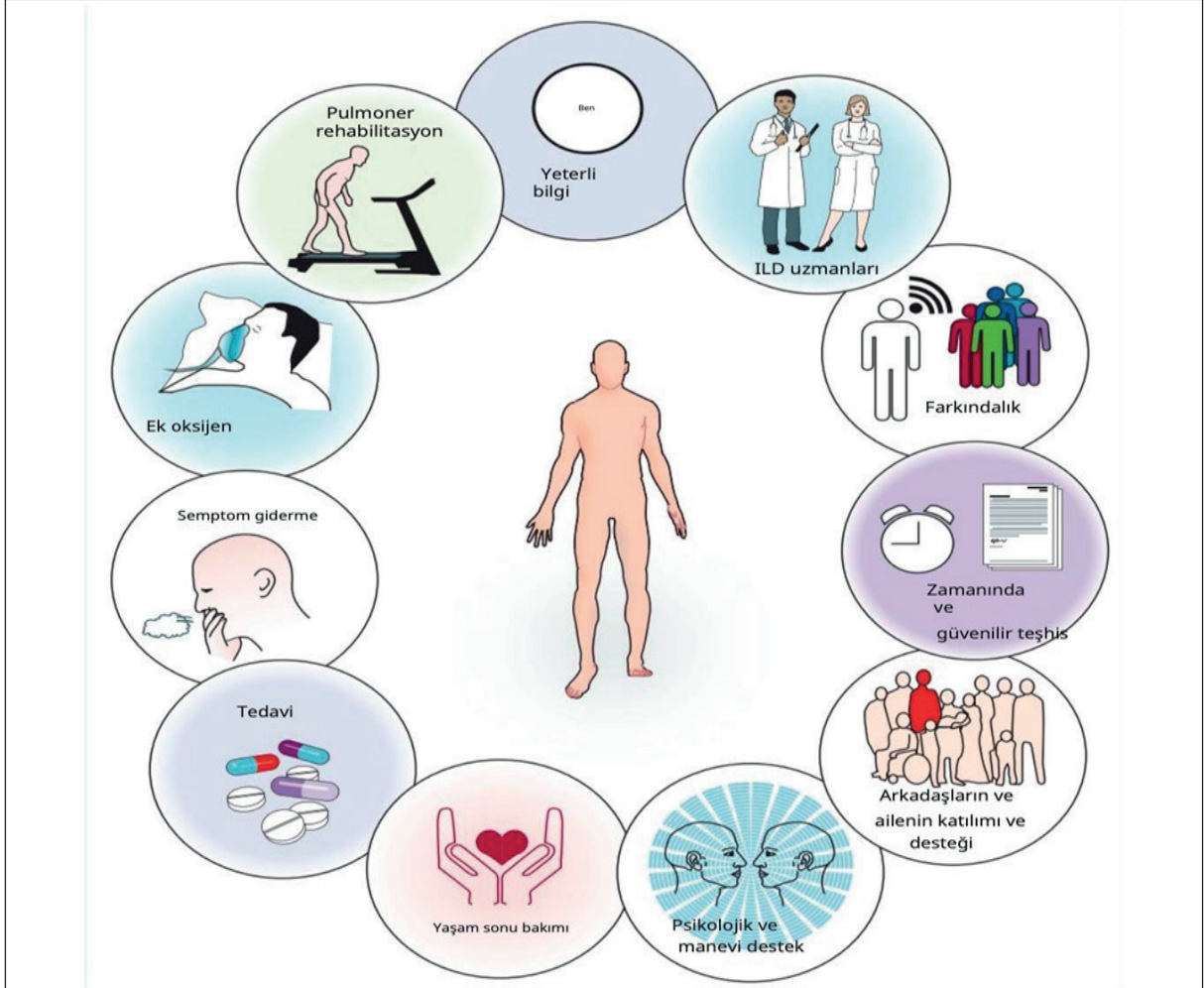
Bugüne kadar yapılan çalışmalar, palyatif bakımın İPFLi hastalarda semptom yönetimini, yaşam kalitesini ve yaşam sonu bakımı iyileştirebileceğini, kritik olayları, hastaneye yatışı ve sağlık maliyetlerini azaltabileceğini göstermiştir. Tüm bu bilgilere rağmen İPFLi hastaların ancak %3-14 oranlarında palyatif bakıma yönlendirildiği saptanmıştır.

