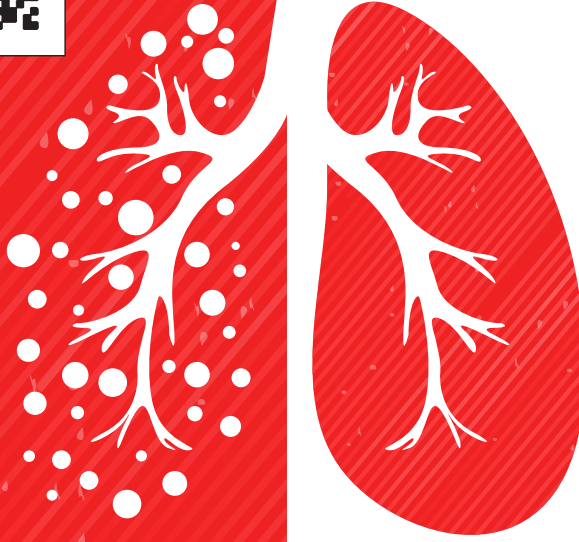




AKCİĞER BÜLTEN

Cilt: 13 • Sayı: 1 • Yıl: 2025



UASK 2026 ANTALYA

25-28 MART 2026

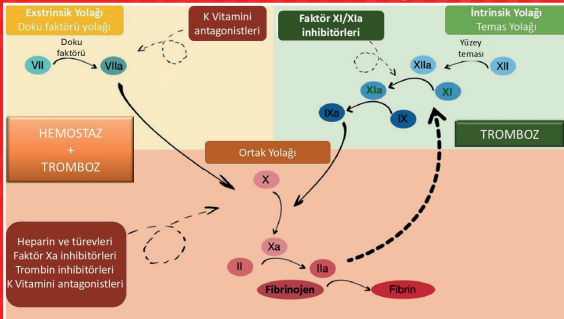
Prof. Dr. Gülistan KARADENİZ
Kongre Başkanı

Prof. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN
Kongre Bilimsel Komite Başkanı

5 Pulmoner Tromboemboli Tedavisi ve Faktör XI İnhibitörleri
Prof. Dr. Nuri TUTAR,
Dr. Bilal RABAHOĞLU

26 Akciğer Kanseri Taraması:
Yeni Çalışmalar ve Yeni Öneriler
Uzm. Dr. Murat KIYIK

33 Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz Tedavisi
Doç. Dr. Selma AYDOĞAN EROĞLU



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 Kiyık
Aydın Çiledağ	Mustafa Çörtük
Ayşegül Karelezli	Muzaffer Metin
Ercan Kurtipek	Najib Rahman
Erdoğan Çetinkaya	Neslihan Özçelik
Esra Pehlivan	Nurhan Köksal
Gamze Kırık	Nurhan Sarıoğlu
Gökhan Mutlu	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

Haziran 2025

Yayın İdare Merkezi:

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

İçindekiler

- | | |
|----|--|
| 5 | Pulmoner Tromboemboli Tedavisi ve Faktör XI İnhibitörleri
Prof. Dr. Nuri TUTAR, Dr. Bilal RABAHOĞLU |
| 15 | Ağır Astımda Bireyselleştirilmiş Tedavide 3 Biyolojik Ajan
Prof. Dr. Fatma Merve TEPETAM, Dr. Nihal YILDIRIM |
| 26 | Akciğer Kanseri Taraması: Yeni Çalışmalar ve Yeni Öneriler
Uzm. Dr. Murat KIYIK |
| 33 | Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz Tedavisi
Doç. Dr. Selma AYDOĞAN EROĞLU |
| 43 | Hiperhidroz Cerrahi Tedavisi: Kime ve Ne Zaman?
Prof. Dr. Yücel AKKAŞ |

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

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

Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri "Index Medicus" ve "Ulakbim/Türk Tıp Dizini"ne göre kısaltılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklerle 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=nlmcatalog>). Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

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

Kaynak bir dergi eki ise;

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

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

Kaynak bir kitap ise;

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

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

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

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

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

Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

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

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

Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;

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

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

Kaynak bir web sitesi ise;

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

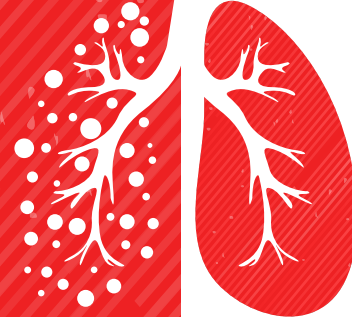
World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 9 Temmuz 2008. Available from: <http://www.who.int>

Kaynak tez ise;

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

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

Editörden



Değerli Okurlarımız,

Akciğer Bülteni'nin 2025 yılı ilk sayısı ile sizlerle yeniden buluşmanın heyecanını yaşıyoruz. Bu sayımızda da göğüs hastalıkları alanında güncel ve klinik pratiğe ışık tutacak konuları bir araya getirmeye çalıştık.

