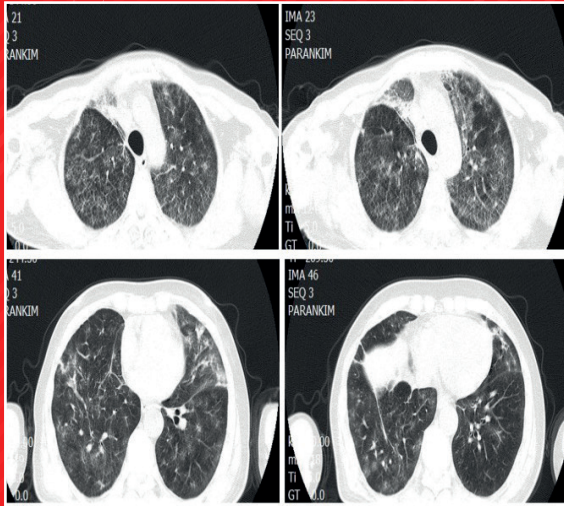
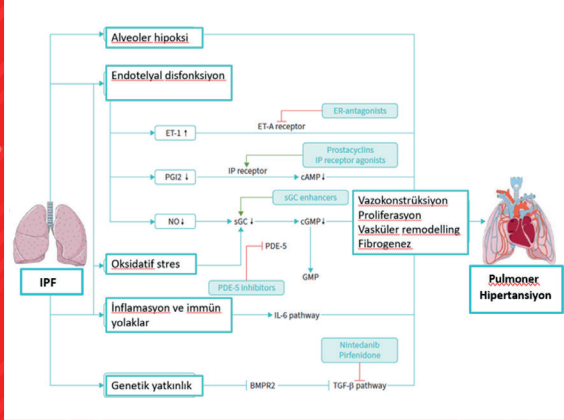




AKCIĞER BÜLTEN

Cilt: 12 • Sayı: 2 • Yıl: 2024



5 IPF ve PHT Yönetimi
Doç. Dr. Elif TANRIVERDİ

29 Uykuda Solunum Bozukluklarında Kardiyovasküler Sorunlar ve Yönetimi
Dr. Erva Nur ÖZÇANKAYA KERESTECİ,
Prof. Dr. Muhammed Emin AKKOYUNLU

33 Nivolumab İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı: Olgu Sunumu
Doç. Dr. Özge ORAL TAPAN

ISSN: 2667-8020

Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına
Akin Kaya

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akin Kaya

Editörler

Mehmet Bayram
Dildar Duman

Yayın Kurulu

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

Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

Yayın Adı

Akciğer Bülten

Yayın Türü

Yerel Süreli

Yayın Şekli

4 Aylık (Türkçe)

Yayın Tarihi

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

İçindekiler

- 5** **IPF ve PHT Yönetimi**
Doç. Dr. Elif TANRIVERDİ
- 11** **KOAH'da İnvaziv ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Stratejileri**
Prof. Dr. Gökay GÜNGÖR
- 17** **Refrakter Sarkoidoz**
Doç. Dr. Murat KAVAS
- 29** **Uykuda Solunum Bozukluklarında Kardiyovasküler Sorunlar ve Yönetimi**
Dr. Erva Nur ÖZÇANKAYA KERESTECİ,
Prof. Dr. Muhammed Emin AKKOYUNLU
- 33** **Nivolumab İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı: Olgu Sunumu**
Doç. Dr. Özge ORAL TAPAN

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 alıntılanacağı kaynağı mutlaka altında dipnot şeklinde belirtmeniz gerekmektedir. Bunun dışında bölümlerin sonunda az sayıda önerilen kaynak liste şeklinde sıralanacaktır.
7. Bülten bölümleri en fazla 3-5 A4 sayfası (Times New Roman 12 Punto, tek satır aralığı, sayfanın 4 kenarından 2,5 cm boşluk kalacak şekilde) hacminde olacaktır. Online bültene uygun şekilde temel bilgiler ve görsel materyaller, tablolar ve şekiller kullanılmalıdır.
8. Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekil kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Bir Makale Nasıl Yazılır ve Yayınlanır (<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/maknasyaz/>)" kaynağına başvurulabilir.
9. Olgu sunumlarında; Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, Özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Kaynak sayısı 8'i geçmemelidir.
10. Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içinde atıfta bulunulan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Tablolar, şekil, grafik ve resimlerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.
11. Her bir tabloya kısa bir başlık verilmelidir. Açıklamalar başlıkta değil, dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (*,†,‡,§,||,¶,**,††,‡‡). Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.
12. Şekiller ve grafikler profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğraflanmalı, fotoğraflar dijital baskı kalitesinde olmalıdır. Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları kaydedilmeli ve kaydedilmeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir.
13. Röntgen, BT, MR filmleri ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik örneklerin fotoğrafları JPEG ya da GIF formatında, yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak elektronik dosya şeklinde kaydedilebilir. Resimlerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit, yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır. Resimler mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Eğer hasta(lar)ın fotoğrafı kullanılacaksa, ya hasta(lar) fotoğraftan tanınmamalı ya da hasta(lar) veya yasal olarak hasta(lar)dan sorumlu yakından yazılı izin alınmalıdır.
14. Makale yazarları; eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, şekil, grafik, resim vb. varsa, yayın hakkı sahibi ve yazarlardan yazılı izin almak ve bunu belirtmek durumundadır.
15. Kaynak Yazımı

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

Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre 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=nlmcatlog>). Yıl;Cilt:ilk ve son sayfa numarası.

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

Kaynak bir dergi eki ise;

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

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

Kaynak bir kitap ise;

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

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

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

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

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

Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

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

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

Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;

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

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

Kaynak bir web sitesi ise;

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

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

Kaynak tez ise;

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

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

Editörden



Değerli okurlarımız;

Akciğer Bülteninin 2024 yılı ikinci sayısı ile karşınızdayız. Bu sayıda da klinik pratiğimize katkı sağlayabilecek güncel konuları ele almaya çalıştık.

İPF ve Pulmoner Hipertansiyon Yönetimi, KOAH'ta İnvaziv ve Noninvaziv Mekanik ventilasyon Stratejileri, Refrakter Sarkoidoz, Uykuda Solunum Bozukluklarında Kardiyovasküler Sorunlar ve Yönetimi başlıklı konular değerli hocalarımız tarafından kaleme alındı. Ayrıca, İlaç İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı Olgu Sunumunu bu sayımızda bulabilirsiniz.

Keyifle okuyacağınızı umduğumuz 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



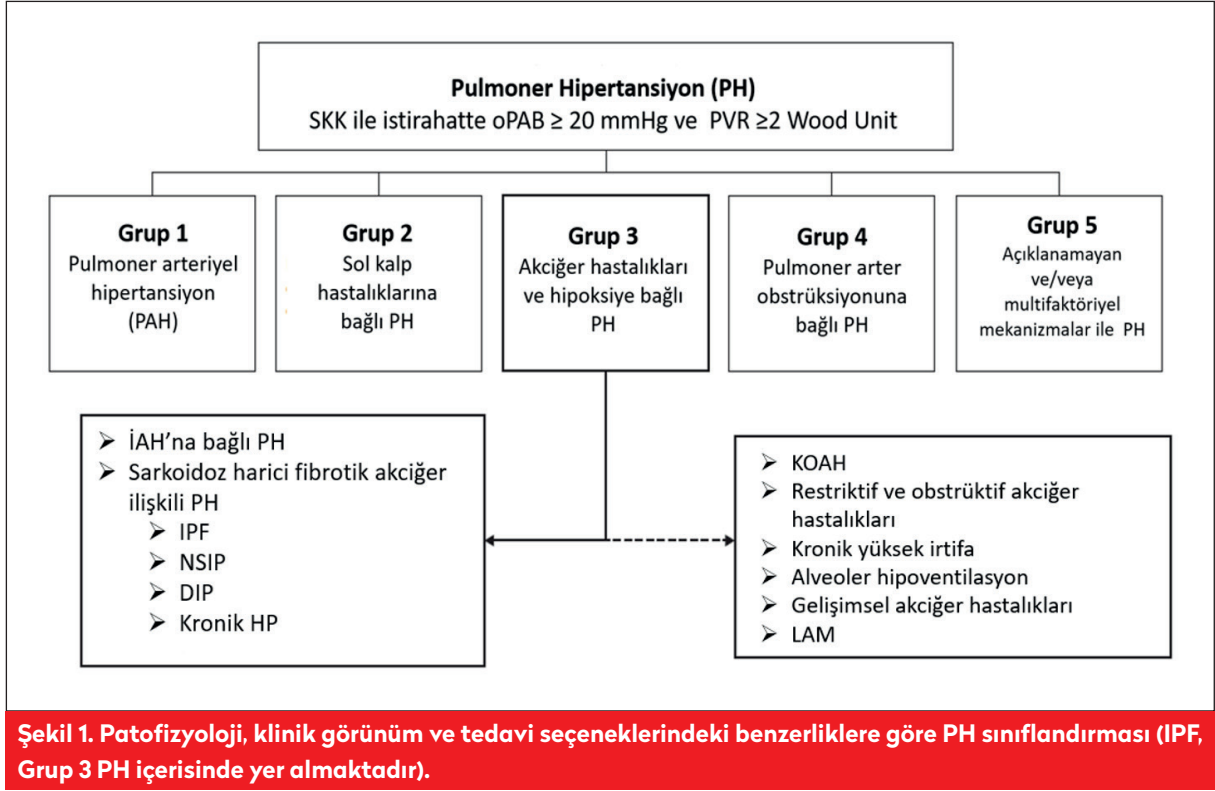
Doç. Dr. Elif TANRIVERDİ

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

IPF ve PHT Yönetimi

Pulmoner hipertansiyon (PH), Dünya Sağlık Örgütü tarafından patofizyoloji, klinik görünüm ve tedavi seçeneklerindeki benzerliklere göre beş ayrı kategoriye ayrılmıştır. Çoğunlukla interstisyel akciğer hastalığı (IAH) ve KOAH olmak üzere hipoksi ve/veya akciğer hastalıklarına bağlı PH, Grup 3 olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1).

Konumuz olan IPF'yi de içerisine alan İAH'na bağlı PH (İAH-PH), mortalite riskinde yaklaşık üç kat artış, akut alevlenme eğilimi, yaşam kalitesinin bozulması, egzersiz kapasitesinin azalması, oksijen desteğine olan ihtiyacın artması dahil olmak üzere daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Bu hasta grubunda PH'nin rapor edilen prevalansı, incelenen popülasyona, hastalığın şiddetine ve PH tanısı koymak için kullanılan yöntem (EKO'ya karşı SKK) bağlı olarak değişir. İPF'de PH prevalansı tanı sırasında %8-15, akciğer nakli için değerlendirme sırasında %29-46 iken, akciğer nakli sırasında %86'lara kadar artmaktadır. İPF'li hastalarda komorbiditelerin sıklığını araştıran bir Kore çalışmasında İPF tanısı anında, tanıdan bir ve üç yıl sonra değerlendirildiğinde yıllar içerisinde PH prevalansının arttığı görülmüştür. Diğer solunumsal komorbiditelerin aksine PH kadın hastalarda erkeklere göre daha sık raporlanmıştır. Yine pirfenidone tedavisi almayan hastalarda (Nintedanib Güney

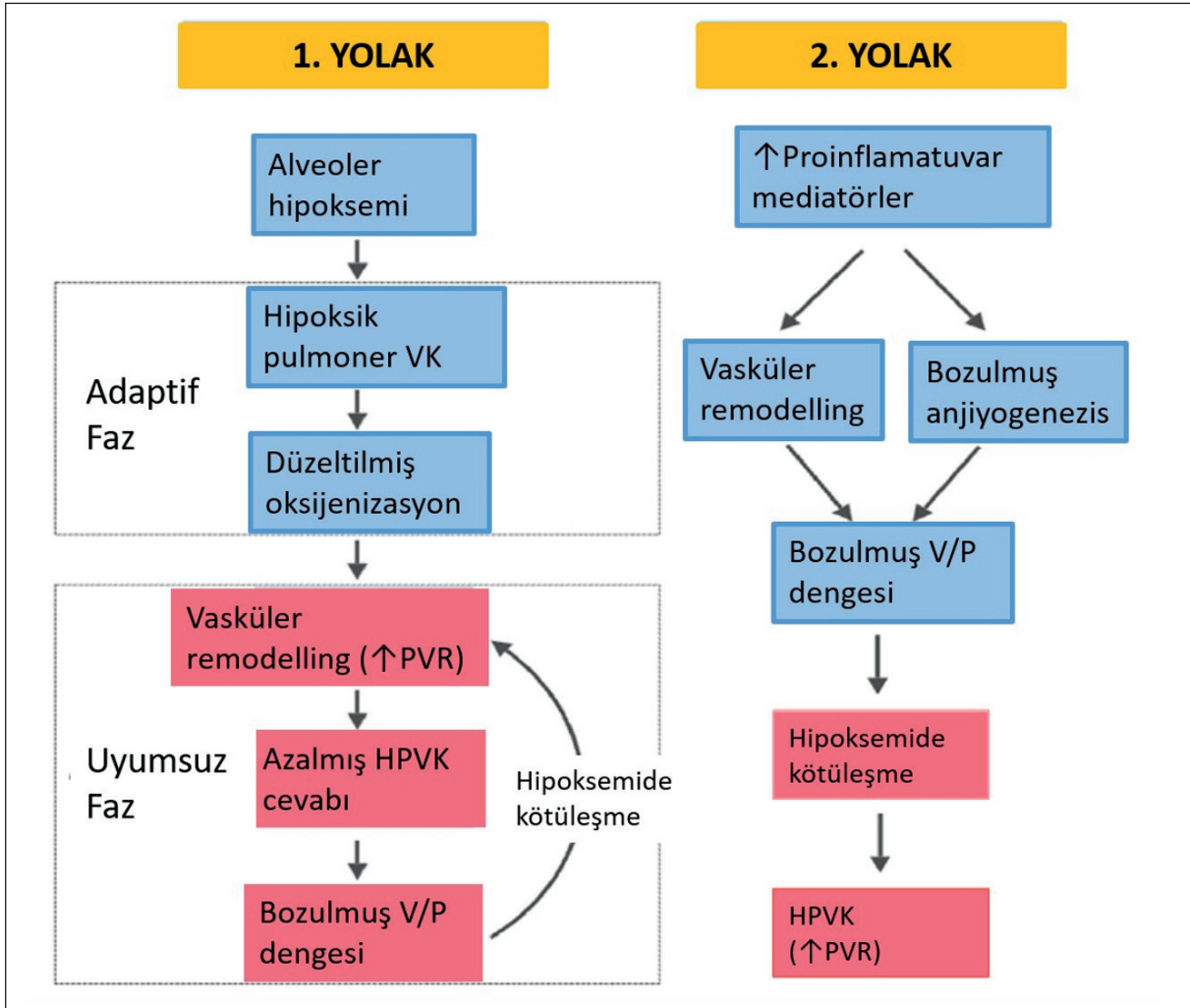


Kore'de sigorta kapsamında olmadığından bu çalışmaya dahil edilen tek antifibrotik ajan pirfenidondur) tedavi alan hastalara göre PH daha sık bulunmuştur. IPF'li hastalarda mortalite açısından PH varlığı kadar şiddeti de önemlidir. Sistolik PAB \geq 50 mmHg olan hastalarda mortalite sPAB \leq 50 olanlara göre oldukça yüksektir. Mortalite üzerine etkisi açısından iki antifibrotik arasında fark bulunamamıştır.

IPF'li bir hastada PH oluşumunda farklı fizyopatolojik mekanizmalar öne sürülmektedir. Alveoler hipoksi, hipoksiye verilen VK cevap ve kan akımının daha iyi ventile olan alanlara dağılımı ilk mekanizmadır. Başlangıçta adaptif olan bu mekanizma, zamanla artan basınca, duvar gerilimine neden olur ve bu da bir dizi mediatörlerin salınımı ve hücrel değişikliklere sonuç olarak da vasküler yeniden yapılanmaya yol açar (Şekil 2). Hastalık ortamında artan proinflamatuvar medyatörlerin

vasküler yeniden yapılanmayı (alveoler hipokse-miden bağımsız olarak) teşvik ettiği ve anjiyogenezini lokal olarak inhibe ettiği, sonuçta bozulmuş ventilasyon/perfüzyon aracılığıyla hipokseminin kötüleşmesine ve PVR'de yükselmeye yol açtığı öne sürülen ikinci mekanizmadır. Diğer mekanizmalar arasında endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, değişen bağışıklık yolları, perivasküler fibrozis veya genetik yatkınlık yer alır (Şekil 3).