Hastalığın ilk teşhisi ile başlayarak palyatif bakımın erken dönemde ve diğer tedavilerle birlikte oluşturulması, sağlık planlaması ve hasta yönetimi için çok önemlidir. Çoğu fibrotik akciğer hastalıklarında öngörülemeyen seyir nedeniyle yaşam sonu planlanmasını baştan yapmak çok kıymetlidir. Yapılan bir çalışmada 112 (%13.5) İPF hastası resmi olarak Palyatif Bakıma yönlendirilmiştir, sevk edilen İPF hastaları daha yaşlı ve daha ciddi komorbiditelere sahipti. Palyatif bakım daha az hastane içi ölüm (%44'e karşı %60, p= 0.006) ve daha fazla evde ve bakımevinde ölüm (%56'ya karşı %40, p= 0.006) ile ilişkiliydi. Bu durum daha fazla evde ve hospiste ölüm demektir. Hasta-hekim ilişkisi ve takip ziyaretlerinin sıklığı, yaşam sonu tartışmalarının başlatılmasında muhtemelen önemli rol oynamaktadır.

### **SEMPTOM YÖNETİMİ**

#### **Dispne**

İPFLi hastalar yaklaşık %85 oranlarında nefes darlığı tarifler, dispne hastalık ilerledikçe daha da şiddetli hissedilir. Yaşam kalitesine önemli bir zarar veren bu semptomla beraber hastalar sıklıkla



Palliative care in interstitial lung disease: Living well. Lancet Respir Med 2017; 5: 968-80.

## Şekil 2. İPF tanısı alan hastaların ihtiyaçları.

aktivite düzeylerinin azalmasının sonucu olarak sosyal izolasyon bildirirler. Semptom yönetiminde psikolojik faktörleri değerlendirmek önemlidir. Bir kişinin nefes darlığının yoğunluğunu algılaması, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik faktörlerden etkilenebilir. Farmakolojik tedavide eşlik eden diğer hastalıkların tedavisi yer alırken, orta-ağır dispne tedavisinde birinci sırada opioidler yer almaktadır. Anksiyetenin eşlik ettiği durumlarda benzodiazepinler eklenebilir. Sildenafil kullanımının da dispne algısını azalttığına dair az sayıda çalışmalar vardır.

Dispnenin tedavisinde farmakoloji dışı tedaviler:

- Pulmoner rehabilitasyon (egzersizler, solunum stratejileri-büzük dudak),
- Gevşeme teknikleri ve psikososyal destek,
- Relaksasyon, pozisyon,
- Vibrasyon teknikleri,
- Akupunktur,
- Fan veya yüze rüzgâr yapıcı-serinletici cihaz,



- “Hipoksik” olan hastalarda oksijen desteği,
- Noninvaziv mekanik ventilasyon (Terminal Dönemde),
- High Flow Nazal Kanül Oksijen Sistemi (Terminal Dönemde),
- Aktivite düzeyinde değişiklik.

### Öksürük

Öksürük İAH'de çok yaygındır, çalışmalarda %75 civarlarında tespit edilmiştir ve yaşam kalitesi üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir. Uyku kalitesini bozar ayrıca egzersiz kapasitesini ve sosyal ilişkileri azaltır. Genellikle egzersiz dispnesinden önce gelir ve progresyonun bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul edilir. Nedeni multifaktöriyeldir, mekanik, biyokimyasal ve nörosensoryel bileşenleri içerir. Sebeplere yönelik tedaviler özellikle gastroözofagial reflü, Sinüzit, Alerjik rinit vb. durumlar ihmal edilmemelidir. Birinci basamak tedavi olarak opioidleri veya opioidler kontrendike ise gabapentin veya pregabalini önerilir. Çift etkili ve uzun salımlı opioid agonist/antagonisti olan Nalbufin ve morfin sülfatın öksürüğü azalttığına dair yayınlar mevcuttur. Pirfenidon ve nintedanib gibi yeni antifibrotik ilaçlar öksürüğün azaltılmasında rol oynayabilir. Çeşitli antibiyotikler, Sildenafil, Talidomid gibi ilaçlar idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda öksürüğün tedavisinde rol oynayabilir, bu ilaçlarla ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Nöromodülatör tedavilerle ilgili yeni çalışmalar yürütülmektedir. Yardımcı tedaviler olarak fizyoterapi, laringeal hijyen, öksürük bastırma gibi teknikler ve hidrasyon da öksürüğün azaltılmasında rol oynayabilir.