Pulmoner emboli tedavisinde son dönemde dikkat çeken Faktör XI inhibitörleri, ağır astımda bireyselleştirilmiş tedavide kullanılan biyolojik ajanlar, akciğer kanseri taramasına dair yeni gelişmeler, sarkoidoz tedavisindeki güncel yaklaşımlar ve hiperhidrozun cerrahi yönetimi bu sayımızda ele alınan başlıca konular arasında yer alıyor.

Ayrıca Nisan 2025'te büyük bir katılımı gerçekleştirdiğimiz UASK 2025 kongresinde bilimsel paylaşımın ve mesleki dayanışmanın en güzel örneklerine tanıklık ettik. Şimdiden sizleri 25-28 Mart 2026 tarihlerinde Antalya'da düzenlenecek olan UASK 2026 kongremize davet etmekten mutluluk duyuyoruz.

Bu sayının, mesleki gelişiminize katkı sağlayacağına ve keyifle okuyacağınıza inanıyoruz.

İyi okumalar dileriz.



Prof. Dr. Mehmet BAYRAM

İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul



Prof. Dr. Dildar DUMAN

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



Prof. Dr. Nuri TUTAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri



Dr. Bilal RABAHOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Pulmoner Tromboemboli Tedavisi ve Faktör XI İnhibitörleri

GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE), en sık olarak vücudun başka bir bölgesinden kaynaklanan bir trombusun pulmoner arterleri veya dallarını tıkamasıyla meydana gelir. Koroner arter hastalığı ve inmeden sonra PE, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir (1,2). Tedavi edilmeyen PE, özellikle maligniteye sahip hastalarda ya da sağ kalp yüklenmesi belirtileriyle başvuran hastalarda anlamlı bir mortalite riski taşımaktadır (3).



Venöz tromboemboli (VTE) gelişimi için çevresel ve genetik olarak birçok predispozan faktör tanımlanmıştır. VTE, hastaya bağlı genellikle kalıcı olan risk faktörleri ile duruma bağlı genellikle geçici olan risk faktörlerinin etkileşiminin bir sonucu olarak değerlendirilir (3).

Akut PE'li hastalarda uygun tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için risk sınıflaması zorunludur. İlk risk sınıflaması, erken ölüm riskinin yüksek olduğunu gösteren hemodinamik instabiliteye ait klinik belirti ve semptomlara dayanır. Hemodinamik instabilite göstermeyen daha büyük hasta grubunda ise ileri düzey risk sınıflaması yapılabilmesi için iki grup prognostik kriterin değerlendirilmesi gerekir:

- i. Genellikle sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığıyla ilişkili olan klinik, görüntüleme ve laboratuvar göstergeleri,
- ii. Komorbidite ve erken prognozu olumsuz yönde etkileyebilecek diğer ek risk faktörleri (3).

Bu bölümde, genel olarak PE'de kullanılan antikoagülan tedaviyi ve özellikle yeni araştırılmakta olan Faktör XI inhibitörlerini tartışacağız.

PULMONER EMBOLİDE KULLANILAN ANTİKOAGÜLAN TEDAVİLER

PE tedavisi üç aşamaya ayrılabilir: başlangıç tedavisi (ilk hafta/haftalar), primer tedavi (üç-altı aya kadar) ve sekonder korunma (üç-altı aydan sonrası). Antikoagülasyon, trombüsün progresyonunu ve nökslerini önlemek ve doğal fibrinolize olanak sağlamak amacıyla PE tedavisinin temel taşıdır. PE hastalarının büyük çoğunluğu için gerekli olan tek tedavi budur. Geçmişte başlangıç tedavisi yalnızca fraksiyone olmayan heparin (UFH) ile, primer tedavi ise K vitamini antagonistleri (VKA) ile sınırlıydı. 1980'lerde düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) veya fondaparinuxs, başlangıç fazı için birinci basamak tedavi haline geldi. DMAH, UFH'ye kıyasla daha düşük PE nöksü, majör kanama ve heparin kaynaklı trom-

bositopeni riski taşır. Son on yılda, direkt oral antikoagülanlar (DOAK'lar), hem primer tedavide VKA'lara karşı, hem de bazıları açısından başlangıç tedavisinde DMAH'ye karşı ciddi bir alternatif haline gelmiştir (4,5).