IPF'li bir hastada invaziv olmayan tanısal değerlendirme PH varlığını ortaya koyabilir, ancak sağ kalp kateterizasyonu tanıyı doğrulamak ve ciddiyetini değerlendirmek için altın standart olmayı sürdürmektedir. Tromboembolik olaylar, tedavi edilmemiş hipoksemi ve uykuda solunum bozuklukları dahil olmak üzere geri döndürülebilir PH nedenlerinin dışlandığından emin olmak için kapsamlı bir değerlendirme gereklidir.

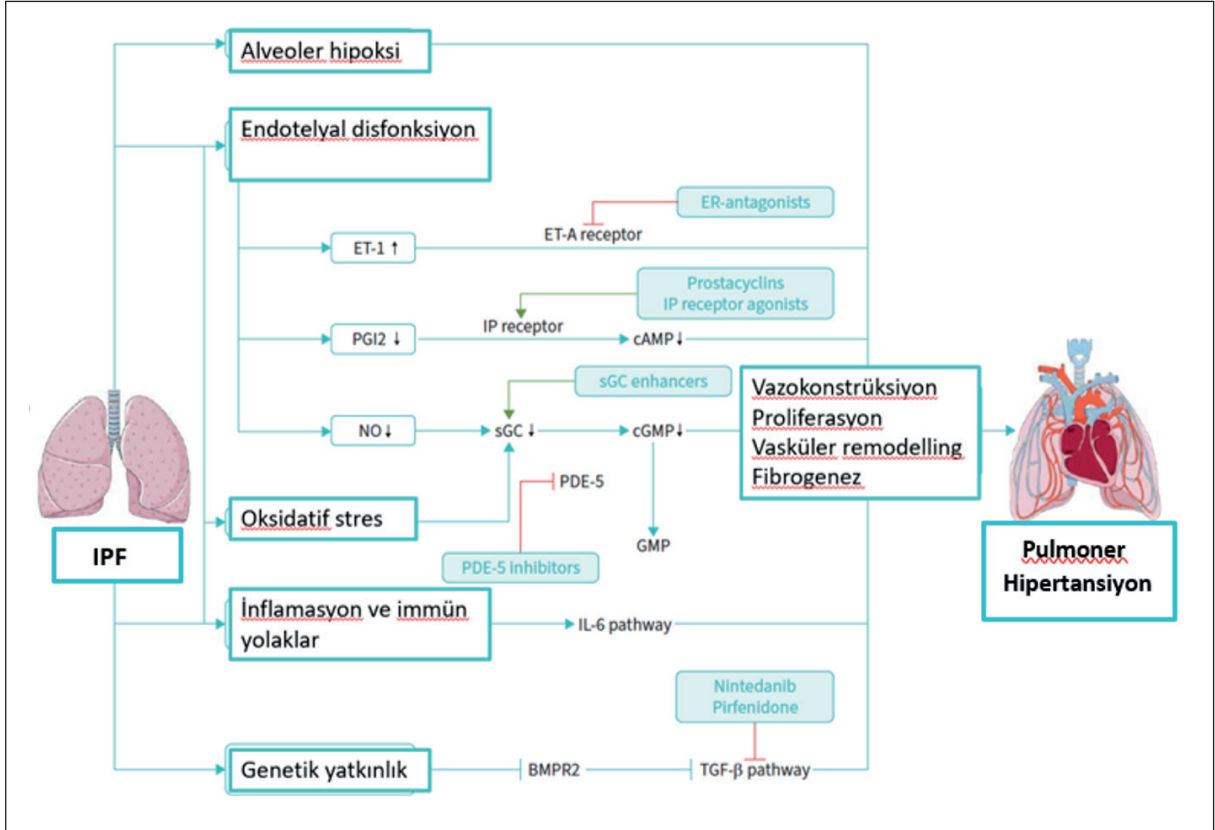


Şekil 2. IPF hastalarında PH gelişiminde suçlanan patofizyolojik yollar.

Bu hasta grubunda PH varlığının ortaya konması için ileri tetkik edilmesinde önceleri "Akciğer nakli listesi değerlendirmesinin bir parçası olarak hastanın prognozunu değerlendirmek için kullanılabilir. Etkili bir tedavinin yokluğunda, tarama ve doğrulama için SKK'nin maliyet ve riskleri potansiyel faydalarından daha ağırdır." görüşü yaygındı. Ancak son zamanlarda PAH spesifik tedavilerin bu hasta grubunda faydalı olabileceğine dair çıkan çalışmalar bu görüşü "PH değerlendirmesi, transplant değerlendirmesi ve prognozun belirleniminin ötesinde bu hastalarda hedefe yönelik

tedavi yoluyla fonksiyonel kapasitenin artması sebebiyle gereklidir." şeklinde değişmeye başladı.

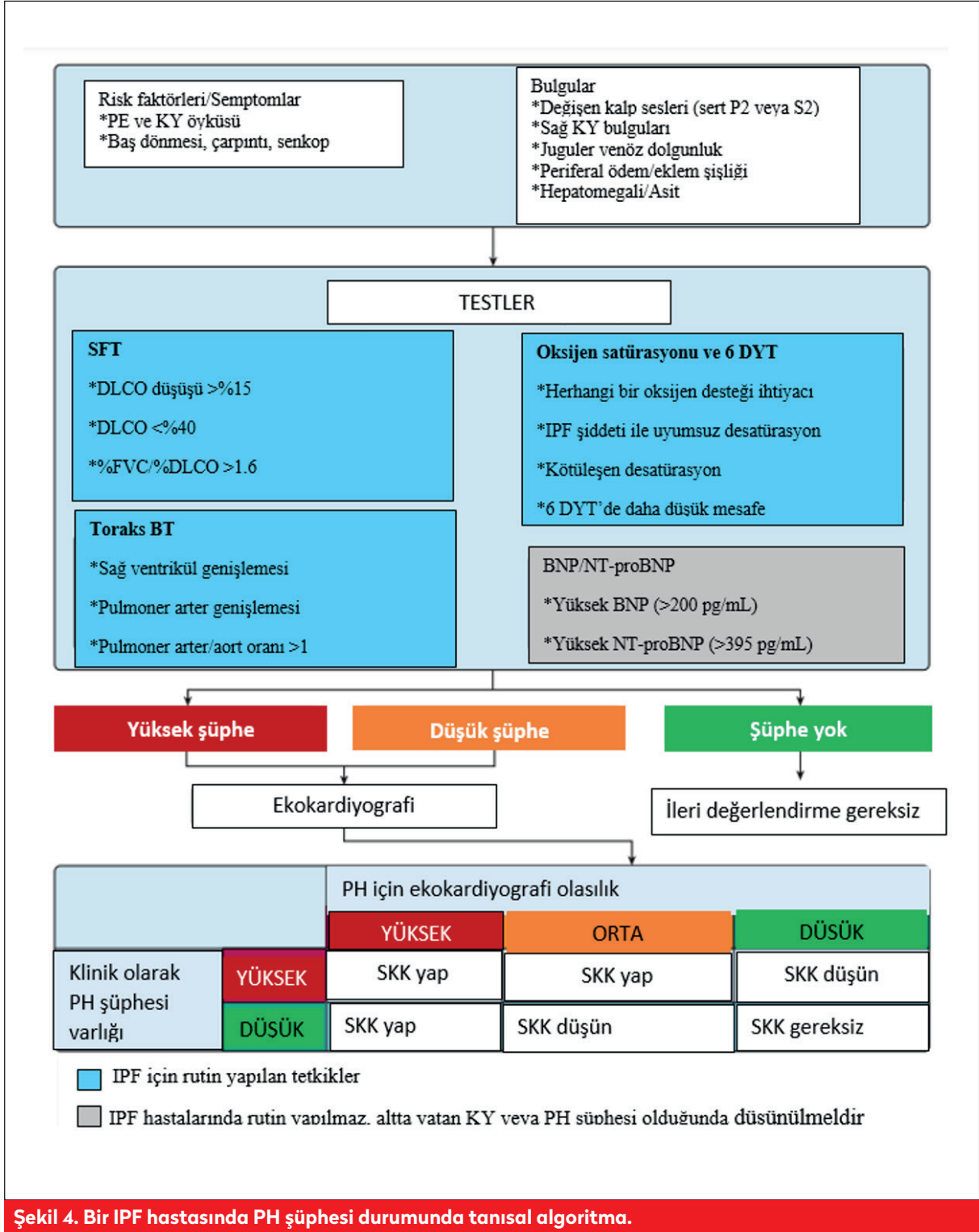
ESC/ERS PH rehberinde onaylanmış önerilen bir tedavinin mevcut olması nedeniyle birçok hastanın PH'nin erken değerlendirmesinden fayda görebileceği düşüncesiyle ve hasta taraması için standartlaştırılmış yaklaşımların eksik olması nedeniyle bir konsensus yayımlanmıştır, konsensusun amacı olası PH hastalarının belirlenmesinde doktorlara yardımcı olmak ve sağ kalp kateterizasyonunun zamanında yapılması için rehberlik



Şekil 3. IPF hastalarında alveoler hipoksinin yanı sıra endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, değişen bağışıklık yolları, perivasküler fibrozis veya genetik yatkınlık da PH oluşumuna zemin hazırlayan mekanizmalar arasında sayılmaktadır.

sağlamak olmuştur. Burada panelistler, semptomlar, klinik bulgular, toraks BT taraması veya diğer görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde pulse oksimetredeki anormallikler, brain natriüretik peptid (BNP) veya N-terminal-proBNP yükselme ve solunum fonksiyon testlerinde veya 6 dakikalık yürüme mesafesinde açıklanamayan kötüleşme olması gibi durumlarda PH tarama araçları olarak Ekokardiyografi ve BNP/NT-proBNP'yi tanımlamışlardır. PH'un doğrulanması için sağ kalp kateterizasyonunun gerekliliğine değinilmiştir. Ne zaman PH'den şüphelenmesi gerektiği, şüpheli hastada EKO'da PH olasılığı ve olasılık durumunda SKK yapılacak hastaların seçimi Şekil 4'te özetlenmiştir.

IPF-PH hastalarında yakın zamana kadar tedavi USOT, diüretikler ve altta yatan akciğer hastalığının optimal tedavisi şeklinde idi ESC/ERS 2022 kılavuzu, şiddetli olmayan PH'si olan akciğer hastalığı olan hastalarda oral PAH ilaçlarının kullanılmasını önermemektedir. Ancak yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda umut verici sonuçlar söz konusudur. Kılavuz çok düşük kalitede kanıtlara dayanarak da olsa PDE5'in şiddetli PH'si (PVR > 5 WU) olan hastalarda, özellikle kişiselleştirilmiş karar verme bağlamında ve deneyimli uzman merkezlerde tedavide değerlendirilmesini önermektedir. Yine INCREASE çalışmasının da sonuçları ile birlikte ESC/ERS 2022 rehberinde özellikle ciddi PH olan uygun hastalarda inha-



Şekil 4. Bir IPF hastasında PH şüphesi durumunda tanısal algoritma.



le treprostinil de tedavide önerilmektedir, ancak ürün henüz ülkemizde bulunmamaktadır. INCREASE çalışması çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, 16 haftalık, paralel gruplu bir çalışmadır ve İPF-PH dahil olmak üzere İAH-PH'li 326 hastada inhale treprostinilin güvenliğini ve etkinliğini araştırmak üzere tasarlanmıştır. Birincil (6 dakikalık yürüme mesafesi (6DYM)) ve ikincil sonlanım noktalarının karşılanmasına ek olarak, INCREASE çalışmasının post hoc analizi, inhale treprostinilin hastalarda zorlu vital kapasitede (FVC) önemli iyileşmelere yol açtığını göstermiştir. FVC'deki en büyük iyileşme ise İPF'li hastalarda olmuştur. Treprostinilin çeşitli mekanizmalarla antifibrotik etkilere sahip olduğu in vitro olarak gösterilmiş ve bu bağlamda inhale treprostinilin İPF'li hastalar için bir tedavi seçeneği sunabileceği öne sürülerek TETON çalışması planlanmıştır ve çalışma henüz devam etmektedir.

Özet olarak,

- İPF-PH, egzersiz kapasitesinde azalma, oksijen desteğine daha fazla ihtiyaç duyulması, yaşam kalitesinde azalma ve prognozun kötüleşmesi ile ilişkilidir.
- İAH ve PH'nin yüksek oranda birlikte görülmesi ortak patofizyoloji ile açıklanabilir
- Noninvazif tanısal değerlendirme PH varlığını ortaya koyabilir ancak SKK teşhisi doğrulamak ve şiddetini değerlendirmek için altın standart olmaya devam ediyor
- Solunum yoluyla pulmoner vazodilatörlerin uygulanması gibi umut verici yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi (örneğin inhale treprostinil ve nitrik oksit), karşılanamamış klinik ihtiyaç için umut vaat edicidir
- İPF hastalarında PH için doğrulanmış bir tarama algoritması yoktur
- Hospitalizasyon, hastalık progresyonu, yaşam kalitesi ve mortalite gibi klinik primer sonlanım noktalarına odaklanan gelecekteki çalışmalar heyecanla bekleniyor

- Ağırlıklı olarak vazodilatör etkisi olan ilaçlarsansa vasküler yeniden yapılanmayı hedef alan yenilikçi ilaçların değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. King CS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):72-84
2. Lee JH, et al. Epidemiology and comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: A nationwide cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):54
3. Lacedonia D, et al. Survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension under therapy with nintedanib or pirfenidone. *Intern Emerg Med* 2022;17(3):815-22
4. Haynes ZA. Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: Updates in Disease, Diagnosis, and Therapeutics. *Cells* 2023
5. Rahaghi FF, et al. Screening Strategies for Pulmonary Hypertension in Patients With Interstitial Lung Disease: A Multidisciplinary Delphi Study. *Chest*. 2022 Jul;162(1):145-155.
6. Humbert M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023 Jan 6;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022. PMID: 36028254.
7. Waxman A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jan 28;384(4):325-334. doi: 10.1056/NEJMoa2008470. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33440084.
8. Nathan SD, et al. Study design and rationale for the TETON phase 3, randomised, controlled clinical trials of inhaled treprostinil in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res*. 2022 Jul;9(1): e001310. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001310. PMID: 35787522; PMCID: PMC9255390.



Prof. Dr. Gökay GÜNGÖR

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

KOAH'da İnvaziv ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Stratejileri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), yüksek morbidite ve mortaliteye sahip önemli bir küresel sağlık sorunudur. KOAH alevlenmesi nedeniyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi edilen hastaların oranı non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) kullanılmasındaki artışa paralel son 20 yıl içinde %30 oranında gerilemişken, YBÜ'de mortalite oranında belirgin bir değişiklik olmayıp %11-21 arasında seyretmektedir.