### SONUÇ

Pulmoner rehabilitasyon; İPFlı hastalarda semptom yönetimine, özellikle dispnenin azalmasına, egzersiz kapasitelerinin ve iskelet kas fonksiyonunun artmasına yol açarak yaşam kalitelerini artırır. Mümkün olduğu kadar erken dönemde bu merkezlere yönlendirilmelidir.

Palyatif bakımın fibrotik akciğer hastalarında semptom yönetimini, yaşam kalitesini ve yaşam sonu bakımı iyileştirebileceğini, kritik olayları, hastaneye yatışı ve sağlık maliyetlerini azaltabileceğini göstermiştir.

Sadece son dönemde değil; tanı konar konmaz bu hastaların özellikle semptom yönetimi, beslenme takibi ve yaşam sonu planlama yapılması için palyatif bakıma yönlendirilmeleri gereklidir.

Öksürük ve dispne bu hastalarda en sık rastlanan semptomlardır ve opioidler her iki semptomda da en iyi seçenek olarak göze çarpmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. AJRCCM May 01, 2022, Vol 205, issue 09.
2. Iwanami Y, Ebihara K, Nakao K, et al. Benefits of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Receiving Antifibrotic Drug Treatment. J Clin Med 2022; 11: 5336.
3. Çelik M, Pehlivan E. Home-Based Physiotherapy and Rehabilitation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review. Thorac Res Pract 2023; 24: 170-6.
4. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. Lancet Respir Med 2017; 5: 968-80.
5. Richard H Zou , Daniel J Kass , Kevin F Gibson , Kathleen O Lindell. The Role of Palliative Care in Reducing Symptoms and Improving Quality of Life for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review Pulm Ther 2020; 6:35-46.
6. Christopher J Ryerson , Doranne Donesky, Steven Z Pantilat, Harold R Collard. Dyspnea in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review Journal of Pain and Symptom Management. Vol. 43 No. 4 April 2012.



## Dr. Öğr. Üyesi Olcay AYÇIÇEK

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

# Pulmoner Tutulumlu Mikroskopik Polianjitis Olgusu

### GİRİŞ

Vaskülitler damar duvarlarının inflamasyonu ve harabiyeti ile karakterize bir grup hastalıktır. Bu hastalıklar etkilenen organa ve ilgili damarların büyüklüğüne göre sınıflandırılır (1). En yaygın kullanılan sınıflama 2012 yılında güncellenen “Chapel Hill” sınıflamasıdır (2). Vaskülitler bağ dokusu hastalığı, enfeksiyon, neoplazma veya aşırı duyarlılık durumuna bağlı olarak birincil veya ikincil olabilirler. Tanı klinik, radyoloji ve histopatoloji ile konulur. Akciğeri en sık tutan vaskülitler Antinötrofil sitoplazmik antikörlerle (ANCA'lar) ilişkili küçük damar vaskülitleridir. ANCA ilişkili vaskülitler Granülomatöz Polianjitis (GPA-Wege-ner granülomatozu), Mikroskopik Polianjitis (MPA) ve Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis (EGPA) olmak üzere üç çeşittir. ANCA'lar, nötrofillerin ve monositlerin [proteinaz 3 (PR3) ve miyeloperoksidaz (MPO)] sitoplazmasındaki sitoplazmik antijenlere karşı gelişen IgG tipi antikörlerdir. Mikroskopik polianjitis (MPA) ve granülomatöz polianjitis (GPA) ANCA pozitifliği oranı %90'lara varmaktadır (3). İmmünflorasan bayoma ile boyanma