UFH, antitrombin aracılığıyla trombin (faktör IIa) ve faktör Xa'yı inaktive ederek etkisini gösteren parenteral bir antikoagülandır. Yarı ömrü kısa olup, 0.5-1.5 saat arasında değişir; bu özelliği, özellikle yüksek kanama riski taşıyan, kritik hastalığı olan veya cerrahi/girişimsel işlemlere ihtiyaç duyan PE hastalarında UFH'yi tercih edilen antikoagülan yapar. Antikoagülan etkisi hızlı başlar ve intravenöz uygulama kesildikten saatler içinde kaybolur (6). UFH'nin bir diğer avantajı ise, retiküloendotelial sistem aracılığıyla metabolizma ve eliminasyona uğramasıdır; bu da, kötü ve/veya değişken renal fonksiyona sahip hastalarda (kreatinin klirensi < 30 mL/dakika) tercih edilmesini sağlar (7). UFH kullanımında, PE tedavisinde heparin ilişkili trombositopeni (HİT) önemli bir endişe kaynağıdır; insidansın %7'ye kadar çıktığı ve mortalitenin %20-30 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu risk; hasta popülasyonu (cerrahi vs. dahili), heparin kullanım süresi ve heparin tipi gibi faktörlere göre değişiklik gösterir (8). UFH, DMAH'ye kıyasla HİT gelişme riskini üç kat artırır ve ciddi ekstremitte tehdit eden ya da hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir (9).

DMAH (örneğin; enoksaparin ve dalteparin), UFH'ye göre ortalama molekül ağırlığı %50'den daha düşük olan ajanlardır. Subkutan uygulanabilirliği ve vücut ağırlığına göre dozlanabilirliği ile tutarlı bir antikoagülan etki sağlarlar. Başlangıç antikoagülasyonunda, DMAH ve fondaparinuxs; majör kanama ve HİT riskinin daha düşük olması nedeniyle UFH'ye tercih edilmektedir (10). Fondaparinuxs, faktör Xa'yı antitrombin aracılığıyla selektif olarak inhibe eden sentetik bir pentasakkarid antikoagülandır ve trombin (faktör IIa) inhibe etmez. DMAH ve UFH'nin aksine, koagülasyon kaskadının tek bir hedef adımını inhibe eder (6). Ne DMAH ne de fondaparinuxs rutin anti-Xa dü-



zey monitörizasyonu gerektirir. Kreatinin klirensi 15-30 mL/dakika olan hastalarda DMAH kullanılması gerekiyorsa, doz ayarlaması yapılmalıdır (3).

Varfarin gibi VKA'lar, özellikle ciddi renal yetersizlik, antifosfolipid sendromu olan hastalarda veya ekonomik nedenlerle DOAK'lara erişimi olmayan bireylerde PE tedavisinde rol oynamaya devam etmektedir (11). Varfarin tedavisinin izleminde Uluslararası Normalize Oran (INR) takibi önerilir. Başlangıçta INR artışı gözlemlenebilse de, varfarinin uzun yarı ömrü, faktör II'nin yavaş tüketimi ve antikoagülan protein C'nin hızlı azalması nedeniyle ilk günlerde hastalar hiperkoagülabl bir duruma girebilir (12). Bu nedenle, tedavinin ilk beş günü boyunca ve INR terapötik aralığa (2-3) ulaşana dek UFH, DMAH veya fondaparinux ile köprüleme (bridging) tedavisi önerilir (13). INR izlemi gerekliliği ve yaygın ilaç ve gıda etkileşimleri, varfarinin uzun dönem kullanımını kısıtlayan başlıca faktörlerdir (6).