PATOFİZYOLOJİ

KOAH, temelde akciğer parankiminin (özellikle amfizemde) tahribatına bağlı olarak daha büyük hava yolu kollapsı ve ayrıca akciğerlerin elastik recoil kaybı ile karakterize edilir. Normal akci-



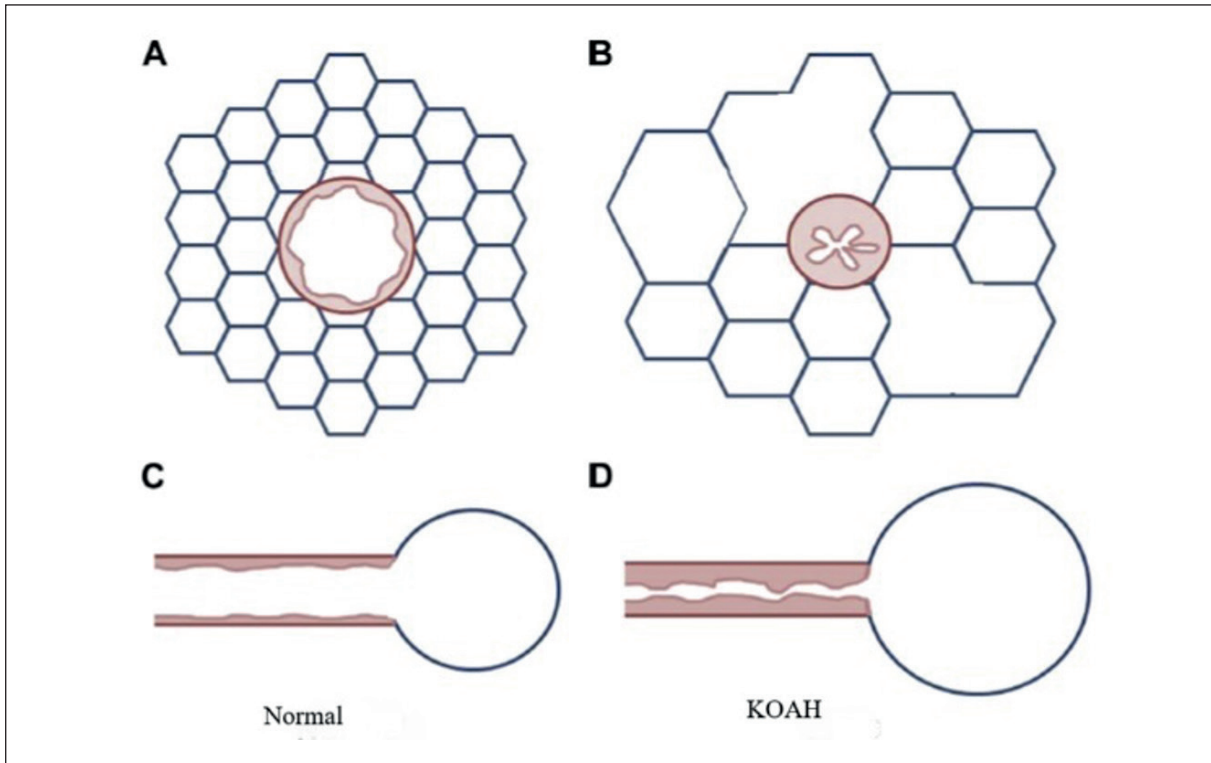
ğerlerdeki bronşiyoller açıktır ve önemli bir hava akımı obstrüksiyonu kaynağı oluşturmazlar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda alveollerde dilatasyon ve destrüksiyon görülür. Kalınlaşmış ve inflame bronşiyolleri ekstrensek olarak sıkıştırarak küçük hava yollarının daha da daralmasına ve hava akımı obstrüksiyonuna yol açar (Şekil 1).

Bu, ekspirasyonun uzamasına, fonksiyonel rezidüel kapasitede artışa, her nefeste artan ve intrinsik ekspirasyon sonu pozitif basınca (PEEP) yol açan dinamik hiperinflasyona neden olur. Fizyolojik olarak ekspirasyon sonunda alveol ve bronşlardaki basınç dengelenir ve sifıra eşit-

tir. Fakat hava yollarında daralma olduğunda, inspirasyon ile alınan hava, ekspirasyonda tam olarak boşaltılmadan yeni bir inspirasyon refleksi olarak başlar ve çıkamayan hava daralmanın distalinde miktariyle orantılı bir basınç (oto-PEEP) oluşmasına neden olur. Yeni bir inspirasyonda bu bölgeye havanın girebilmesi için oto-PEEP'in yenilmesi gerektiğinden solunum işi artar.

KOAH'DA MEKANİK VENTİLYASYON

KOAH alevlenmelerinin büyük çoğunluğu medikal tedaviyle iyileşirken %10-30 olguda mekanik ventilasyona (MV) ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 1. Normal akciğerlerdeki bronşiyoller açıktır ve hava akımı kısıtlanması için önemli bir kaynak oluşturmazlar (A,C). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda ise alveollerde genişleme ve destrüksiyon vardır, bunlar kalınlaşmış ve inflame bronşiyolleri dıştan sıkıştırarak küçük hava yollarının daha da daralmasına ve hava akımı kısıtlanmasına yol açar (B, D) *Bergin SP, Rackley CR. Clin Chest Med 2016; 37: 659-67.



MV'un temel amacı;

- Gaz alışverişini düzeltmek,
- İnspiratuar kas ve solunum iş yükünü azaltmak,
- Dinamik hiperinflasyon ve otoPEEP'i azaltmaktır.

Mekanik ventilasyonun erken fazında, hastalarda birincil hedef kan gazlarını normalleştirmek değil, pH'ı 7.25-7.30 civarında tutarken hiperinflasyona bağlı komplikasyonları önlemek olmalıdır.

Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NİMV ile amaçlanan, mekanik ventilasyonun risklerini en aza indirmek ve hastaların güvenliğini ve

konforunu en üst düzeye çıkarmaktır. Bu nedenle NİMV, alveolar ventilasyon ve gaz değişimini invaziv mekanik ventilasyon (İMV) kadar başarılı bir şekilde sağladığından, akut solunum yetmezliği (ASY) gelişen KOAH tedavisinde ilk tercih olarak yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. Medikal tedaviye rağmen devam eden dispne ve yardımcı solunum kas kullanımı NİMV endikasyonları arasında yer almakla birlikte uluslararası rehberlerce kabul gören endikasyonlar Tablo 1'de, kontrendikasyonlar ise Tablo 2'de belirtilmiştir.

NİMV, taşınabilir ventilatörler ya da yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ventilatörleri ile uygulanabilir. Taşınabilir cihazların sinonim adı BİPAP (Bilevel pozitif hava yolu basıncı) ventilatörüdür. BİPAP cihazında İPAP (inspiratuar pozitif hava yolu basıncı) ve EPAP

Tablo 1. Non-İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

NİMV endikasyonları	
ERS/ATS rehberi	pH \leq 7.35 PaCO ₂ > 45 mmHg Solunum sayısı > 20/dakika
BTS rehberi	pH < 7.35 PaCO ₂ > 48.75 mmHg Solunum sayısı > 23/dakika

ERS: European Respiratory Society, ATS: American Thoracic Society, BTS: British Thoracic Society.

Tablo 2. Non-İnvaziv mekanik ventilasyon kontrendikasyonları.

NİMV kontrendikasyonları	
Kesin kontrendikasyon	Rölatif kontrendikasyon
Kardiyak/solunumsal arrest	Hiperkapnik ensefalopati
Maskenin uygulanamadığı yüz patolojileri	Artmış sekresyon
Hemodinamik anstabilite	Ajitasyon
Pnömotoraks (drenaj öncesi)	Yakın zamanlı yüz/üst hava yolu cerrahisi
Kusma	Barsak obstrüksiyonu
Üst GIS kanama	Yakın zamanlı özofagus/gastrik cerrahi



(ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı) seviyelerini ayarlarken, YBÜ ventilatörlerinde basınç desteği (PS= İPAP-EPAP) ve EPAP seviyeleri ayarlanır. YBÜ ventilatörleri, tam izleme ve alarm kapasitesine sahip olup gerektiğinde %100 FiO₂ verebilir. Maske seçimi, ventilatörden daha önemli olup, akut durumda oronazal maske tercih edilmelidir.

ASY gelişen KOAH'da NİMV uygulamasında BIPAP cihazında özellikle hiperkapnik ensefalopati- li olgularda ST modu tercih edilirken, tidal volüm 6-8 mL/kg olacak şekilde ve dakika ventilasyonu ihtiyacına göre titre edilmelidir.

NİMV'de inspiratuar pozitif hava yolu basıncı (İPAP) 10-15 cmH₂O'da başlatılabilir, 10-30 dakika içinde 20-30 cmH₂O İPAP'a ulaşmak için kademeli olarak artırılabilir. Ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı (EPAP ya da PEEP) 4 cmH₂O ile başlanır. Hipoksemi durumuna göre 1-2 cmH₂O aralıklarla artırılabilir. Daha yüksek basınç ihtiyacı ve daha hızlı artış, hasta boyutu ve daha şiddetli asidoza göre tercih edilmelidir.

Kaçak her zaman maske ayarı ve/veya maske tipi değiştirilerek en aza indirilmelidir. Özellikle uykuda başın fleksiyonundan kaçınılmalıdır. NİMV tedavisinin başarısı, uygun hasta seçimine ve erken uygulamaya bağlıdır. NİMV tedavisi boyunca, solunum hızı, aksesuar kas kullanımı, kalp

hızı ve ritmi, kan basıncı gibi fizyolojik tepkiler sürekli olarak kaydedilmelidir. Hasta-ventilatör uyumsuzluğu gözlemlendiğinde; maske kaçağı, yetersiz veya aşırı İPAP, uygun olmayan Ti veya Te ayarı, yüksek intrinsik PEEP seviyeleri, aşırı hassas tetikleme gözönünde bulundurulmalıdır. İlk bir-iki saat sonra arteriyel kan gazı (AKG) kontrolü yapılmalıdır. AKG'de bir iyileşme görülmezse, bilinç seviyesinde kötüleşme olursa, NIV kötü tolere edilirse ve yetersiz sekresyon temizliği varsa entübasyon düşünülmelidir.

İnvaziv mekanik ventilasyon: İMV endikasyonları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Entübasyona karar verildiğinde endotrakeal tüp (ETT) seçimi önemlidir. ETT çapı arttıkça hava akımı rezistansı azalır. Bu nedenle kadınlarda 7.5 erkeklerde 8 mm'lik iç çapı olan bir tüp kullanılması solunum işini azaltır, bronkoskopinin daha rahat uygulanmasına olanak sağlar.

İMV ile dinamik hiperinflasyon ve oto-PEEP'i kontrol altına almak için temel hedefler;

- Dakika ventilasyonunu azaltmak,
- Ekspirasyon süresini uzatmak,
- Hava akımına olan direnci azaltmak,
- Eksternal PEEP uygulamak olmalıdır.

Tablo 3. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları	
Mutlak	Rölatif
Kardiyak/solunumsal arrest	Ajitasyon, kooperasyon eksikliği
Bradipne	Hiperkapnik ensefalopati
Yaşamı tehdit eden hipoksemi	Hava yolunu koruyamama
Maskenin uygulanmadığı durumlar	Yutma ve öksürme refleksi kaybı
Üst solunum yolu obstrüksiyonu	Hemodinamik anstabilite
Üst gastrointestinal kanama	Aşırı sekresyon
Kusma	Kontrol altına alınamamış aritmi
Pnömotoraks(drenaj öncesi)	Yakın zamanda geçirilmiş üst hava yolu veya üst gastrointestinal cerrahisi
NİMV başarısızlığı	



Bu hedefleri gerçekleştirmek için MV'de yapılacak en önemli ayarlar;

Tidal volüm: Ekspirasyon pasif bir süreçtir. Akciğerin ve göğüs duvarının elastik recoili, akciğer genişlemesi ile doğrusal olarak ölçeklenmez; (hacmin iki katı, pasif ekspirasyon kuvvetinin iki katını üretmez). Sabit bir ekspiratuar akış hızıyla, daha büyük bir tidal hacmin boşaltılması daha uzun sürer. Bu nedenle, büyük tidal hacimlerde, dinamik hiperinflasyon riskine girmemeniz için daha uzun bir ekspiratuar süre gerekecektir. Önerilen 6-8 mL/kg ile koruyucu ventilasyon ilkelerine uymaktır.

Solunum sayısı: Takipne ekspiryum süresinde kısalma ile hava hapsinde artma nedeni olabilir. A/C modda genellikle toplam solunum sayısının 4 sayı altında ayarlanır. SİMV modda dakika ventilasyonunun %80'ni karşılayacak şekilde ayarlanır. 8-20/dakika moda ve hastanın uyanıklığına göre ayarlanır. SS'ı arttıracak ateş, ağrı, anksiyete vs önlenmelidir.

Ekspirasyon süresi: Mümkün olan en uzun ekspiratuar faz sağlanmalıdır. İspiratuar: Ekspiratuar

(I:E) oranının basit bir şekilde ayarlanmasının yeterli olmadığını kabul etmek önemlidir. Mutlak ekspirasyon süresinin ayarlanması ve dakika ventilasyonu, hava hapsi miktarını azaltmada daha önemlidir. Belli bir noktadan sonra ekspiratuar akışta bir plato vardır, bu nedenle ekspiratuar sürenin > 4 saniye olmasının hiperinflasyonun azaltılmasında önemsiz bir katkısı vardır.

İspiratuar akım hızı: Yüksek akım hızlarında inspirasyon süresi kıaldığından ekspirasyon süresi uzar. Ekspiratuar akım kısıtlılığında akciğerdeki havanın salınması için zaman kazanılır. Tam bir eksalasyon ile dinamik hiperinflasyon ve oto-PEEP'te azalma sağlanır

Eksternal PEEP: Oto PEEP'li bir hastada ventilatörde uygulanan eksternal PEEP iki şekilde yardımcı olabilir. İlk olarak eksternal PEEP, inspiratuar eşiği düşürür ve böylece solunum işini azaltır. İkinci olarak, çökebilir hava yolları için bir stent görevi görerek ekspiratuar akış hızlarını artırır (entübe edilmemiş hastalardaki dudak solunumuna çok benzer). PEEP, oto-PEEP'in %65 ila %80'inin altında tutulmalıdır.

Tablo 4. KOAH'da invaziv mekanik ventilasyon uygulamasında temel stratejiler.

Mümkün olan en büyük ETT kullanılmalıdır.
Tersine çevrilebilir hasta faktörleri özellikle bronkospazm inhale bronkodilatörler ve steroidle tedavi edilmelidir.
ETT açıklığını sağlamak adına aspirasyon düzenli uygulanmalıdır.
Erken dönemde derin sedasyon sonrasında en kısa zamanda en düşük doza düşülmelidir.
Nöromüsküler blokajdan kaçınılmalı
Asist kontrollü mod tercih edilmeli
SaO ₂ %88-92 arası tutacak şekilde oksijen desteği ayarlanmalıdır.
Tetikleme akım ise 2 L/dakika, basınç ise -1 ile -2 cmH ₂ O arası tutulmalıdır.
Tidal hacim 6-8 mL/kg
Yavaş bir solunum hızı 10-14/dakika
Uzun bir ekspirasyon süresi I:E oranı 1:3 veya 1:4
External PEEP (oto PEEP %65-80)
İspiratuar akım hızı 60-80 L/dakika
Dinamik hiperinflasyonu önlemek için Pplato < 25-30 cmH ₂ O tutulmalıdır.



GÜNCEL KONU

KOAH'lı bir olguda IMV uygulaması esnasında temel stratejiler Tablo 4'te özetlenmiştir

KOAH'lı bir olguda MV desteği her ne olursa olsun öncelikle medikal tedavisi uygun şekilde düzenlenmeli, takip süreci dinamik şekilde yapıp hastanın ihtiyacına göre ventilatör ayarları değiştirilmelidir. Alevlenmenin altında yatan neden kontrol altına alındığı takdirde hızlıca weaning süreci başlatılmalı, sürecin uzaması durumunda kronik MV desteği açısından hasta değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bergin SP, Rackley CR. Managing Respiratory Failure in Obstructive Lung Disease. *Clin Chest Med* 2016; 37: 659-67.
2. Nathani A, Hatipoğlu U, Mireles-Cabodevila E. Noninvasive positive pressure in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2023; 29: 112-22.
3. Demoule A, Brochard L, Dres M, et al. How to ventilate obstructive and asthmatic patients. *Intensive Care Med* 2020; 46: 2436-49.
4. Edipoğlu O. Mechanical Ventilation for Patients with COPD. In Ong Chung K (ed) *Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Current Conspectus* IntechOpen 2021 doi.org/10.5772/intechopen.96633



Doç. Dr. Murat KAVAS

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

Refrakter Sarkoidoz

Sarkoidoz, birden fazla sistemi etkileyen ve tipik olarak etkilenen organlarla ilgili geniş bir klinik semptom yelpazesine sahip, etiolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. İntratorasik lenf bezleri ve akciğerler %90'dan fazla olmak üzere en sık tutulan yapılardır. Deri, göz, karaciğer ve periferik lenf nodu çoğu seride klinik olarak en sık tutulan ikincil organlardır ve tutulum sıklığı %10 ile %30 arasında değişmektedir. Sarkoidoz tanısı, klinik ve radyolojik bulgularla birlikte, histolojik incelemede kazeifikasyon göstermeyen epitelo-id hücreli granülomun gösterilmesi ve granülatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Löfgren ve Heerfordt sendromları gibi tipik sarkoidoza özgü sendromlar, doku biyopsine gereksinim olmadan yalnızca klinik bulgularla teşhis edilip, sarkoidoz tanısı konabilir (1-3).