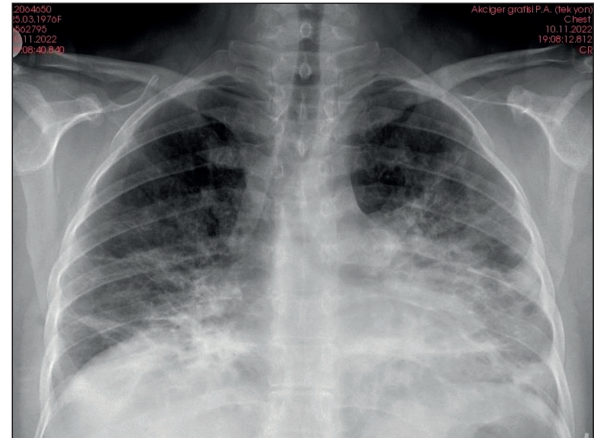
şekillerine göre ANCA'lar sitoplazmik (c-ANCA) ve perinükleer (p-ANCA) olarak iki çeşittir. GPA'da daha çok c-ANCA pozitifliği gözlemlenirken EGPA ve MPA'da p-ANCA pozitifliği söz konusudur (4). GPA daha çok üst ve alt solunum yollarını etkileyen nekrotizan bir vaskülitir. Bu hastalıkta Pauci-immün nekrotizan glomerülo nefritte yaygındır. Akciğer tutulumu hastaların %25 ila %55'inde mevcuttur. MPA böbrek ve akciğer tutulumu yaygın olan nekrotizan bir vaskülitir. GPA ve EGP'ten farklı olarak granülomatöz inflamasyon gözlenmez. Akciğer tutulumu vakaların %10 ila 30'unda görülür ve daha çok diffüz alveolar hemoraji şeklindedir. EGP astımlı hastalarda gözlenen eozinofili varlığı ile karakterize nekrotizan granülomatöz bir vaskülitir. Böbrek tutulumu siktir. Akciğer tutulumu daha çok gezici, geçici akciğer infiltratları şeklinde olmakla birlikte buzlu cam opasiteler, bronş duvar kalınlaşmaları, mozaik atenüasyon görülebilecek radyolojik bulgular arasındadır (5).

### OLGU SUNUMU

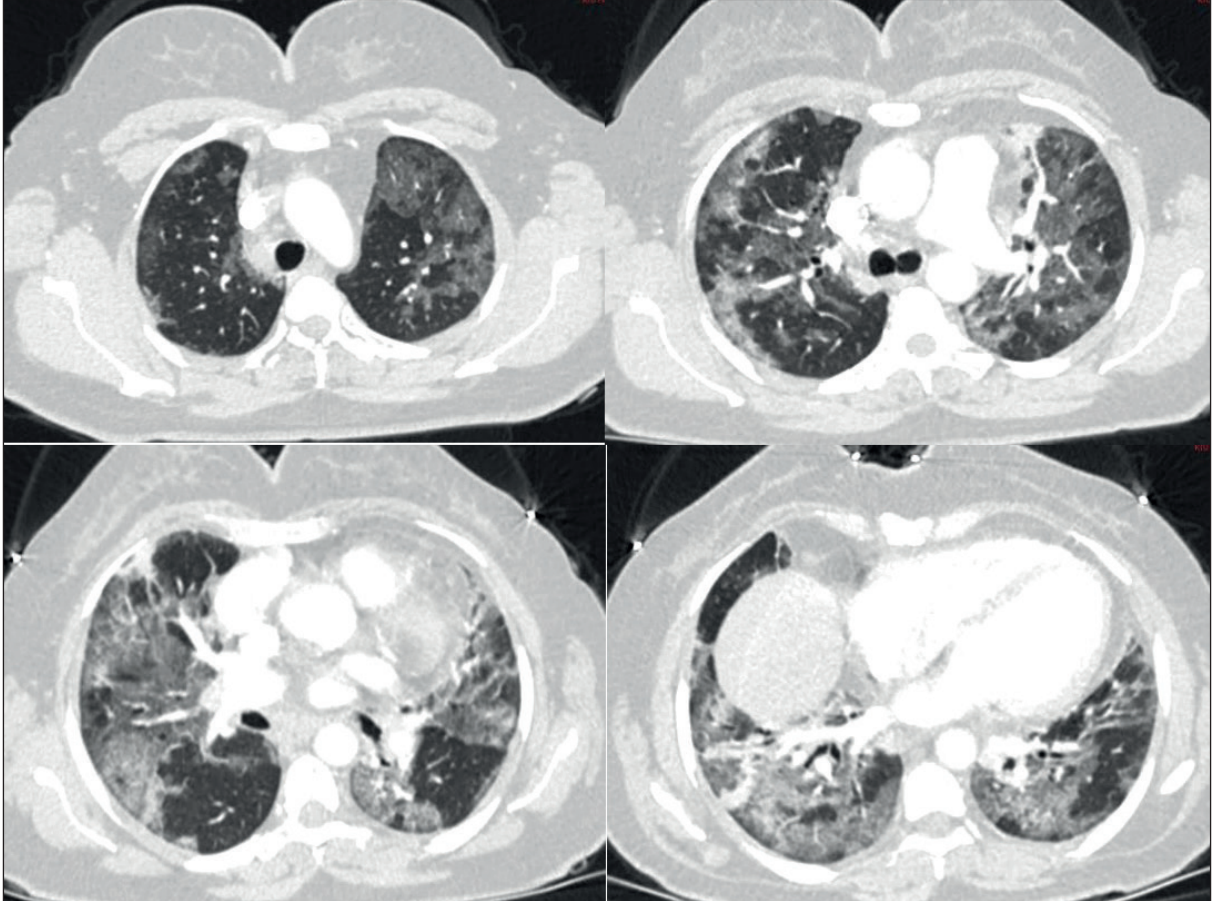
Kırkaltı yaşında kadın hasta öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikâyeti ile başvurdu. Öksürük kuru vasıfta ve derin nefes alıp vermekle tetikleniyormuş. Ek tetikleyici faktör yokmuş. Nefes darlığı eforla artıyormuş. Bir yıl önce geçirdiği COVID 19 enfeksiyonundan bu yana bu şikâyetleri mevcutmuş, ancak son iki haftadır şikâyetlerinde artma olmuş. Ateşi olmamış. Hasta iki yıldır hipertansiyon tanısı ile anjiyotensin 2 reseptör antagonistini kullanıyormuş. Sigarayı 25 yıl günde yarım paket kullanmış ve üç haftadır bırakmış. Soy geçmişinde herhangi bir özellik yok.

Hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta-iyi, bilinç açık, oryante ve koopere. Ateş: 36°C, Nabız: 90/dakika, TA: 110/70 mmHg, SaO<sub>2</sub>: %92 (Oda havası). Solunum sistemi muayenesinde bilateral akciğer orta-bazallerinde yaygın inspiratuar ral saptandı. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar değerlerinde belirgin patoloji saptanmayan hastanın PA akciğer grafisinde bilateral akciğer or-

ta-alt zonlarda yaygın konsolidasyon saptandı (Resim 1). Çekilen Toraks BT'de sol akciğer alt lob posterobazal segmentte, üst lob anterior ve superior lingular segmentte, sağ akciğer alt lob anterobazal segmentte, sağ akciğer orta lob lateral segmentte, sağ akciğer üst lob posterior segmentte interval dönemde gerileyen multifokal enfeksiyon ile uyumlu konsolide alanlar, her iki akciğer parankiminde buzlu cam dansitesi alanları, irregüler interlobüler septal kalınlaşmalar ve traksiyon bronşiektazileri gözlemlendi (Resim 2). Bulgular radyoloji tarafından geç subakut postkovid bulguları ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hasta bu bulgular ile intertisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile yatırıldı. Hastanın İAH'na yönelik yapılan anamnez sorgulamasında herhangi bir maruziyet öyküsü, kollajen doku hastalığı ile uyumlu semptom ya da bulgu saptanmadı. Hastaya ekokardiyografi (EKO), altı dakika yürüme testi ve solunum fonksiyon testi (SFT) yapıldı. EKO'da orta TY, hafif MY, pulmoner arter dilatasyonu ve pulmoner arter basınç yüksekliği (PAB: 40 mmHg) saptandı. Hasta solunum fonksiyon testini yapamadı. Kollajen doku ve vaskülit markırları çalışıldı. Bronkoskopi yapıldı, bilateral endobronşiyal sistemde hiperemi ve frajilite artışı izlendi, lingula inferior segmentten bronkoalveolar lavaj yapıldı, BAL sıvısı hemorajik vasıfta idi. Alınan materyaller sitopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme için