DOAK'lar, doğrudan tek bir aktifleşmiş koagülasyon faktörünü inhibe eden küçük moleküllerdir: dabigatran için trombin, apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban için ise faktör Xa (3). Öngörülebilir biyoyararlanım ve farmakokinetik özellikleri sayesinde, sabit dozlarda verilebilir ve rutin laboratuvar izlemi gerektirmezler. VKA'larla karşılaştırıldığında, DOAK'ların diğer ilaçlarla etkileşimi daha azdır (14). Heparin ve VKA'lar gibi geleneksel antikoagülanlar, birden fazla koagülasyon faktörünü hedef alarak trombus oluşumunu etkili biçimde azaltır; ancak bu durum, ciddi kanama riskini, özellikle intrakraniyal kanamaları artırır. DOAK'lar ise tek bir koagülasyon faktörünü hedef alır ve ciddi kanama, özellikle intrakraniyal hemoraji riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir; ancak klinik olarak anlamlı kanama riski yine de mevcuttur (15). Avrupa Kardiyoloji Derneği (2019), Amerikan Hematoloji Derneği (2020) ve Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji (2021) kılavuzlarının en güncel versiyonlarında, hemodinamik dekompanseasyonu olmayan PE hastalarında VKA yerine DOAK kullanımı önerilmektedir (3,16,17). Bu-

nunla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği, gebelik, emzirme ve antifosfolipid antikor sendromu olan hastalarda DOAK'ların kullanımı halen önerilmemektedir (18).

FAKTÖR XI İNHİBİTÖRLERİ

Son yıllarda antikoagülan tedavilerde dikkate değer ilerlemeler kaydedilmiştir. Başlangıçta sadece heparin ve VKA gibi sınırlı seçeneklerle yürütülen tedaviler, DOAK'ların ortaya çıkışıyla birlikte önemli avantajlar sunmuştur. Bu avantajlar arasında kullanım kolaylığı, pratiklik, gıda ve ilaç etkileşimlerinin azalması ve sık laboratuvar izlemi gereksiniminin ortadan kalkması yer almaktadır (19). DOAK'lar, iskemik olaylardaki olumlu etkilerinin yanı sıra, özellikle intrakraniyal kanamalar olmak üzere majör kanama olaylarının insidansını azaltmışlardır; ancak gastrointestinal kanama riskinde artış gözlemlenmiştir (20).

Bu ilerlemelere rağmen mevcut antikoagülasyon seçenekleri bazı önemli sınırlılıklar taşımaktadır. İlk olarak, trombotik ve hemorajik olaylar açısından anlamlı düzeyde artık risk mevcuttur. İkinci olarak, bazı hasta alt gruplarında kanama riski konusundaki endişeler, bu ilaçların yetersiz dozlarda kullanılmasına veya hiç kullanılmamasına neden olmakta; bu da önemli bir hasta grubunun antikoagülan tedaviden elde edilebilecek potansiyel faydalardan mahrum kalmasına yol açmaktadır (21). Üçüncü olarak, mevcut antikoagülanların çoğu ciddi kronik böbrek hastalığı olan bireylerde kontrendikedir. Bunun nedeni yalnızca DOAK'ların önemli ölçüde renal yolla atılması değil, aynı zamanda bu hasta grubunda kanama riskinin oldukça yüksek olmasıdır. Kanama olaylarının sıklığı, iskemik olayların yaklaşık 10 katına kadar ulaşmakta ve bu durum potansiyel yararları daha da azaltmaktadır (22). Son olarak, DOAK'lar, koagülasyon kaskadının temas/intersik yolu üzerinden gelişen, yabancı maddelere bağlı trombozları önlemede etkisiz kalmaktadır. Bu duruma en çarpıcı örnek, mekanik kalp kapak protezleridir; bu hastalarda trombotik komplikas-

yonları önlemek için DOAK dışı antikoagülasyon hâlen zorunludur. Bu zorluklar göz önünde bulundurulduğunda, mevcut boşlukları giderecek alternatif ilaçların geliştirilmesine duyulan ihtiyaç net bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, son dönemde faktör XI/XIa inhibitörlerini hedef alan yeni nesil antikoagülanların geliştirilmesine yoğun ilgi gösterilmektedir (23).