Sarkoidoz epidemiyolojisinde birçok zorluk bulunmaktadır. Buradaki en büyük sorun hastalığın kesin bir tanımının olmaması, değişken bir klinik tabloya sahip olması ve tanı için spesifik bir algoritmanın olmamasıdır. Spesifik tanı testlerinin eksikliği nedeniyle de hastalık tanınamakta veya yanlış teşhis konmaktadır. Hastalığın ortaya çıkış şekli ve ağırlığı farklı ırk ve etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Hastalık bazı coğrafi bölgelerde daha sık görülmekle birlikte tüm toplumlarda ve her iki cinsten görülmektedir. Genel olarak 20/100.000 sıklıkta görüldüğü kabul edilmektedir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada sarkoidoz insidansı 4/100.000 olarak bulunmuştur. Sarkoidoz kadınlarda erkeklerle oranla daha sık görülmektedir. Her iki cinsten en sık görüldüğü



yaş 30 yaş civarındadır. Ancak bazı popülasyonlarda kadınlarda 50 yaş üstü sık görüldüğü bir dönem daha vardır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise sarkoidoz hastalarının 2/3'ünün kadın olduğu görülüp, hastaların ortalama yaşı da 45 olarak bulunurken, kadın hastalarda, hastalığın 10 yıl sonra başladığı tespit edilmiştir. Sarkoidozda mortalite %1-5 arasındadır. En sık ölüm nedeni de solunum yetmezliğidir. 2018 yılında yayınlanan ve bir sarkoidoz merkezinde yapılan çalışmada ise ölüm oranı %8 bulunmuştur. Bu çalışmada da en sık neden solunum yetmezliği olarak bildirilmiştir (1,4-9).

Sarkoidoz, hastalarda tamamen asemptomatik seyredebileceği gibi, tutulan organa göre spesifik olmayan semptomlar da olabilir. Etkilenen hastaların geniş spektrumu, organ tutulumundaki değişkenlik, spesifik semptomların yokluğu ve tanımlanamayan etiolojinin varlığı sarkoidozu hem tanısız hem de tedavi edici bir zorluk haline getirmektedir (10).

Sarkoidozun klinik seyri ve prognozu çok değişkendir. Hastalar arası fark olduğu gibi aynı hastada zamanla farklı şekilde klinik seyir olabilmektedir. Sarkoidoz hastalarının yarısında iki yıl içinde hastalık kendiliğinden düzelmektedir. Beş yıla kadar remisyona girmeyen sarkoidoz hastalarında bu süreden sonra remisyon olasılığı çok azalmaktadır. Sarkoidoz, hastalarda klinik gelişim ve sonuç açısından iki ayrı fenotipe ayrılır. Akut (\leq 2 yıl) ve kronik (\geq 3-5 yıl) olarak sınıflandırılabilir. Sarkoidozun bu şekilde sınıflandırılması tedavi açısından da önemlidir. Sarkoidoz da planlanan tedavi genellikle yaklaşık 12 ay olmakla birlikte tedavinin altı ay sonra sonlandırılmasını öneren araştırmacılar da mevcuttur. Sarkoidozda nüks ve alevlenmeler spontan remisyona giren hastalarda nadir görülmektedir fakat tedavi alan hastalarda daha sık görülmektedir. Sarkoidozda iyileşme hastalığın tüm semptomlarının kaybolması ve/veya tedaviden sonra en az üç yıl boyunca nüksün olmaması olarak tanımlanmaktadır (11-16).

Sarkoidoz tanısı alan hastanın öncelikle tedavi gereksiniminin belirlenmesi gerekir. Hastaların yaklaşık üçte ikisi kendiliğinden remisyona girecektir. Tanı anından sonra ilk altı ayda sistemik tedaviye ihtiyaç duymayan hastaların, hastalıklarının seyri boyunca sistemik tedaviye ihtiyacı %10'dur. Sarkoidoz tedavisine ne zaman ve nasıl başlanacağı ve tedavi süresinin ne kadar olacağı ile ilgili kesin kurallar mevcut değildir. Hastalığın değişken ve ön görülemeyen klinik seyride tedavi açısından zorluğa neden olmaktadır. Ayrıca, tedaviyi yönlendirecek kanıtlarda sınırlıdır. Tedavi her zaman hastaya özel olarak düzenlenmeli ve klinik semptomların varlığına veya yokluğuna ve solunum fonksiyon testleri gibi objektif fonksiyonel parametrelerde ve/veya radyolojik anormalliklerde düzelme veya kötüleşmeye göre uyarlanmalıdır. Sarkoidoz ile ilgili ilk çıkan rehberden beri sonraki rehberlerde de tedavi önerilerinin tümünün kanıt düzeyi düşük veya çok düşüktür. Sarkoidoz tedavisi başlamak için iki temel gerekçe vardır:

1. Sarkoidoza bağlı ölüm veya organ hasarı riski,
2. Yaşam kalitesinde ciddi bozulma (1,17-23).

Pulmoner sarkoidozda risk düzeyini belirlemek için hastanın nefes darlığı, öksürük ve göğüste rahatsızlık hissi gibi solunum semptomlarının olup, şiddetinin giderek artması veya bu semptomların sebat etmesi, solunum fonksiyonlarında ciddi fonksiyonel bozukluk veya ilerleyici fonksiyonel bozulma, örneğin; TLC'de (Toplam Akciğer Kapasitesi) \geq %10 azalma ve/veya FVC'de (Zorlu Vital Kapasite) \geq %15 azalma ve/veya DLCO (Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi) düşüşü üç ila altı ayda \geq %20 azalma olması, radyografik anormalliklerin progresyonu (intertisyel tutulumun yaygınlığı ve giderek artması, fibrozisin başlangıcı) ve pulmoner hipertansiyon varlığı gibi ölçütlere göre karar verilir (15,22-24).

Ekstra pulmoner tutulumda, semptomatik kardiyak sarkoidoz, aktif santral sinir sistemi tutulumu, optik nörit, larengeal tutulum yüksek riskli



tablolardır ayrıca sarkoidoza bağlı karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi hayatı tehdit eden durumun varlığının yanı sıra şiddetli hiperkalsemi, nefrokalsinozis tedavi endikasyonudur. Bunun yanı sıra topikal tedaviye yanıt vermeyen oküler sarkoidoz, lupus pernio gibi şekli bozan ciddi ve/veya ciltte hasara neden olan cilt tutulumu, fonksiyonel semptomlar ve bozulmuş yaşam kalitesi de tedavi endikasyonudur (14,15,19,23).

Oral glukokortikoidler, sarkoidozun standart birinci basamak tedavisidir. Çünkü diğer alternatif tedavi ajanlarından daha güvenilirdirler ve daha çabuk etki gösterirler. Pulmoner sarkoidoz için olağan başlangıç günlük doz 20-40 mg prednizon veya eşdeğeridir. Semptomatik kardiyak sarkoidoz ve nörosarkoidozda daha yüksek dozlar gerekebilir. Pulmoner sarkoidozda başlangıç dozuna dört-altı hafta devam edilir. Hastalar semptomlar, solunum fonksiyon testleri, göğüs radyografisi ile klinik yanıt veya hastalığın progresyonu açısından izlenir. Tedavi yanıtına göre veya toksik etkilerin varlığına göre başlangıç dozu yavaş yavaş azaltılarak 5-10 mg/gün gibi bir dozda idame tedavisinin uygulanması gereklidir.

Üç aylık yeterli dozda steroid tedavisinden sonra klinik yanıt alınmazsa hastanın daha uzun süreli steroid tedavisine yanıt verme olasılığı çok düşüktür. İdame tedavisi süresi, toplam tedavi süresi net değildir, hastadan hastaya değişir. Toplam tedavi süresinin 6-12 aydan kısa olmaması genel olarak kabul edilen bir yaklaşımdır. Tedavinin erken kesilmesi hastalık nüksüne yol açmaktadır. Bununla birlikte dozun azaltılmasıyla ve/veya kortikosteroid tedavisinin bir yıldan uzun verildikten sonra bile tedavinin kesilmesinden sonra nüks sıklıkla görülebilmektedir. Hastaların %30 kadarının uzun süreli tedaviye ihtiyacı vardır. Doz azaltma sürecinde nüks görülüp, doz artırıldığında yeniden steroid kesme girişimi 6-12 ayda bir denenenlidir (2,15,19,22-28).

Kortikosteroid tedavisi başlanan hastalara yan etkiler açısından yakın takip yapılması gerek-

mektedir. Hastalar aşırı kilo alımı, osteoporoz, katarakt, glokom, gastrit, miyopati, duyu durum bozukluğu, diabet, hipertansiyon açısından yakından izlenmelidir. Bu açıdan düzenli kan şekeri izlemi, kan basıncı izlemi, gerektiğinde özellikle kadın hastalarda kemik dansitometresi yapılması önemlidir (23).

Gerçek kortikosteroid direnci pulmoner sarkoidozda son derece nadirdir. En sık kardiyak sarkoidoz, nörosarkoidoz ve deri sarkoidozunun lupus pernio formunda görülür. Kortikosteroid başarısızlığı çoğunlukla kortikosteroid toksitesinin veya kortikosteroid toksitesi gelişme riski endişesinin sonucudur (29).

Kortikosteroid tedavisinde başarısızlığı temel nedeni ilaca uyumun zayıf olmasıdır. Bu uyum problemi ilaçları almamak, dozları kaçırmak, yetersiz doz almak, ilaçları düzensiz almak gibi çeşitli şekillerde olmaktadır. İlaçlara uyumsuzluğun nedenleri arasında unutkanlık, duygusal faktörler, bilinçli olarak dozların atlanması, ilaç yan etkilerinin gelişmesi ve/veya endişesi, hasta ve klinisyen arasındaki iletişimin zayıf olması yer almaktadır. Özellikle sarkoidoz tedavisinde hekim ile hasta arasındaki tedaviye başlama kararı ve uyum çok önemlidir (29).

Gerçek kortikosteroid direnci en az 30 mg/gün prednizon veya eşdeğeri tedavi alan bir hastada, sarkoidoza bağlı semptomlara veya önemli organ fonksiyon bozukluğuna neden olan, sarkoidozdan kaynaklanan aktif granülatöz inflamasyonun tespitiyle gösterilir. Granülatöz inflamasyonun gösterilmesi bir doku biopsisiyle veya granülatöz inflamasyonun bir biyolojik belirteci aracılığıyla veya aktif inflamasyonu gösteren radyolojik bulgularla olabilir. Kortikosteroidler farklı mekanizmalar yoluyla anti-inflamatuvar etkileri olduğundan, gerçek kortikosteroid direnci olan hastalarda, diğer anti-inflamatuvar ilaçlara da yanıt alınmaması mümkündür. Sarkoidoz hastasında gerçek kortikosteroid başarısızlığının doğrulanması, hastalığın kontrol altına alınması



için başka tedavilerin denenmesini gerektirir bu da klinik açıdan önemlidir (29).

Gerçek kortikosteroid direnci pulmoner sarkoidozda nadir olduğu için yeterli dozda steroid tedavisini hasta almışsa ve tedaviye uyum problemi de yoksa özellikle yeni tanı sarkoidozda tanı yeniden gözden geçirilmelidir. Sarkoidoz tanısı klinik ve radyolojik bulgularla beraber granülamatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konduğundan, granülamatöz inflamasyona yol açan olası nedenler tekrar gözden geçirilir. Özellikle tüberküloz enfeksiyonu açısından gerekirse yeniden ARB bakılması ve tüberküloz kültürlerinin takibi yapılması önemlidir. Ayrıca, olası mantar enfeksiyonu açısından da klinisyen dikkatli olmalıdır. Sarkoidoz tanısından emin olunup, tüberküloz ve mantar enfeksiyonları ekarte edildikten sonra ikinci basamak tedavi için hasta değerlendirilir (29).

Sarkoidoz tedavisinde, hasta kortikostereoid tedavisi almasına rağmen hastalığın progresyonu olursa ve/veya ilaca bağlı yan etkiler ortaya çıkarsa, hastanın ilaç uyumu çok düşük olursa ya da extra pulmoner sarkoidoz tedavisinde bazı özel durumlarda (göz tutulumu, lupus pernio gibi cilt tutulumunda) ikinci basamak ilaç tedavisi düşünülmelidir. İkinci basamak ilaçlar olarak Metotreksat (MTX), Azatioprin (AZA), MikofenolatMofetil (MMF) ve Leflunamid (LEF) sayılabilir (19,23).

Sarkoidoz tedavisinde ikinci basamak ilaçlardan en sık Metotreksat tercih edilmektedir. Metotreksat ikinci basamak ilaçlardan randomize kontrollü çalışma ile değerlendirilen tek seçenektir. Bu randomize kontrollü çalışma da pulmoner sarkoidoz tedavisinde MTX kullanımına ilişkin tek çalışmadır. Metotreksatın haftada bir 5-15 mg başlanması, 20 mg/hafta dozuna kadar çıkılabileceği genel olarak kabul edilmektedir. Metotreksat dozu ERS rehberinde 10-15 mg/hafta olarak önerilirken; BTS rehberinde, 5-10 mg/hafta dozda başlanıp, iki haftada bir doz artışı ile hedef doz olan, 15-20 mg/hafta dozuna çıkılması öneril-

miştir. Sarkoidoz tedavisinde MTX ile iyileşmenin sağlanmasının altı aydan fazla zaman alabildiği bildirilmiştir. MTX sarkoidoz tedavisinde, steroid dozunu azaltmak için steroid ile birlikte kullanılabilirdiği gibi tek başınada da kullanılmaktadır. Metotreksat yan etkileri hepatotoksisite, ciltte raş, saç dökülmesi, lökopeni, bulantı, mukozit ve pnömonitis olarak sayılabilir. Genel olarak uzun kullanım için güvenli bir ilaç olarak kabul edilmektedir (19,23,27,30-33).

Sarkoidoz tedavisinde azotiyoprin, metoteksat ile beraber en sık kullanılan antimetabolit ilaçtır. Azotiyoprin ile yapılmış randomize kontrollü bir çalışma olmasa da, metoteksattan sonra en çok kullanılan ikinci basamak ilaçtır. Retrospektif bir çalışmada azotiyoprin ve metoteksat benzer etkinlikte bulunmuştur fakat azotiyoprin yan etkiler nedeniyle daha çabuk kesilmiştir. Azotiyoprin ile sarkoidoz tedavisinde tedavinin kesilmesine yol açan enfeksiyonlar metoteksattan daha fazla bulunmuştur. Azatioprin dozu ERS rehberinde 50-250 mg/gün olarak belirtilmiştir; BTS rehberinde 50 mg/gün olarak başlanması, idame dozu olarak kabul edilen 2 mg/kg doza ulaşana kadar iki-üç haftada bir 25 mg artırılması önerilmiştir. Lökeni, hepatotoksisite, bulantı, diyare, ateş, halsizlik, malignite riskinde artış gibi yan etkileri vardır (19,21,23,27,34).

Mikofenolatmofetilin pulmoner sarkoidoz tedavisinde faydalı olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi pulmoner sarkoidozdaki etkinliğinin tam olarak gösterilmediği yayınlarda vardır. Kronik okuler sarkoidoz tedavisinde diğer antimetabolitlerden daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, deri tutulumu ve nörosarkoidoz tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Mikofenolatmofetil, solid organ nakli sonrası immünosüpresyon için azatioprine alternatif olarak geliştirilmiştir. Mikofenolatın, azotiyoprine göre daha az toksik etkisinin olduğu ve nakil popülasyonunda da daha etkili olduğu görülmüştür. ERS rehberinde mikofenolat dozu 2 x 500-1500 mg olarak belirtilmiş; BTS rehberinde ise doz aralığı 2x1-1.5 g olarak verilmiş ve metot-



reksat veya azatioprinden önce başlanmaması önerilmiştir (19-21,23,27,35-37).