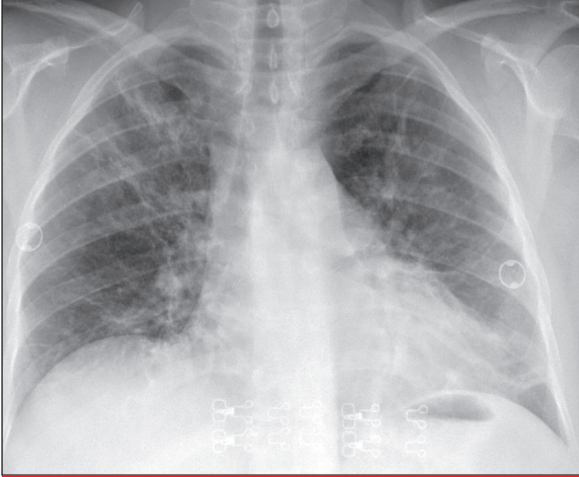
Resim 1. Başvurudaki PA akciğer grafisi.



**Resim 2. Başlangıçtaki toraks BT bulguları.**

gönderildi. Sitopatolojik incelemede preparatlarda %85 oranında alveolar makrofaj, %4 oranında eozinofil lökosit, %6 oranında polimorfonükleer lökosit, %5 oranında lenfosit izlendi. Benign sitoloji olarak değerlendirildi. Mikrobiyolojik incelemede aerob kültürde ve mantar kültüründe herhangi bir organizma üremedi. BAL ARB negatif saptandı. Tüberküloz kültüründe üreme olmadı. PCP PCR negatif olarak saptandı. Solunum sıkıntısı olan ve sınırdaki desatüre olan hastaya yüksek doz IV steroid (2 x 100 mg IV) başlandı. Kullandığı antihipertansif ilacın pnömonitis yapıcı etkisi olması nedeni ile kardiyoloji ile konsülte edilerek pnömonitis yapıcı etkisi olmayan ilaç ile değiştirildi. Hasta üveit açısından göz hastalıkları ile konsülte edildi ve göz tutulumu saptanma-

dı. Laboratuvar incelemesinde RF, p-ANCA, ENA, AMA, M2, PM SCL pozitifliği saptanması üzerine kollajen doku hastalığı akciğer tutulumu açısından immünoloji bölümü ile konsülte edildi. Tam idrar tetkikinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Steroid tedavisi sonrası klinik ve radyolojik düzelleme sağlandı (Resim 3) ve steroid dozu tedricen azaltılmaya başlandı. Tedavinin altıncı gününde hastada klinik bozulma desaturasyon gelişti. Desaturasyonunun derinleşmesi ve radyolojik belirgin progresyon (Resim 4) gözlenmesi üzerine hastanın yoğun bakım ünitesine devri yapıldı. Steroid dozu yükseltildi. Ancak oksijenasyonunun daha da bozulması üzerine mekanik ventilastöre bağlandı. Yoğun bakım ünitesinde immünoloji bölümü ile tekrar konsülte edilen hastada enfek-



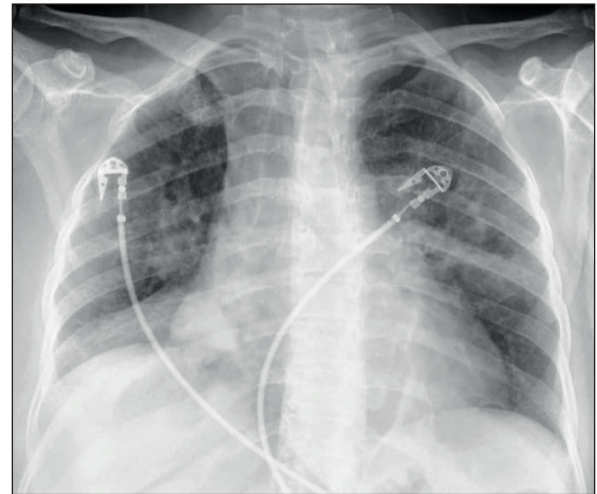
**Resim 3. Steroid tedavisi sonrası radyolojik bulgular da regresyon.**