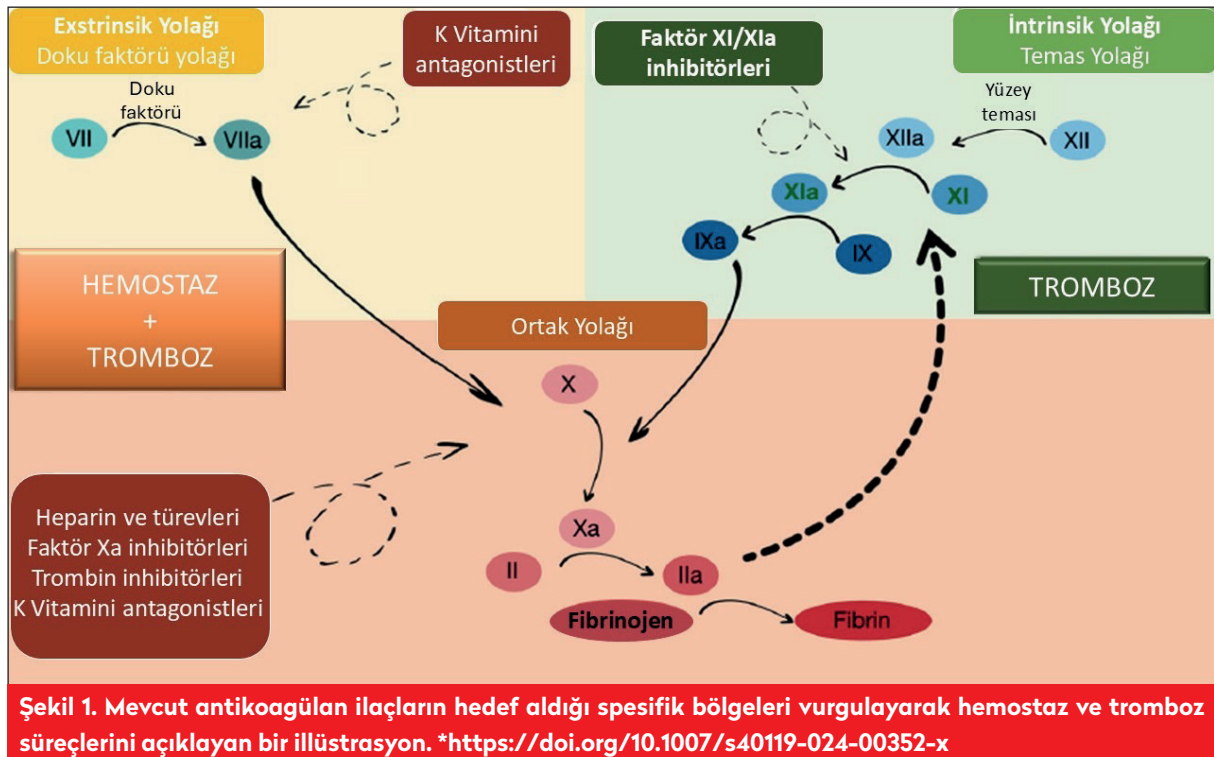
Halihazırda, faktör XI inhibitörlerini araştıran birçok çalışma yürütülmektedir. Faktör XI, koagülasyon yolunun temel proteinlerinden biridir. İlginç bir şekilde, faktör XI eksikliği tromboza karşı koruyucu etki göstermektedir. Konjenital faktör XI eksikliği (sözde “hemofili C”) olan bireyler, faktör XI eksikliği olmayanlara kıyasla derin ven trombozu (DVT) ve iskemik inme açısından daha düşük risk taşımaktadır. Daha da ilginç, bu bireylerde spontan kanama riski artmamaktadır. Buna karşılık, çok yüksek düzeyde faktör XI’e sahip bireylerde, özellikle oral kontraseptif kullanan

kadınlarda, DVT ve iskemik inme riski artmaktadır (24,25).

Geleneksel in vitro koagülasyon modeli, koagülasyon sürecini tarihsel olarak üç yola ayırmaktadır: doku faktörü (TF) ile aktive olan ekstrinsik yol (faktör VII'nin aktivasyonu ile başlar); hasarlı ya da iltihaplı dokuya ya da yabancı yüzeylere temasla başlayan intrinsik yol (faktör XII, XI, IX ve kofaktör VIII içerir); ve her iki yolun birleşmesiyle oluşan ortak yol (faktör X, II, fibrinojen ve kofaktör V'ten oluşur) (Şekil 1) (23).