Leflunomid'in, romatoid artrit için metotreksat ile birlikte kullanıldığında sinerjik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Leflunomid ve metotreksat kombinasyonunun romatoid artrit ve sarkoidoz tanısı birlikte olan hastalarda başarılı olduğu gösterilmiştir, fakat tek sarkoidozda başarılı olduğunu gösteren veri sayısı sınırlıdır. Leflunomid'in, interstisyel akciğer hastalığına neden olabileceği bildirilmiştir ve en sık olarak da tedavi başlangıcından ilk üç ay içinde görülmektedir (19,20,23,38,39).

Sarkoidoz tedavisinde, kortikosteroidler ve ikinci basamak tedaviler ile etkin yanıt alınamazsa üçüncü sıra ilaçlar olarak biyolojik ajanlar anti-tümör nekrozis faktör (anti-TNF) gündeme gelmektedir TNF- α 'yı hedef alan biyolojik ajanlar üçüncü basamak seçenek olarak önerilmiştir. Anti-TNF- α monoklonal antikörlerin Romatoid Artrit ve Crohn hastalığındaki etkisi net olarak gösterilmiş olmasına rağmen, sarkoidozda bu biyolojik ajanlar hakkında bilimsel literatür azdır. En iyi sonuçlar İnfliximab ve Adalimumab için rapor edilmiştir. Etanersept ve Golimumab gibi diğer hedefe yönelik TNF- α inhibitörlerinin sarkoidozlu hastalarda etkinliği gösterilememiştir. BTS rehberinde sadece infliximab önerilmişken, ERS rehberinde infliximab ve adalimumabın dozu ve kullanım şekli ile ilgili öneriler verilmiştir (19,23,32,33,41,42).

İnfliximab hem pulmoner hem ekstra pulmoner sarkoidozda en etkili anti-TNF ilaçtır. Romatoid Artrit ve Chohn hastalığı gibi diğer oto immün hastalıklarda immün sistemin baskılanmasıyla daha iyi tedavi yanıtı almak için infliximab tedavisine düşük doz metotreksat veya benzeri anti-metabolitlerin eklenmesi önerilmektedir. Sarkoidoz hastalarında da infliximab tedavisine düşük doz metotreksat veya veya benzeri antimetabolitlerin eklenmesi önerilmektedir. Kanıt olmasına rağmen, sarkoidozda hedefe yönelik tedavide TNF- α inhibitörlerinin kullanımına ilişkin uzman görüşü ve deneyime dayalı öneriler, ciddi

dirençli sarkoidozun tedavisinde klinisyenleri desteklemektedir. İnfliximab hem pulmoner hem de extra pulmoner sarkoidoz (lupus pernio, hastalığı aktif durumda olan nörosarkoidoz ve kardiyak sarkoidoz) tedavisinde kullanılabilir. İnfliximab tedavisinin durdurulması ve yeniden başlatılmasının bu biyolojik maddeye karşı antikör oluşumuna neden olduğu ve bunun da uzun süreli idame tedavi ile önlenilebileceği düşünülmektedir. Bu tedavideki en büyük problemlerden biri de hastalık remisyonunun nasıl tanımlanacağı ve TNF- α inhibitörleri azaltıldığında, hangi hastalarda ve hangi tedavi süresinden sonra klinik remisyonun sağlanacağıdır. Sarkoidoz hastalarında infliximab tedavisinin kesilmesini ve nüksü değerlendiren literatürde çok az çalışma bulunmaktadır. Anti-TNF alırken en az bir yıl süreyle sistemik steroid gereksinimi olmadan remisyon da izlenmiş olgularda, anti TNF kesildikten sonra uzun süreli remisyon sağlandığı gözlenmiştir (19,23,43-45).

İnfliximab tedavisi başlanmadan önce hastanın aktif veya latent tüberküloz, aktif bakteriyel, fungal (özellikle *Aspergillus*), viral (özellikle herpes zoster, hepatit B veya hepatit C) veya fırsatçı enfeksiyonlar açısından mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, her uygulamadan önce araya giren enfeksiyonların da dışlanması gerekmektedir. Hastanın tedavi öncesi kalp yetmezliği açısından değerlendirilip varsa şiddetine bakılması gerekmektedir. Birde hastanın son beş yıl içerisinde malignite tanısının olmaması gerekmektedir. TNF- α 'ya karşı antikör gelişimini önlemek için tedaviye prednizolon veya metotreksat eklenmesi önerilmektedir (19,23).

İnfliximab tedavisinin 0, 2, 6. haftalarda ve sonrasında her dört haftada bir 3-5 mg/kg intravenöz infüzyon ile beraber uygulanması önerilmektedir. Tedavi başladıktan sonra bir-üç ayda bir düzenli takip önerilir, stabil idame doza ulaştıktan sonra üç-altı ayda bir kontrol yapılabilir. Klinik olarak stabil ve inaktif hastalığı olan sarkoidoz hastalarında infliximabın kesilmesi için önerilen program



iki doz arasındaki sürenin kademeli olarak beş haftaya (üç doz için), altı haftaya (üç doz için), sekiz haftaya (üç doz için), 12 haftaya (üç doz için) uzatılması şeklindedir. Yani doz değiştirilmeden doz araları açılarak tedavinin sonlandırılması önerilmektedir (19,23,43).

Sarkoidoz birçok belirsizliği içinde barındıran bir hastalıktır. Tedavi başlama kararı, başlangıç dozu, tedavi süresi, tedavinin ne zaman ve nasıl sonlandırılacağı üzerinde klinisyenler arasında net bir fikir birliği olmadığı gibi, klinik remisyon halinin süresi, nüks edip etmeyeceği, nüks olursa da ne zaman ve nasıl nüks edeceği öngörülemezdir.

Sarkoidoz tedavisinde üzerinde fikir birliğinin tam olarak sağlanmadığı iki kavram daha vardır. Bunlar; sarkoidozda kortikosteroid direnci ve refrakter sarkoidoz.

Sarkoidozda, duyaralı kişilerde veya genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde, bir antijenin konağın bağışıklık sistemi ile temas etmesi sonucu granülamatöz reaksiyon meydana gelmektedir. Sarkoidozdaki granülamatöz yanıt konakçının varsayılan antijeni vücuttan temizleme girişimidir. Antijen vücuttan temizlenebiliyorsa granülamatöz reaksiyon sona erecektir. Aslında bu süreç inflamatuvar hücrelerin, hücre resptörlerinin, sitokinlerinin, genetik kodların karıştığı çok karmaşık bir süreçtir.

Sarkoidoz tedavisi iki ucun keskin bıçak gibidir. Sarkoidoz tedavisi ile granülamatöz inflamasyon ortadan kaldırılırken, temas eden, vücudun duyarlı olduğu antijenin temizlenmesi önlenemez. Bunun sonucunda da anti granülamatöz tedavi kesildiğinde nüksler meydana gelmektedir. Nüks granülamatöz sürecin yeniden başlamasıdır. Kortikosteroid tedavi alan sarkoidoz hastalarının, tedavi almayanlara göre daha yüksek oranda nüks ettiğini gösteren çalışmalar vardır. Sarkoidoz hastalarının tümüne tedavi olarak kortikosteroidin verildiği bir başka çalışmada ise, nüks

nedeniyle tedavi alanlara daha yüksek oranda kortikosteroid verildiği bildirilmiştir. Sarkoidoz tedavisinin, hastalığın doğal seyrini etkilediği hiçbir zaman net olarak ortaya konamamıştır. Sarkoidozda yeterli tedavinin, belirli ilaçların veya belirli dozların kullanılmasından ziyade tedavinin süresiyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Kortikosteroid tedavisinin süresi, sarkoidoz antijenin vücuttan bir yıldan daha kısa sürede temizlenmesi olasılığının zayıf olduğu ve daha kısa tedavi rejimlerinde nüks etme olasılığının yüksek olduğu varsayımına dayanmaktadır. Pulmoner sarkoidoz da uygulanan altı basamaklı tedavi doz azaltılarak tedaviye devam edilirken, sürenin önemini de vurgulamaktadır. (16,18,46-49).

Sarkoidoz hastalarına, ne zaman ve nasıl tedavi başlanacağı, ne kadar süre, hangi tedavilerin verilebileceği, neden birden fazla tedavi gereksinimi olduğu ve bu durumlarda göz önünde bulundurulması gerekenler kısaca anlatılmak istendi. Bazı hastalarda nüks olmaktadır hatta bazılarında da birden fazla nüks olmaktadır. Peki bu kortikosteroid direnci midir? Yoksa refrakter sarkoidoz mudur? Yoksa ikisi de değil sadece nüks sarkoidoz mudur? Ya da bu durumu anlatmak için fikir birliğine varılmış kriterler var mıdır?

Pulmoner sarkoidoz da kortikosteroid direnci nadir bir durumdur ve genellikle extra pulmoner sarkoidozda (lupus pernio, nörosarkoidoz, kardiyak sarkoidoz) görülmektedir. Pulmoner sarkoidoz da kortikosteroid direnci nadir olduğu için fibrozis ve/veya fibrozise bağlı komplikasyon gelişebileceği düşünülmelidir. Ayrıca, ileri evre sarkoidozda pulmoner fibrozisten dolayı pulmoner hipertansiyon gelişmişse, havayollarının fibrotik distorsiyonundan kaynaklanan bronşektazi ve/veya hava yolu obstrüksiyonu, fibrotik akciğerde miçetom veya kronik mantar enfeksiyonun olması durumunu gösteren fibrotik pulmoner sarkoidozda kortikosteroid tedaviye yanıt vermeyecektir. Fibrotik pulmoner sarkoidozun varlığı araştırılmalıdır. Fibrotik pulmoner sarkoidoz, morbitide ve mortalitenin en yaygın nedenidir (8,9,29,50-55).



Kortikosterid tedavisinde tedaviye yeterli yanıt alınamadığı durumlarda klinisyenin aklında bulundurması gereken durumları özetleyen Tablo 1 29 no'lu kaynaktan alınmıştır.

Litertürde refrakter pulmoner sarkoidozun kabul edilmiş bir tanımı mevcut değildir. Bundan dolayı refrakter sarkoidoz oranı da bilinmemektedir. Bununla birlikte kortikosteroidler ile yeterli tedavi almasına rağmen, ilerleyici hastalığı olanlar genellikle dirençli hastalık olarak adlandırılır. Sarkoidoz tedavisinde kortikosteroidler ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Hastalığın tedavi süresi, verilen tedavinin dozu ve tedavi şemasına ilişkin onaylanmış protokoller mevcut değildir. Tedavi klinisyenin yaklaşımına ve hastaya göre değişirken, hangi tedavinin, hangi hastada neye göre dirençli kabul edileceği, durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Veri tabanından yapılan sistematik bir incelemede sarkoidoz tedavisinde kortikosteroid dozlarının büyük ölçüde değişkenlik gösterdiği ve iki yıllık tedaviden sonra fayda sağladığına dair kesin kanıtların olmadığı belirtilmiştir. Sarkoidoz tedavisinde organ tutulumuna bağlı tedavi yanıtı, objektif kriterler ile değerlendirilebilirken hasta-

nın yaşam kalitesini düzeltmek için tedavi endikasyonları, tedaviye yanıt ve tedavi süresini belirlemek çok zordur. Hastanın yaşam kalitesi, geçerliliği onaylanmış ve birçok popülasyonda doğrulanmış Sarkoidoz Sağlık Anketi ve Yorgunluk Anketi gibi anketler ile değerlendirilebilir, bu anketlerin kullanıma ilişkin kılavuzlarda mevcuttur (1,20,46,48,56-59).

Korsten ve arkadaşları 2016 yılında refrakter pulmoner sarkoidozu şöyle tanımladılar (20).

1. Yeterli düzeyde glukokortikosteroid tedavisine rağmen ilerleyici akciğer hastalığı; günde bir kez en az 10 mgr prednizon alınması olarak tanımlanmış olup dozaj ve tedavi süresi bir-üç ay boyunca 20-40 µr'lık başlangıç dozlarından sonra en az üç ay 10 µr/gün steroid almasına rağmen etkin tedavi elde edilememesi, steroid toksisitesi veya steroide bağlı yan etki gözlenmesidir.
2. Ek hastalık belirtileri olsun ya da olmasın (şekil bozukluğu hastalığı, nörosarkoidoz gibi) ilerleyen akciğer hastalığına bağlı yaşam kalitesinin bozulması nedeniyle tedavi başlanan hastalar.

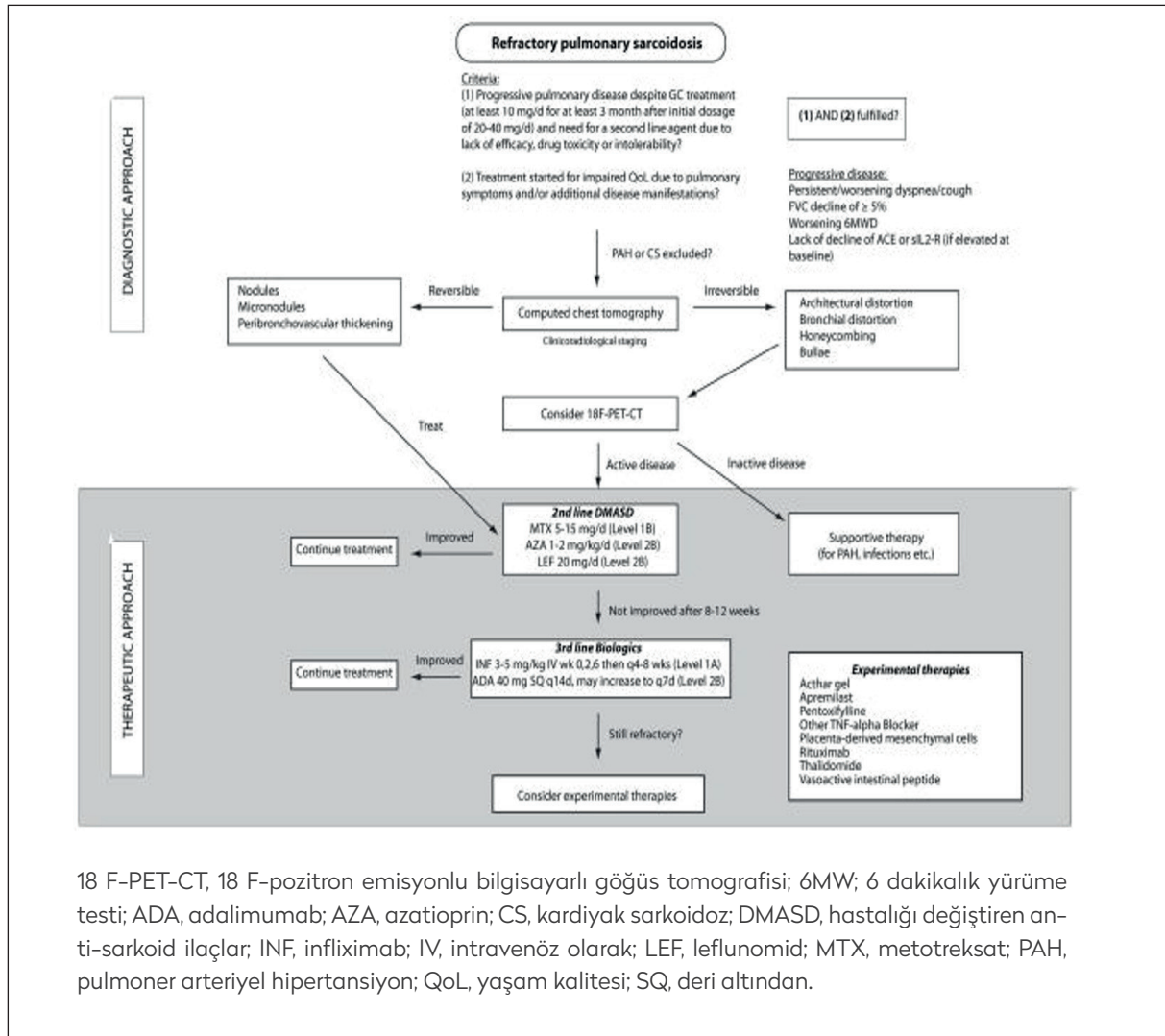
Tablo 1. Causes and conditions of corticosteroid refractory sarcoidosis.