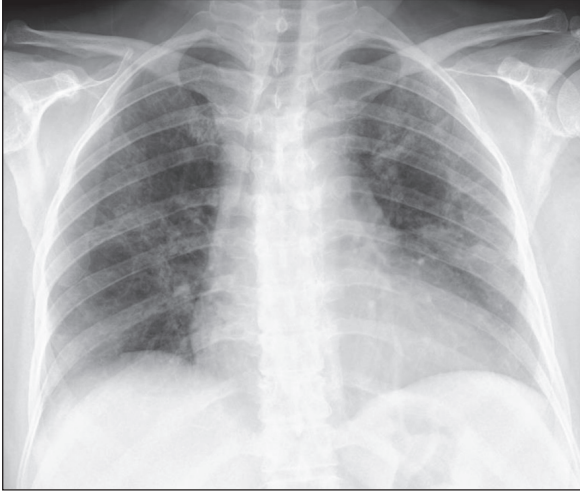
**Resim 4. Steroid dozunun azaltılması sonrası radyolojik progresyon.**

siyon parametrelerinin normal olması, kollagen doku hastalığı bulgularının olmaması, p-ANCA pozitifliği de saptanması üzerine vaskülit akciğer tutulumu (Mikroskopik Polianjitis) düşünülerek steroid tedavinin 1 x 1 g güne çıkılması ve tedaviye rituxumab eklenmesi önerildi. Ancak hastanın takibinde AFR değerlerinde yükselme olması trakeal aspirat kültürlerinde tekrarlayan Klebsiella pneu-

monia üremelerinin olması nedeni ile rituxumab tedavisi ertelendi. Mekanik ventilasyon desteği ile de oksijenizasyonu düzelmeyen hasta ECMO'ya alındı. Radyolojik olarak yeni konsolidasyon alanlarının da ortaya çıkması nedeni ile enfeksiyon hastalıklarının önerisi ile hastaya meropenem, kolimisin ve tienam tedavileri başlandı. Oksijenizasyonu düzelen ve radyolojik olarak da regrese olan hasta altıncı gününde ECMO'dan dokuzuncu gününde MV'den ayrıldı (Resim 5). Ekstübasyonunun beşinci gününde nazal kanül destekli olarak tekrar göğüs hastalıkları servisine devralındı. Hasta servise alındığında kolimisin IV, prednol 1 x 40 mg ve destek tedavi almaktaydı. Mevcut tedaviye devam edildi. Kolimisin tedavi süresi 10 güne tamamlandıktan sonra stoplandı. Uygulanan tedavi ile klinik ve radyolojik olarak düzleme sağlanan hasta vaskülit için idame tedavisinin düzenlemesi açısından immünoloji servisine devredildi. İmmünoloji servisinde hastaya steroide ek olarak Azotiopürün başlanarak ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Tedavisinin sekiz ayında tekrar değerlendirilen hastada genel durum iyi, fizik muayene normal, oda havası oksijen satürasyonu normal ve PA akciğer grafisi belirgin regrese olarak değerlendirildi (Resim 6).



**Resim 5. Mekanik ventilatörden ayrıldığı dönemde PA akciğer grafisi.**



Resim 6.

### TARTIŞMA

ANCA ilişkili vaskülitler nadir görülen, organ yetmezliğine ilerleme potansiyeli nedeni ile hayatı tehdit eden hastalıklardır. Klinik ve radyolojik bulguların nonspesifik olması, laboratuvar olarak kesin tanı koydurucu parametrelerin bulunmaması nedeni ile bu hastalık grubunda tanı koymak zordur. Pozitif patolojik bulgular tanıyı çok güçlü şekilde desteklediğinden EULAR 2022 güncellemesinde vaskülit ön tanısı olan hastalarda etkilendiği düşünülen organlardan doku biyopsisi yapılması önerilmektedir. Ancak dokuya erişim güçlüğü, kanama diatezi, tanı oranı beklentisinin düşük olması gibi sebepler bazen biyopsi yapılmasını mümkün kılmamaktadır. Yapılan çalışmalar üst hava yolu ve tranbronşiyal biyopsilerin tanı oranının sırasıyla %30 ve %12 gibi düşük değerler olduğunu göstermiştir (6,7). Pulmoner vaskülit tanısını desteklemeyen radyolojik bulgular varlığında, hastanın klinik durumu uygunsa torakoskopik ya da açık akciğer biyopsisi düşünülebilir. Rehber bu gibi durumlarda hastanın tedavisinin başlatılmasının geciktirilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Bizim hastamızda da desatürasyon nedeni ile bronkoskopi işlemi çabuk sonlandırılmak zorunda kaldığı için transbronşiyal biyopsi, böbrek tutulumuna işaret eden bulgusunun olmaması nedeni ile böbrek biyopsisi yapılmamış, tanı klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgulara göre konulmuştur.