HEMOSTAZ VE TROMBOZ

Fizyolojik hemostazın altında yatan mekanizmaların, patolojik trombozu yöneten mekanizmalardan farklı olabileceği yönünde bazı spekülasyonlar mevcuttur (20). Fizyolojik hemostaz, kan damarlarının hasar görmesiyle başlayan ve kanamayı durdurmak için başlatılan bir yanıttır;





bu süreç, damar içinde normal kan akışını asgari düzeyde bozarak işlev görür. TF açığa çıkması ve faktör VII'nin aktivasyonu ile tetiklenen bu süreç, etkili bir hemostatik trombus oluşturmak için yeterli miktarda fibrin oluşumuyla sonuçlanır (26). Öte yandan tromboz, damar içindeki kan akışını bozan, daha büyük bir trombus oluşumuyla karakterize patolojik bir süreçtir. Tromboz, hasarlı endotelde açığa çıkan TF, hastalıklı endotel hücrelerinde ya da lökositlerde eksprese edilen TF ya da daha nadiren intrinsik yol üzerinden yabancı materyallerle temas sonucu tetiklenebilir (20,26).

Bu bağlamda, faktör VIIa/TF kompleksinin trombus büyümesini destekleme kapasitesi sınırlıdır. Bunun yerine, koagülasyonun amplifikasyon fazında intrinsik yol ve faktör XI'nin merkezi bir rol oynadığı görülmektedir; bu faz, trombusun ani bir şekilde büyümesi ve genişlemesi için gereklidir. Bu durum, faktör XI'nin hemostazdan ziyade trombozda daha önemli bir rol oynadığını ve bu iki sürecin ayrıştırılması için potansiyel bir hedef oluşturduğunu düşündürmektedir (Şekil 1).

FXI'İN YAPISI VE AKTİVASYONU

FXI, aktif formu olan FXIa'nın öncülüdür ve başlıca karaciğerde sentezlenen bir serin proteazdır; düşük oranlarda pankreas ve renal tübüllerde de üretilmektedir. FXI, trombin ya da aktif faktör XII tarafından FXIa'ya dönüştürülebilir. Aktive olmuş nötrofillerden salınan kromatin (nötrofil ekstrasellüler tuzaklar) veya aktive olmuş trombositlerden salınan inorganik fosfat polimerleri (polifosfatlar) gibi polianyonlar, faktör XII'nin otoaktivasyonunu destekleyerek trombotik mikrosirkülasyon ortamında trombin aracılığıyla FXI aktivasyonunu artırır (20).

HEMOSTAZDA FXI'İN ROLÜ

Hemostazda, TF yolu üzerinden gelişen trombus oluşumu büyük oranda FXI aktivasyonundan bağımsızdır. Bu yol, faktör VII veya aktif formu olan faktör VIIa'nın, hasar bölgesindeki ekstrasvasküler TF'ye bağlanmasıyla başlar. Kan damarlarını

çevreleyen hemostatik zarfta TF'nin bol miktarda bulunması, faktör VIIa-TF kompleksi üzerinden faktör XI'nin faktör XIa'ya dönüşümünü ve bunun sonucunda trombin ve fibrin oluşumunu tetikleyen "patlayıcı" bir trombin üretimini başlatır. Bu nedenle, hemostatik tıkaç oluşumu için trombin aracılığıyla FXI'nin geri bildirim aktivasyonu gereksiz hâle gelir. Ayrıca, faktör VIIa-TF kompleksi faktör IX'u da aktive eder (27). Aktif faktör IX (faktör IXa), kofaktörü olan faktör VIIIa ile birlikte faktör XI'i sürekli aktive ederek saatler hatta günler boyunca trombin üretimini sürdürür.

TROMBOZDA FXI'İN ROLÜ

Arteriyel ve venöz trombozda, FXI aktivasyonu esas olarak, TF yoluyla üretilen trombin tarafından tetiklenir; bu TF, hasar görmüş endotelde açığa çıkar veya çeşitli hücrelerde eksprese edilir. Ancak, damar duvarı hasar bölgesindeki TF kaynağının ötesine geçen trombus büyüdükçe, faktör VIIa-TF kompleksinin intralümenal trombus gelişimini ileri taşımadaki etkinliği azalmaktadır. Bu noktada, FXI trombus büyümesinde başlıca rolü üstlenmektedir.

Özetle, FXI, damar içindeki trombusların hızlı büyümesi ve genişlemesi için gerekli olan amplifikasyon fazını destekleyerek patolojik trombozda merkezi bir rol oynamaktadır (20,26). Bu süreç, FXI'nin çeşitli trombotik durumlarda kritik önem taşıdığını ve venöz ya da arteriyel trombozun önlenmesi ya da tedavisinde hedeflenebilecek potansiyel bir terapötik müdahale noktası olduğunu göstermektedir (28).