Cause/Condition	Frequency	Comments
True corticosteroid failure	Rare	Usually requires evidence of active granulomatous inflammation causing symptoms while receiving greater than 30 mg/day of prednisone
Development of significant corticosteroid side effect	Common	Monitor for corticosteroid side effect
Concern for potential corticosteroid side effect	Common	Corticosteroid side effects commonly occur in patient receiving greater than 10 mg of prednisone or corticosteroid therapy for greater than 6 months
Poor corticosteroid adherence	Common	Many potential causes including poor patient-clinician communication, forgetfulness, drug toxicity, lack of drug efficacy
Lack of granulomatous inflammation		
From sarcoidosis-related fibrosis	Uncommon	Evidence of fibrosis usually present
from a condition unrelated to sarcoidosis	Common	Always consider other conditions when evaluating a symptomatic sarcoidosis patient

Tedaviye dirençli pulmoner sarkoidoz olarak kabul edilebilmesi için her iki kriteri de karşılması ve pulmoner arteriyel hipertansiyon, enfeksiyonların (tüberküloz ve mantar gibi) ve kardiyak sarkoidoz gibi nedenlerin dışlanması gerekmektedir.

2020 yılında El Jammal ve arkadaşları refrakter sarkoidozu litratür eşliğinde tanımladılar. Çalışmalarında; TNF inhibitörleri ile tedavi edilen sarkoidoz hastalarının dahil edildiği STAT Ko-

hortunda dirençli sarkoidozun, verilen ikinci basamak immünsüpresif tedaviye rağmen yeterli klinik yanıtın alınamadığı durum olarak tanımlandığını belirtmişler. Korsten ve arkadaşlarının dirençli pulmoner sarkoidozu, kortikosteroidin tedavide etkinlik eksikliği nedeniyle 10 mg/gün dozunun altına azaltılmadığı durum veya ilaç toksisitesi ve/veya aşırı yan etkilerin meydana geldiği durum olarak tanımladıklarını belirtmişler. Prospektif bir çalışmada Sweiss ve arkadaş-



Şekil 1. Dirençli pulmoner sarkoidozda önerilen tanı ve tedavi yaklaşımı.



larının, dirençli pulmoner sarkoidozu günde 10 mgrın üzerinde kortikosteroid tedavisine rağmen veya kortikosteroid koruyucu ajan (CSA) almasına rağmen semptomatik olan sarkoidoz vakaları olarak tanımladıklarını belirtmişler. El Jammal ve arkadaşları da dirençli sarkoidozu, kortikosteroid ve ikinci basamak tedavi(ler) (metotreksat, azatiyoprin, leflunomid, antimalaryaller veya miko-fenolatmofetil) almasına rağmen yeterli remisyonun sağlanamadığı ve kortikosteroidin 10 mg/gün altına inilmediği durumlar olarak tanımlamışlar (20,60-62).

Dirençli pulmonersarkoidozda tanı ve tedavi yaklaşımını gösteren Şekil 1 20 no'lu kaynaktan alınmıştır.

Refrakter sarkoidoz tanımında nasıl bir fikir birliği yoksa tedavisinde de aynı sorun vardır. Nasıl ve ne kadar süre tedavi verilecek? Hangi ilaçlar, ne dozda verilecek? Tedaviye yanıt nasıl değerlendirilecek? Tedavi ne zaman ve nasıl sonlandırılacak? gibi tedavide birçok bilinmezi barındırmaktadır.

SONUÇ

Bir hastanın refrakter sarkoidoz tanısıyla etiketlenmeden önce, klinisyenin sarkoidozun heterojen bir hastalık olduğunu, klinik seyrin her hastada farklı seyredebileceğini, tedavi süresi ve dozunun da hastadan hastaya değişebileceğini aklında bulundurması gerekmektedir. Hastanın tedaviye yanıt vermediği durumda, kapsamlı bir şekilde klinik radyolojik ve laboratuvar değerlendirme yapılması, hastanın ilaç uyumuna bakılması gerekmektedir. Ayrıca tedavi başarısızlığına sebep olabilecek pulmoner hipertansiyon, kardiyak nedenler ve özellikle de tüberküloz ile mantar enfeksiyonlarının dışlanması gerekmektedir. Hastada dirençli sarkoidoz düşünüldüğünde bu konuda tecrübesi olan bir merkez ve/veya bir klinisyene hasta yönlendirilmelidir.

Bu yazıda sarkoidoz tedavisinde kabul görmüş ilaçlardan genel hatlarıyla bahsedildi. Tedavi

yetersizliğinde önerilen tedavi protokollerine değinildi. Pulmoner sarkoidoz tedavisinde çok yeri olmayan klorokin grubu ve antimalaryal ilaçlara yer verilmedi. Sarkoidoz tedavisinde üçüncü basamak ilaçlar ile yeterli yanıt alınmayan hastalarda yukarıdaki tabloda da görüleceği gibi farklı ilaçlar denenmektedir. Tedaviye dirençli hastaların seyrinde akciğer nakli erken düşünülmeli ve hasta transplantasyon merkezlerine yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999;16:149-173.
2. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. American family physician. 2016;93(10)
3. Judson MA. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. Clinical reviews in allergy&immunology. 2015;49(1):63-78.
4. Gülbaran Z. Sarkoidozun Epidemiyolojisi. Çağatay T, Editör. Türkiye Klinikleri J PulmMed-Special Topics 2009;2(1) p 8-11.
5. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. Respir Med 2009;103:907-12.
6. ACCESS Study Group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1885-9.
7. De Boer S, Wilsher M. Sarcoidosis. ChronicRespDis 2010; 7:247-258.
8. Walsh SLF, Wells AU, Sverzellati N, et, al. An integrated clinoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. Lancet Respir Med 2014;2 pp 123-130.



9. Kırkıl G, Lower EE, Baughman RP Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis, *Chest* 153 (1) (2018 Jan) 105-113.
10. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *Jama*. 2003;289(24):3300-3.
11. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS), 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: pp. 736-755.
12. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et. al.: Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: pp. 795-802.
13. Neville E, Walker AN, James DG: Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *QJM* 1983; 52: pp. 525-33.
14. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Quernheim JM Review *Lancet* 2014-03-29, Volume 383 Issue 9923, Pages 1155-1167
15. Polverino F, Balestro E, Spagnolo P Clinical Presentations Pathogenesis and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art *J Clin Med* 2020, 9(8), 23
16. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 52-58
17. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM* 2006; 99: 307-15.
18. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-31
19. Robert P Baughman, Jan C Grutters New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches Review *Lancet Respir Med* 2015; 3: 813-22
20. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss NJ. Refractory Pulmonary Sarcoidosis Proposal of a Definition and Recommendations for the Diagnostic and Therapeutic Approach *Clinical Pulmonary Medicine* 23(2):p 67-75, March 2016
21. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021; 58(6): 2004079.
22. Culver DA, Wells AU. When to treat sarcoidosis. in: Bonella F, culver DA, israël-Biet D, eds. *Sarcoidosis (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2022. p.316-27
23. Özdemir Kumbasar Ö. Tedavi ve prognoz. Bilaçeroğlu S, editör. *Patogenezden Tedaviye Her Yönüyle Sarkoidoz*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.85-90.
24. Baughman RP, Lower EE. Treatment of sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(1):79-92..
25. Judson MA. The treatment of sarcoidosis: translating the European respiratory guidelines into clinical practice. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28:451- 60.
26. Drent M, crouser ED, Grunewald J. challenges of sarcoidosis and its management. *N Engl J Med*. 2021;385(11):1018-32.
27. Thillai M, Atkins P, crawshaw A, Hart SP, HolP, Kouranos v, et al. BTS clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 2021;76(1):4-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214348. Erratum in: *Thorax*. 2021;76(7):e4
28. Rizzato, G.; Montemurro, L.; Colombo, P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffus. Lung Dis*. 1998, 15, 52-58.
29. Goldman C, Judson MA, Corticosteroid refractory sarcoidosis Review. *Respir Med* 2020 Sep:171:106081
30. Baughman RP. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000;60-66



31. Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Current Pulm Med*. 2013;19(5):545-61. D
32. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021;58(6):2004079. doi: 10.1183/13993003.04079-2020.
33. Thillai M, Atkins P, Crawshaw A, Hart SP, HolP, Kouranos V, et al. BTS clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 2021;76(1):4-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214348. Erratum in: *Thorax*. 2021;76(7):e4.
34. Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013; 144: 805-12.
35. Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology* 2008; 115: 1826-32
36. Hamzeh N, Voelker A, Forssén A, et al. Efficacy of mycophenolatemofetil in sarcoidosis. *Respir Med* 2014; 108: 1663-69.
37. Brill AK, Ott SR, Geiser T. Effect and safety of mycophenolatemofetil in chronic pulmonary sarcoidosis: A retrospective study. *Respiration* 2013; 86: 376-83.
38. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43-48
39. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* Off J WASOG World Assoc Sarcoidosis Granulomatous Disord 2013; 30: 167-76.
40. Hamzeh N, Voelker A, Forssén A, Gottschall EB, Rose C, Mroz P, et al. Efficacy of mycophenolatemofetil in sarcoidosis. *Respir Med*. 2014 Nov; 108(11):1663-9.
41. Valeyre D, Jeny F, Nunes H. Current medical therapy for sarcoidosis. *Review Semin Respir Crit Care Med*. 2017;Aug38(4):523-31. doi: 10.1055/s-0037-1604032.
42. Baughman RP. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 310.
43. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF- α inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 91-107.
44. Vorselaars AD, Verwoerd A, van Moorsel CH, Keijzers RG, Rijkers GT, Grutters JC. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 602-09
45. Yee AMF. Durable medication-free remission of sarcoidosis following discontinuation of anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Respir Med*. 2023;206:107055. doi: 10.1016/j.rmed.2022.107055.
46. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest*. 1999 Apr; 115(4):1158-65.
47. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW: Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis *Review Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;2005(2)
48. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 1; 183(5):573-81.
49. Judson MA The treatment of pulmonary sarcoidosis *Review Respir Med* 2012-10-01 Volume 106 Issue 10 Pages 1351-1361
50. Baughman RP, Shlobin OA, Wells AU, Alhamad EH, Culver DA, Barney J et al. Clinical features of sarcoidosis associated pulmonary hypertension: Results of a multi-national registry. Multicenter study *Respir Med* 2018 Jun;139:72-78.
51. Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, Izumi T Incidence of Pulmonary Hyper-

- tension and Its Clinical Relevance in Patients With Sarcoidosis *Chest* 2006 Volume 129 Issue 5 ;p 1246-1252
52. Lewis MM, Mortelliti MP, Yeager H jr, Tsou E. Clinical bronchiectasis complicating pulmonary sarcoidosis: caseseries of seven patients *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases : Official Journal of WASOG*, 01 Jun 2002, 19(2):154-159
 53. Baughman RP, Lower EE. Frequency of acute worsening events in fibrotic pulmonary sarcoidosis patients *Respiratory Medicine* Volume 107, Issue 12, December 2013, Pages 2009-2013
 54. Kravitz JN, Berry MW, Schabel SI, Judson MA A Modern Series of Percutaneous Intracavitary Instillation of Amphotericin B for the Treatment of Severe Hemoptysis From Pulmonary Aspergillosis *Chest* Volume 143, Issue 5, May 2013, Pages 1414-1421
 55. Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, Lacroix M, Brun S, Brillet PY. Chronic pulmonary Aspergillosis complicating sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 2017 49: 1602396;
 56. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008 Sep; 63(Suppl 5):v1-58.
 57. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2):CD001114
 58. Kavas M, Kaymaz S, Aydoğan Eroğlu S, Karasu U, Çobankara V, Boğa S. Validation of the Turkish Version of the Sarcoidosis Health Questionnaire: a cross-sectional study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2023;40(1): e 2023002
 59. Baughman RP, Drent M, Culver DA, Grutters JC, Handa T, Humbert M, et al. End points for clinical trials of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG World Assoc Sarcoidosis Granulomatous Disord*. 2012 Oct; 29(2):90-8.
 60. Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abrie C, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):288-294.
 61. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;43 (5):1525-1528. d
 62. El Jammal T, Jamilloux Y, Valentin MG, Valeyre D, Seve P. Refractory Sarcoidosis: A Review Therapeutics and Clinical Risk Management downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 38.145.112.248 on 18-Apr-2020



Dr. Erva Nur ÖZÇANKAYA KERESTECİ

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



Prof. Dr. Muhammed Emin AKKOYUNLU

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

Uykuda Solunum Bozukluklarında Kardiyovasküler Sorunlar ve Yönetimi

Uykuda solunum bozuklukları (USB) birçok komplikasyonla birlikte karşımıza çıkmaktadır. Özellikle kardiyak komplikasyonlar ciddi fonksiyon kayıplarına sebep olabilmektedir. Uyku sorunları kardiyak sorunlara sebep olmasının yanında mevcut olan kardiyak hastalıkların alevlendiricisi de olabilmektedir. Patofizyolojisine bakmak gerekirse, apneyle birlikte oluşan intermitant hipoksi, toraks içi negatif basınç artışına sebep olarak atrium duvarı mural basıncına ve sempatik aktivasyona sebep olarak periferik direnç artışı ve endotel disfonksiyonuna yol açar. Bu patofizyolojik du-



rum ise aritmi, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, hipertansiyon ve ani ölüm ile sonuçlanabilir. Tek tek incelemek ve yapılan çalışmalara göz atmak bize tedavide daha doğru seçimler yapmamıza yardımcı olabilir.

HİPERTANSİYON

USB ve hipertansiyon binlerce çalışmanın olduğu, patofizyolojisi iyi anlaşılmış bir konudur. Uyku bozukluğunun oluşturduğu desatürasyon ve hiperkapni asidozla birlikte, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemini aktive ederek tansiyon regülasyonunu bozar. Obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve hipertansiyon ilişkisini anlamak adına yapılan Wisconsin Sleep Cohort çalışmasına göz atalım. Çalışmada Apne-Hipopne İndeksi (AHI) skorları ve kan basınçları belirlenen 709 katılımcının dört yıl ve sekiz yıl sonra tekrar kan basıncı değerlendirilmeleri yapıldığında, uyku bozukluğu olanlarda kan basıncı ortalamalarında azalma, hipertansiyon prevalansında artma izlenmiştir. (1) Bu çalışmayı destekleyen çalışmalarla birlikte OSA hastalarında hipertansiyon oranı %40 olarak bulunmuştur. Dirençli hipertansiyonda sıklık %80 oranlarına kadar çıkmaktadır. OSA ağırlığının artması, hipertansiyon riskini de arttırmaktadır.

OSA'nın tedavi edilmesi, yani hipertansiyon oluşmasına sebep olan patofizyolojik durumun ortadan kalkması komplikasyon yönetimine destek oluşturur mu? 1900 kişinin ortalama 12 yıl takip edildiği bir kohort çalışmasında OSA tanılı hastaların CPAP kullanımının hipertansiyon insidansına etkisi olup olmadığını araştırılmıştır. Kontrollerde 100 kişi-yıl başına hipertansiyon insidansı 2.19 iken, CPAP tedavisine uygun olmayan OSA hastalarında 3.34, CPAP tedavisini reddeden OSA hastalarında 5.84, CPAP tedavisine uymayan OSA hastalarında 5.12 ve CPAP tedavisi gören OSA hastalarında 3.06 olarak belirlenmiştir (2). CPAP tedavisine uyumlu OSA hastalarında incidansın düşük çıkması CPAP tedavisinin etkin kullanılmasının önemini ortaya koyan önemli bir veridir.

ARİTMI

Aritmi ile OSA ilişkisine baktığımızda, 3542 kişinin dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışması bize yardımcı olmaktadır. Çalışmanın sonucunda 65 yaş üstü olanlarda OSA, 65 yaş altında olanlarda ise gece hipoksemisi aritmi için artmış riske sebep olduğu ortaya koyulmuştur (3).