Uygun bir klinik tablo varlığında pozitif proteinaz 3 (PR3)-ANCA veya miyeloperoksidaz (MPO)-ANCA serolojisi tanıyı destekleyici bir bulgudur ve yeni tanı alan GPA'lı ve MPA'lı hastaların çoğunda pozitiftir. Ancak bazı inflamatuvar hastalıklarda, enfeksiyonlarda da pozitif olabildiği için tanı sadece ANCA pozitifliğine dayandırılmamalıdır. ANCA negatif olmasının da hastalığı dışlamayaçağı akılda tutulmalıdır.

Tedavide tüm rehberlerde glukokortikoidler ana ilaç olarak önerilmektedir. EULAR rehberinde EGPA ayrı tutularak GPA ve MPA'da remisyon indüksiyon tedavisi için hastaların kliniği hayatı tehdit eden ve etmeyen olarak ikiye ayrılmıştır. Hayatı tehdit eden hastalık yokluğunda kortikosteroidlerle RTX (Rituxumab) ya da MTX (Mettotreksat)/MMF (Mikofenolat Mofetil) kombinasyonu, hayatı tehdit eden kliniği olan hastalarda kortikosteroidlerle RTX ya da CYC (Siklosporin) kombinasyonu önerilmektedir. Bu tedavi ile remisyon sağlanan hastalarda idame tedavide kortikosteroidlerle RTX tedavisine 24-48 ay devam edilebileceği gibi MTX ya da azotiopürün kullanılabileceği belirtilmiştir. İdame tedavide yan etkilerinin fazla olması nedeni ile CYC önerilmemektedir (8).

Bizim hastamızda hastalığın aktif döneminde kortikosteroidlere RTX eklenmesi planlanmış ancak süperenfeksiyon nedeni ile verilememiştir. Hastanın yüksek doz steroid ve ECMO/MV desteği ile kliniğinde belirgin düzelme olması üzerine idame tedavi steroid ve azotiopürin kombinasyonu olarak düzenlemiş ve iyi yanıt alınmıştır.



**KAYNAKLAR**

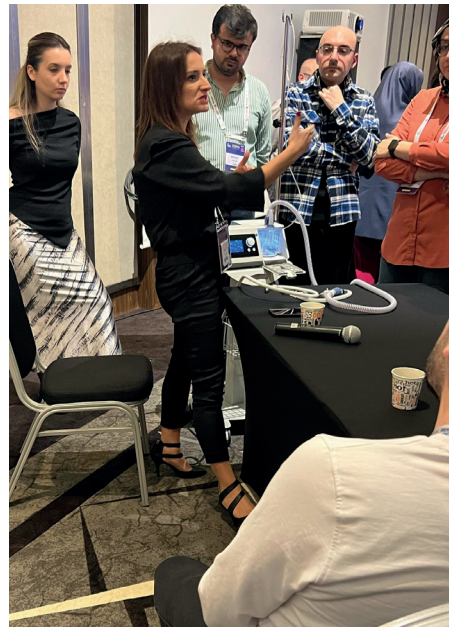
1. Casal A, Diaz-Garel J, Pereiro T, Toubes ME, Ricoy J, Luis Vald. Pulmonary vasculitis. *J Thorac Dis* 2018; 10: 5560-55.
2. Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 603-6.
3. Brown KK. Pulmonary Vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 48-57.
4. Lally L, Spiera RF. Pulmonary Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 315-31.
5. Anaev EK, Baranova IA, Belevsky AS. Pulmonary vasculitis: Diagnosis and treatment. *Ter Arkh* 2018; 90: 99-106.
6. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 555-64.
7. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997; 10: 2738-43.
8. Hellmich B, Alamo BS, Jan H Schirmer JH. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024; 83: 30-47.



GÜNCEL KONU

# UASK 2024







**9-12 NİSAN  
2025**

# UASK 2025



**Prof. Dr. Ersin GÜNAY**  
Kongre Başkanı



**Prof. Dr. Gülistan KARADENİZ**  
Kongre Bilimsel Komite Başkanı