FAKTÖR XI İNHİBİTÖRLERİ TURLERİ

Faktör XI veya onun aktif formu olan faktör XIa'yı (ya da her ikisini) inhibe eden çeşitli ilaçlar klinik olarak test edilmektedir. Bunların birçoğu faz 2 çalışmaları tamamlamış olup, bazıları hâlihazırda faz 3 çalışmalarında değerlendirilmektedir. Faktör XI inhibitörleri şu şekilde sınıflandırılabilir: Monoklonal antikorlar (mAb'ler), antisans oligonükleotitler (ASO'lar) ve sentetik küçük moleküller (29).



a. Monoklonal Antikorlar

FXI'yi hedefleyen çeşitli monoklonal antikorlar geliştirilmekte olup, erken evre klinik çalışmalarında test edilmiştir. Bunlar arasında ososimab, abelacimab ve grutisibart yer almaktadır (30-32). Bu ajanlar subkutan ya da parenteral yolla uygulanmaktadır (29). İntravenöz uygulama durumunda hızlı etki başlangıcı sağlarken, uzun yarı ömürleri nedeniyle etkileri kalıcıdır ve az uygulama olanağı sunar.

Abelacimab, diz protezi cerrahisi geçiren hastalarda subkutan enoksaparin ile karşılaştırılmıştır. Abelacimab 30 mg subkutan uygulanması, enoksaparine karşı etkide aşağı kalmazken; 75 mg ve 150 mg dozlarında ise DVT önlenmesinde anlamlı şekilde üstün bulunmuştur (33). Faz II AZALEA-TIMI 71 çalışması, abelacimab'ın (90 mg veya 150 mg, ayda bir kez subkutan) rivaroksaban (günde 20 mg) ile karşılaştırıldığında, majör ve klinik olarak anlamlı majör olmayan kanamaları anlamlı düzeyde azaltması nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Her iki doz abelacimab, 3 ay içinde serbest FXI düzeylerinde %97'den fazla azalma sağlamıştır (31).

FOXTROT çalışması, ameliyat öncesi veya sonrası tek doz intravenöz ososimab'ın, standart antikoagülanlarla (enoksaparin veya apiksaban) karşılaştırıldığı bir faz II çalışmadır. Ameliyat sonrası uygulanan üç yüksek doz ososimab, VTE önlemede enoksaparine karşı aşağı kalmayan etki göstermiştir. Ameliyat öncesi dozlarda ise yalnızca en yüksek doz, enoksaparine üstün bulunmuştur. Hiçbir ososimab rejimi apiksaban karşısında üstünlük göstermemiştir. Kanama olayları (çoğunluğu majör olmayan) ososimab kullanan hastaların yaklaşık %5'inde, enoksaparin kullananların %6'sında ve apiksaban kullananların %2'sinde gözlenmiştir (34).

Önemli bir nokta, monoklonal antikorların çoğunlukla karaciğer ve böbrekler yerine fagositik hücreler ve retikuloendotelial sistem tarafından metabolize edilip atılmasıdır; bu durum, son dö-

nem böbrek yetmezliği olan ya da ilaç etkileşimlerine duyarlılığı yüksek hastalar için umut vericidir (35).

b. Antisens Oligonükleotitler (ASO'lar)

ASO'lar genellikle 12-30 baz uzunluğunda sentetik bileşiklerdir. Bu moleküller, karaciğerdeki spesifik mRNA hedeflerine bağlanarak bu mesajcı RNA'ların yıkımını teşvik eder ve böylece FXI sentezini inhibe ederler (36). Subkutan uygulamadan sonra plazma proteinlerine yüksek afiniteleri vardır ve minimal hepatik metabolizma ya da renal ekskresyona uğrarlar (37). Etkileri, FXI biyosentezi üzerindeki etkilerini yansıtacak şekilde haftalar sonra ortaya çıkar. ASO'lar yaklaşık iki haftalık uzun bir yarı ömre sahiptir; bu da haftalık ya da aylık dozlama aralıklarına olanak tanır. Ayrıca, bu ilaçlar, sitokrom P450 enzimlerinden bağımsız metabolize edildiklerinden ilaç-ilac etkileşimi potansiyelleri düşüktür (38). Bugüne kadar, iki ASO (IONIS-FXI-Rx ve fesomersan) klinik olarak değerlendirilmiştir (35).