The Sleep Heart Health çalışmasında uykuda solunum bozuklukları olmayanlarla kıyaslandığında, bozukluğu olanlarda aritmi riski üç kat, taşiaritmilerde iki kat artış olmuştur. Kompleks ventriküler ektopi ve ICD gerekliliği de iki artmış olarak izlenmiştir. Solunum bozukluğunun şiddeti ile tüm kardiyak aritmi alt tiplerinin doğrusal ilişki tespit edilmiştir. Solunum olayının sıklığı ve hipoksi aritmi riskini arttıran parametreler olarak belirlenmiştir (4).

American Journal of Medicine'de yayınlanan 2011 yazısında ise katater ablasyon yapılan hastalarda, OSA tanılılarda normal popülasyona göre atrial fibrilasyon rekürensisi %25 daha fazla çıkmıştır (5). ORBIT-AF çalışmasının sonucunda da benzer sonuçlar mevcuttur. ORBIT-AF sonuçlarına göre AF tanılı hastalarda OSA birlikteliği varsa hastalar daha semptomatik ve sık atak geçirmektedir fakat OSA birlikteliğinin mortalite üstüne bir etkisi izlenmemiştir. Tedavinin etkisini değerlendirdiğimizde ise PAP tedavisi alan hastalarda kalıcı AF gelişimi oranı daha az olmuştur, ayrıca kilo kaybı ve egzersizle desteklenen PAP tedavisi daha iyi sonuçlar vermiştir (6).

Sonuç olarak OSA aritmi insidansını arttırmakta ve OSA tedavisi olarak PAP kullanımı aritmi kontrolünde bize yardımcı olmakla birlikte mortalite üzerine etkisi yoktur.

KALP YETMEZLİĞİ

Kalp yetmezliğine geldiğimizde ise yapılan bir çalışmada 700 kronik kalp yetmezlikli hastaya yapılan polisomnografi sonuçlarında hastaların %76'sında OSA izlenmiştir. Bu birlikteliğe sahip



olan hasta grubu OSA tanısız gruba göre daha semptomatik, daha hipoksik, sol ventrikül fonksiyonları daha düşük izlenmiştir. Altı dakika yürüme testi sonuçları ise daha düşük bulunmuştur (7). The Sleep Heart Health kohort çalışmasında kardiyak hastalığı olmayan 4422 OSA hastasının 8,7 yıl boyunca takibindeki verilere baktığımızda; AHI skoru her 10 birim arttığında kalp yetmezliği insidansı %13 artmış izlenmiştir. AHI skoru 30'dan büyük olanlarda hasta olmayanlara göre koroner arter hastalığı riski %68, kalp yetmezliği riski %58 artmış bulundu. Bu veriler OSA'nın kalp yetmezliği insidansına doğrudan katkısı olduğu, OSA ağırlığıyla kalp yetmezliği ağırlığının arttığı görülmüştür. Bunların yanında kadınlarda ve 70 yaş üstünde OSA ve yeni kalp yetmezliği arasında ilişki izlenmemesi dikkat çekici bir bilgidir (8).

Kalp yetmezliği tanılı hastaların sağ kalımında OSA varlığının mortaliteye etkisi nedir sorusuna gelirsek, akut koroner hastalığı tanılı ve OSA olmayan 1117 hastaya PSG yapıldı. Üç yıl takibi planlanan bir kohort çalışmasında; hastaların %31'inde santral uyku apnesi %47'sinde obstrüktif uyku apnesi izlenmiştir. Üç yıl takipteki mortaliteleri değerlendirildiğinde apne türünün mortalite üzerine etkisi izlenmemiştir, fakat apne tanılı hastaların sağlıklı hastalara göre mortalitesi %61 artmış bulunmuştur (9).

Bu noktada CANPAP çalışması önemli bir veri ortaya atmıştır. Çalışmaya dahil edilen kalp yetmezlikli ve santral uyku apnesi tanılı hastalar tedavi altında izlenmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CPAP kullanımının mortalite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Post-hoc bir analiz, apne-hipopne indeksi saatte 15 altına düşürülürse ölüm oranının daha düşük olabileceğini öne sürmüştür. Bu çalışmadan yola çıkarak yapılan kohort çalışmasında santral uyku apneli hastalarda adaptif servo ventilasyon (ASV) tedavisinin mortaliteyi arttırdığı izlenmiştir. Verileri birlikte değerlendirdiğimizde OSA kalp yetmezliği gelişme riskini arttırmakta ve kalp yetmezlikli hastalarda OSA mortaliteyi arttırmaktadır. CPAP kullanımı ile OSA'nın oluşturduğu riski ortadan

kaldırmakta, fakat ASV kullanımı mortaliteyi arttırdığı bilgisi sebebiyle tedavi kararında dikkatli olmak gerekmektedir (10).

Tedavi noktasına gelince ise ilk bahsedeceğimiz çalışma RICADSA çalışmasıdır. Bu çalışmada, Koroner arter hastalığı olan ve OSA tanılı hastalarda CPAP tedavisinin koroner arter hastalığının sonucu olan komorbidelerde ve komplikasyonlarda etkisi araştırıldı. Tedavi verilmeyen hasta grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi alan koroner arter hastalarının uzun dönem sonuçlarında bir iyileşme izlenmedi, fakat başlangıç komorbiditelerinde azalma gözlemlendi (11). Sonrasında yayınlanan kohort çalışmasında, alınan ağır-orta OSA tanılı ve koroner arter hastalığı olan hastalar, iki gruba ayrılıp bir grup genel önlemlerle korunmaya çalışılmış bir grup da genel önlemlere ek olarak CPAP tedavisi verilmiş. Ortalama AHI skoru CPAP tedavisi sonrası 29'dan 3.7'ye gerilemiş, fakat çalışmanın primer sonlanım noktasında bir fark izlenmemiştir. En az dört saat CPAP kullanımında ise sonuçlar daha olumlu çıkmıştır (12). Fakat çalışmanın eksiklikleri olarak dışlama kriterlerinde hatalar olmakla birlikte sadece CPAP tedavisi planlanmış ve ortalama CPAP kullanımı 3.3 saat olmuş. Bu konudaki meta-analizin sonucunda ise çalışmaların tasarımında ve yönteminde problemler izlenmiş ve hastaların CPAP uyumları da düşük izlenmiştir. Burada altını çizilmesi gereken noktanın ise AHI skorundaki değişimin olduğu öne sürülmüştür, hastanın AHI skorundaki değişimin büyüklüğü ile kardiyovasküler komorbiditelerdeki sağlanan fayda orantılı bulunmuştur (13).

Tüm bilgiler ışığında bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. OSA ve kardiyak hastalıklar birbiriyle yakından ilişkilidir. OSA kardiyak hastalıklar için bir risk faktörüdür. OSA ve komplikasyonlarının tedavisi için PAP şu an için en geçerli tedavi olmaya devam etmektedir. OSA heterojen bir hastalıktır ve tedaviye katkı sunan yeni bir sınıflama ihtiyacı vardır. Hastalar bireysel olarak tecrübeli uzmanlarca değerlendirilmeli, kişiye özel tedavi planı yapılmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11 ve 10805822., 342(19):1378-84. doi: 10.1056/NEJM200005113421901. PMID:.
2. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012 May 23 ve 10.1001/jama.201.307(20):2169-76. doi:.
3. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 6 ve 1727, 49(5):565-71. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.060. Epub 2007 Jan 22. PMID:.
4. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S ve Apr, Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006.
5. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1 ve Apr, 108(1):47-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.02.343. Epub 2011.
6. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, Hylek EM, Mahaffey KW, Freeman JV, Chang P, Holmes DN, Peterson ED, Piccini JP, Gersh BJ ve therapy, ORBIT-AF Investigators. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure.
7. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. 2007 Mar ve doi: 9(3):251-7.
8. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study.
9. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, Pleister A, Abraham WT. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2015 Jun 14 ve Epub, 36(23):1463-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu522.
10. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17 ve 10., 373(12):1095-105. doi:.
11. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J*.
12. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Ande.
13. Sánchez-de-la-Torre M, Gracia-Lavedan E, Benitez ID, Sánchez-de-la-Torre A, Moncusí-Moix A, Torres G, Löffler K, Woodman R, Adams R, Labarca G, Dreyse J, Eulenburg C, Thunström E, Glantz H, Peker Y, Anderson C, McEvoy D, Barbé F. Adherence to CPAP Treatment.
14. Khayat, R., Jarjoura, D., Porter, K., Sow, A., Wannemacher, J., Dohar, R., Pleister, A., & Abraham, W. T. (2015). Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *European heart journal*, 36(23), 1463-1469. [http.](http://)



Doç. Dr. Özge ORAL TAPAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

Nivolumab İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı: Olgu Sunumu

ÖZET

Giriş: Nivolumab ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) ikinci basamak tedavisinde kullanılan bir immün check-point inhibitörüdür. Nivolumab tedavisi alan hastalarda ilaç akciğeri gelişme sıklığı %6.2 olarak bildirilmiştir.

Olgu sunumu: Akciğer adenoca tanısı ile nivolumab tedavis alan 67 yaşında erkek hasta ilaç kullanımından sonra acil servise nefes darlığı, öksürük, ateş şikâyeti ile başvurdu. Klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda hastaya ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı tanısı kondu. Nivolumab tedavisinin sonlandırılması ve metilprednizolon başlanmasından bir ay sonra hastanın klinik ve radyolojik bulgularında düzelme sağlandı.

Tartışma: Yaygın parankimal infiltrasyonlar ile başvuran kemoterapi alan hastalarda nivolumab gibi kemoterapötik ilaçların etiyojide yer alabileceği akılda tutulmalıdır.



Anahtar kelimeler: İlaç ilişkili akciğer hastalığı, pnömonit, immün kontrol noktası inhibitörü, nivolumab.

GİRİŞ

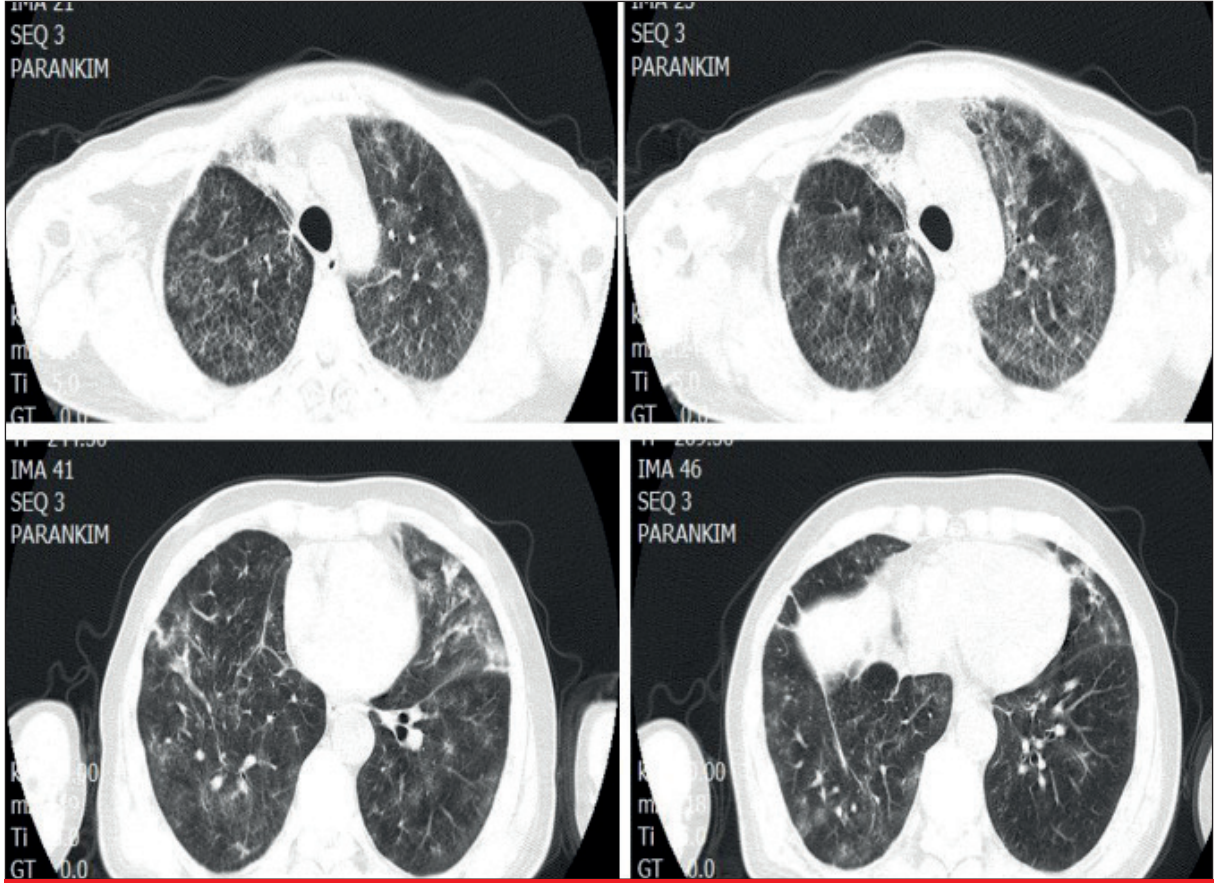
İlaç ilişkili akciğer hastalığı, tedavi amaçlı olarak kullanılan maddelerin solunum sistemi üzerinde oluşturduğu hasar ve yan etkiler sonucu gelişir (1). Antineoplastik bir ajanla tedavi edilen tüm hastaların %10-20'sinde akciğer toksisitesi gelişebilmektedir (1). Toksikite ajanlara göre değişmekte ve ilk tedaviden haftalar ila aylar sonra ortaya çıkabilmektedir (2). Nivolumab, T-hücrelerinde eksprese edilen bir immün baskılayıcı reseptör olan programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) proteinini hedef alan hümanize IgG4 monoklonal antikorudur. Melanoma, böbrek, lenfoid, akciğer, baş ve boyun veya özofageal kanser tedavilerinde kullanılmaktadır (3). Pnömonitis nadir görülen ancak potansiyel olarak ciddi veya ölümcül bir komplikasyondur, genel insidans yaklaşık %5'tir ancak akciğer kanserli hastalarda biraz daha sık görülür (4). PD-1 blokajı ile ilişkili akciğer hasarının kesin mekanizması belirsizdir.

PD-1-PDL1 yolak blokajının enfeksiyonlar sırasında artmış immün hücre aktivasyonuna neden olabileceği, bu durumun da immün yanıtı olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür (5). Küçük hücreli akciğer kanserli (KHDAK) hastalar sigara maruziyeti ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) gibi altta yatan akciğer hastalıkları nedeniyle, Nivolumab'ın pulmoner yan etkileri geliştirmesine daha duyarlıdır. Nivolumab sonrası medyan 2.8 ay (9 gün-19 ay) içinde pnömonitis gelişebilir (6). Kemoterapi çeşitliliği arttıkça tedavi gören hastalarda ortaya çıkan pulmoner infiltrasyonlara yaklaşım önem kazanmaktadır. Bu olgu sunumunda, akciğer adenokarsinom tanısı ile nivolumab tedavisi alan bir hastanın, ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı gelişimi ve tedavi süreci ele alınmaktadır.

OLGU SUNUMU

67 yaşında, erkek hasta son 20 gündür giderek artan nefes darlığı, öksürük, balgam şikayetlerine ara ara olan ateş yüksekliği eklenince 4 gün önce yaşadığı ilçedeki hastaneye başvurmuş. İç hastalıkları servisinde pnömoni ön tanısı yatırılarak tedavi verilmiş. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları gerilemeyince hastanemiz göğüs hastalıkları servisine sevk edilmiş. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (TBT) sağ akciğer orta lobta yaygın konsolidasyon alanı, her iki akciğer alt ve üst loblarda yamasal tarzda ve yaygın buzlu cam alanları, yer yer septal kalınlaşmalar ve fibroatektatik bantlar gözlenmiş (Resim 1).

Özgeçmişinde hipertansiyon, diyabet ve akciğer adenoca olan hastaya 18 ay önce sağ üst lobektomi ve neoadjuvan kemoterapi uygulanmış. Üç ay önce nivolumab (anti PD-L1) başlanmış ve en son tedavisini 17 gün önce almış. WBC: 13.8 K/LU, CRP: 161.7 mg/l, Prokasinonin: 0.388 ng/mL olan hastada bağışıklığı baskılanmış pnömoni düşünülerek balgam, 2 set kan ve idrar kültürleri, serum galaktomannan Ag ve CMV testleri, nazofarengeal sürüntüden COVID PCR ve diğer solunum sendromik paneli gönderildi. Piperasilin-tazobaktam 4x4.5 g IV, amfoterisin B 3mg/kg/gün iv, TMP/SMX fort tb 3x2 po ve nazal oksijen başta olmak üzere destek tedavileri başlandı. Klinik izleminde hastada ateş yüksekliği olmadı, 72 saat sonra alınan kontrol WBC ve CRP değerlerinde gerileme saptandı ancak dispnesi ve oksijen ihtiyacı devam etti. Sadece balgam kültüründe P. aeruginosa üredi [Sefotaksim (S), Pip/Tazo (S), Meropenem (S), Amikasin (S)], diğer kültürlerinde üreme olmadı. Hasta dispnesini açıklayacak olası diğer nedenler açısından değerlendirildi. Solunum fonksiyon testinde FVC: 2.77 L (%69) FEV1: 1.98 L (%69) FEV1/FVC: %77 saptandı. Kardiyoloji ile konsülte edildi. Akut koroner sendrom ve/veya kalp yetmezliği düşünülmedi. TBT anjiyo'da pulmoner emboli ve plevral sıvı saptanmadı. TBT'inde progresyon saptandı (Resim 2).

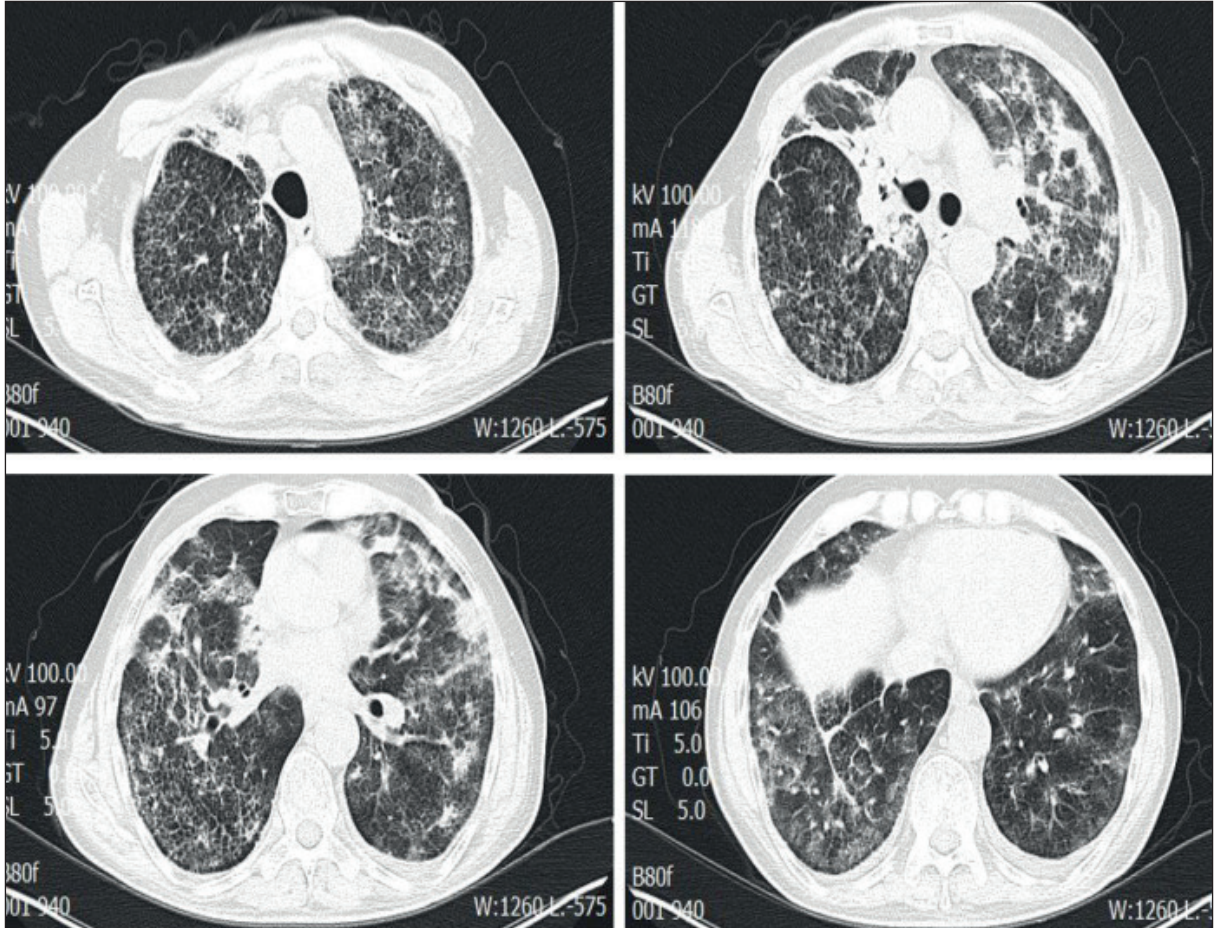


Resim 1. İlk toraks bilgisayarlı tomografi kesitleri.

Bronkoskopi yapıldı. Bronkoalveoler lavaj (BAL) kültürlerinde patojen üreme saptanmadı. BAL sitoloji: Benign, %50 lenfosit, %30 nötrofil, %5 eozinofiller, CD4/CD8 lenfosit oranı azalmış raporlandı. Mevcut bulgular ile hastada ilaca bağlı pnömonitis düşünüldü. Nivolumab kesilerek, sistemik kortikosteroid tedavisi başlandı. Hızla kliniği düzelen hastanın bir ay sonraki kontrolünde radyolojik bulguları gerileme eğilimindeydi. Kortikosteroid doz titrasyonu yapılarak hasta izlendi. Üç ay sonra çekilen kontrol toraks BT'de parankimal bulgularda tam regresyon saptandı (Resim 3).

TARTIŞMA

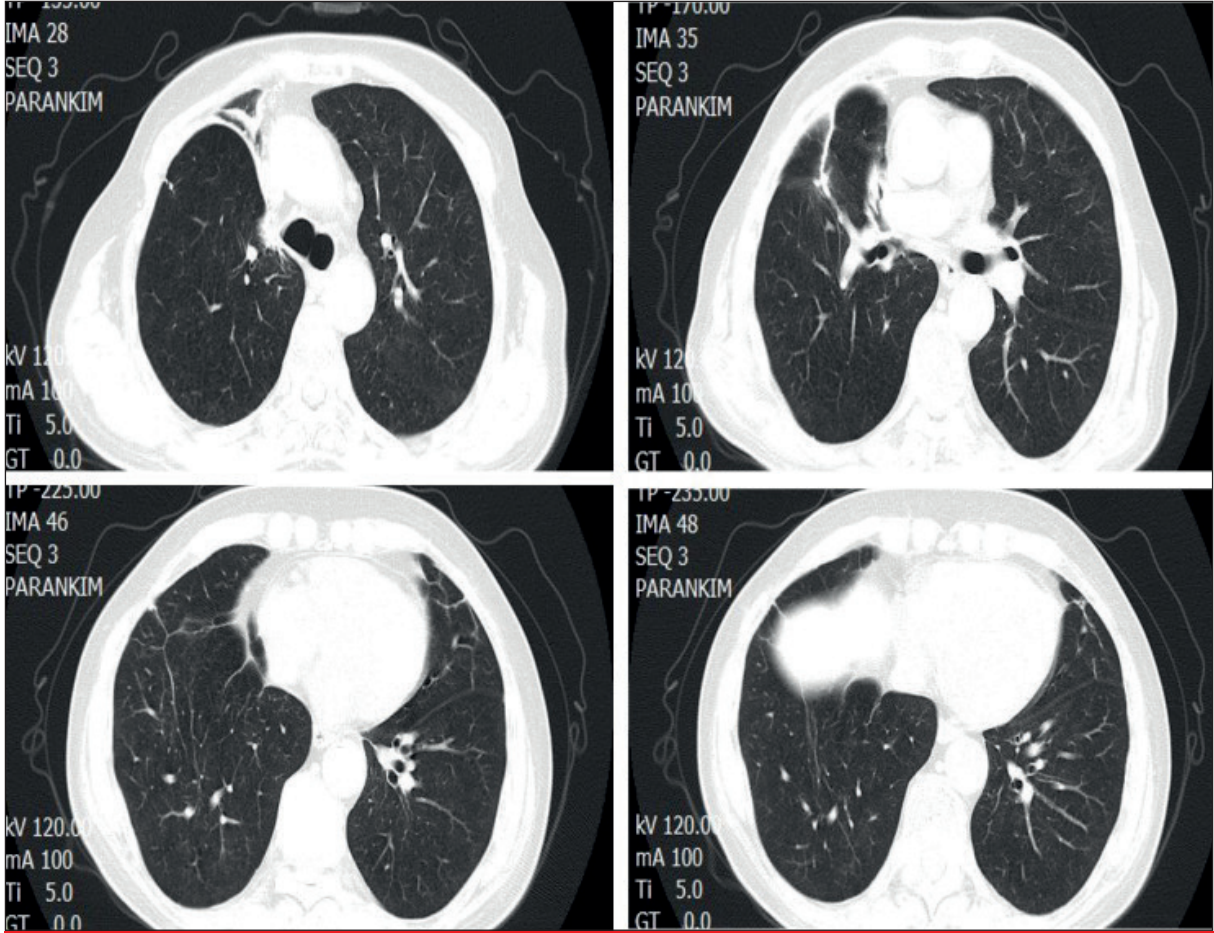
Bağışıklığı baskılanmış hasta spektrumu immünoterapiler ve yeni kanser tedavilerinin geliştirilmesiyle genişlemiştir. Bu terapiler, enfeksiyondan ayırt edilmesi zor olabilen derin inflamatuvar yanıtlarla ilişkilendirilebilir. İlaça bağlı pnömonitis enfeksiyon, kalp yetmezliği gibi olası diğer infiltrasyon nedenleri dışlandıktan sonra konulmalıdır. Hastaların çoğu nonspesifik solunumsal yakınmalara ve fizik muayene bulgularına sahiptir. Daha ciddi vakalarda ise şiddetli hipoksemi ve solunum yetmezliği gelişebilir (5).



Resim 2. Antibiyotik tedavisi altında çekilen kontrol toraks bilgisayarlı tomografi kesitleri.

Diffüz, progresif infiltrasyonlar varlığında şüphelenilmelidir. İleri radyolojik inceleme olarak toraks BT ve bronkoscopi-BAL yapılmalı, sitoloji ve kültür örnekleri gönderilmelidir. BAL altta yatan bir akciğer enfeksiyonu varlığını göstermede yardımcı olabilir. Kültürlerde üreme ve antibiyotiklerle iyileşme olmadığı durumlarda ilaca bağlı pnömonitis akla gelmelidir. Konsolidasyon, buzlu cam dansiteleri, plevral efüzyon, yamalı gölgeler, retiküler opasiteler, traksiyon bronşektazisi, sentrilobüler nodülarite, interlobüler septal kalınlaşma ve intralobüler çizgiler, bal peteği oluşumu, spesifik olmayan interstisyel pnömoni paterni sıklıkla görülen toraks BT paternleridir (7). Açık-

layacak başka bir etiyolojik neden olmadığında BAL'da lenfositler ve eozinofillerin tanımlanması ilaca bağlı pnömonitis olasılığını destekleyebilir. Nivolumab tedavisi alan KHDAK'li hastalarda pnömonitis gelişme sıklığı %6.2 olarak bildirilmiştir (8). Anti-PD-1 ajanlarıyla pulmoner toksisite, KHDAK'li hastalarda diğer tümör tiplerine sahip hastalara göre daha yaygındır; bu muhtemelen normal akciğerlerde sigaranın neden olduğu değişikliklerden kaynaklanan immün toleransın bozulmasına bağlıdır. Anti-PD-1 tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında advers olayların düzenli olarak taranması ve izlenmesi önerilir. Yan etkilerin erken tanı ve tedavisi hayati önem taşımaktadır. Ulusal



Resim 3. Üç aylık kortikosteroid tedavisi sonrası çekilen kontrol toraks bilgisayarlı tomografi kesitleri.

Kanser Enstitüsü'nün olumsuz olaylara ilişkin ortak terminoloji kriterleri (CTCAE), tedaviyle ilişkili yan etkiler için tutarlı bir terminoloji oluşturmak amacıyla pnömoni semptomlarının ciddiyetini derecelendirmek için kullanılır. Evre 1: Asemptomatik; Evre 2: Semptomatik, tıbbi tedavi gerekli; Evre 3: Şiddetli semptomlar, oksijen desteği ihtiyacı; Evre 4: Hayatı tehdit edici semptomlar; Evre 5: Ölüm olarak derecelendirilmiştir. Anti-PD-1 ajanı alan hastaların %14'ünde ilaca bağlı 3. veya 4. derece toksik etkilerin meydana geldiği bildirilmiştir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin klinik uygulama kılavuzu, evre 2 pnömonitis tedavisi için 1-2 mg/kg/gün prednizon verilmesini ve

dört-altı hafta içinde kademeli olarak 5-10 mg/kg azaltılmasını önermektedir. Evre 3 pnömonitis için, 1-2 mg/kg/gün iv metilprednizolon uygulamasını, dört-altı hafta içinde kademeli olarak azaltılmasını, ampirik antibiyotikler uygulanmasını ve ajanın kesilmesini önermektedir (9). Pnömonitis tedavisinde sistemik kortikosteroidler ile 3.4 (1.6-13.4) hafta içinde yanıt alınır, ağır vakalarda infliximab ve/veya mikofenolat kullanılabilir (6). Nivolumabın neden olduğu interstisyel akciğer hastalığının mortalitesi, steroid tedavisine iyi yanıt vermesi nedeniyle düşüktür. Bizim olgumuzda da üç ay içinde sistemik steroid tedavisi ile pnömonitis bulguları tama yakın gerilemiştir.



Sonuç olarak, yaygın parankimal infiltrasyonlar ile başvuran kemoterapi alan hastalarda primer neden araştırılırken hastanın kullandığı ilaçlar bu açıdan sorgulanmalı ve nivolumab gibi diğer birçok ilacın etiolojide yer alabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fujimoto D, Kato R, Morimoto T, Shimizu R, Sato Y, Kogo M, et al. Characteristics and Prognostic Impact of Pneumonitis during Systemic Anti-Cancer Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *PLoS One*. 2016 Dec 22;11(12):e0168465.
2. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS One* 2016; 11: e0160221.
3. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent Squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016; 375(19):1856-67.
4. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35:709.
5. Chow, LQM. Exploring novel immune-related toxicities and endpoints with immune-checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2013, 33.1: e280-e285.
6. Bukamur H, Katz H, Alsharedi M, Alkrekshi A, Shweihat YR, Munn NJ. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pulmonary Toxicity: Focus on Nivolumab. *South Med J*. 2020 Nov;113(11):600-605.
7. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clinical Cancer Research*, 2016, 22.24: 6051-6060.
8. Nakahama K, Tamiya A, Taniguchi Y, Sasaki Y, Akira M, Atagi S. Severe acute interstitial lung disease after nivolumab in three non-small cell lung cancer patients with imaging findings of airway obstruction adjacent to lung tumors. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2017, 23.12: 826-829.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1714-1768.

Uluslararası Katılımlı

AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

9-12 Nisan 2025
Sueno Deluxe Hotel,
Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

UASK 2025



OCT
MICE

Organizasyon Sekreteryası

OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.
19 Mayıs Mah. Büyükdere Caddesi
Balçık Tarlası Sok. Tanlı Han No: 1 Kat: 2 Şişli/İstanbul
Tel: +90 212 291 15 05 • +90 541 620 20 99
info@asyoduask2025.com

asyoduask2025.com