ASO'lar arasında en fazla dikkat çeken molekül IONIS-FXI-Rx'tir. FXI-ASO TKA çalışması, 300 hasta ile planlanan bir faz 2 çalışmadır ve IONIS-FXI-Rx'in 200 mg ve 300 mg dozlarının subkutan uygulanması, günde 40 mg enoksaparin ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası DVT insidansı idi. 200 mg IONIS-FXI-Rx uygulaması enoksaparine karşı aşağı kalmazken, 300 mg dozu enoksaparine anlamlı şekilde üstün bulunmuştur ($p < 0.001$) (39).

c. Sentetik Küçük Moleküller

Trombinin (dabigatran gibi) veya faktör Xa'nın (apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban gibi) küçük moleküllu inhibitörlerinde olduğu gibi, FXI'nin aktif bölgesini bloke edecek şekilde tasarlanmış küçük moleküller de geliştirilmiştir. Bu bileşikler iyi bir oral biyoyararlanıma sahiptir; bu da parenteral yerine oral yoldan alınmalarını mümkün kılar. Farmakolojik profilleri trombin ve faktör Xa inhibitörlerine benzer; hızlı etki



başlangıcı ve hızlı etki sonlanması gösterirler. Bu özellik, günde bir ya da iki kez dozlamayı gerektirir ve kanama durumunda ya da cerrahi öncesi hazırlıkta kolaylıkla kesilmelerini sağlar. ASO'lar ve monoklonal antikorlardan farklı olarak, bu küçük moleküller karaciğerde CYP3A4 enzimiyle kısmen metabolize edilir ve böbrekler aracılığıyla atılır; bu nedenle ilaç-ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda doz ayarlamaları gerekebilir. Küçük moleküller, ASO'lara ve monoklonal antikorlara kıyasla üretim açısından daha düşük maliyetlidir (35). FXIa'yı hedefleyen ve insanlar üzerinde test edilen küçük moleküller arasında asundeksiyan ve milveksiyan en kapsamlı şekilde çalışılan ajanlardır (40,41).

Asundeksiyan, aşağıdaki hasta gruplarında test edilmiştir: (a) atriyal fibrilasyon (AF), (b) akut miyokard enfarktüsü (AMI) ve (c) kardiyembolik olmayan iskemik inme. Faz 2 PACIFIC-AF çalışmasında 755 AF hastasına 10 mg, 20 mg veya 50 mg asundeksiyan verilmiştir. Karşılaştırma grubu apiksaban almıştır. Kanama olayları asundeksiyan grubunda daha az sıklıkla gözlenmiştir (ağırlıklı olarak "minör kanamalar") (42). Faz 2 PACIFIC-AMI çalışması, AMI geçirmiş hastalarda asundeksiyan'ın aspirin ve bir P2Y inhibitörü ile kombine kullanımını değerlendirmiştir. Her ne kadar FXI etkili şekilde inaktive edilmiş olsa da, asundeksiyan'ın eklenmesinin klinik bir yarar sağlamadığı görülmüştür (43).

Faz 2 PACIFIC-Stroke çalışmasında, asundeksiyan kardiyembolik olmayan iskemik inme geçiren hastalarda test edilmiştir. Birincil sonlanım noktası, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) üzerinde saptanan klinik ya da yalnızca görüntüleme ile belirlenen ("sessiz inmeler" veya "örtük lezyonlar") iskemik olayların toplamıydı. Ana analizde asundeksiyan'ın bu birincil sonlanım noktasına bir avantaj sağlamadığı görülmüştür. Ancak post-hoc analizde, klinik olarak belirgin inme ve geçici iskemik atak sıklığında asundeksiyan lehine bir azalma eğilimi saptanmıştır (44).

Milveksiyan, diz protezi cerrahisi geçiren hastalarda farklı yedi dozda uygulanarak enoksaparin ile karşılaştırılmıştır (AXIOMATIC-TKR çalışması). Sekiz gruba ayrılan toplam 1242 katılımcıda postoperatif DVT ve kanama olayları değerlendirilmiştir. Milveksiyan alan katılımcılarda DVT insidansı doza bağımlı şekilde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur; özellikle 100 mg/gün dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Kanama komplikasyonları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (45).

SONUÇ

Venöz ve arteriyel tromboembolik olayların önlenmesi için çeşitli oral ve parenteral antikoagülanlar mevcuttur. VKA'ların ortaya çıkışıyla önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve özellikle faktör Xa veya faktör IIa'yı hedef alan DOAK'ların geliştirilmesiyle önemli adımlar atılmıştır. Ancak, kanama komplikasyonları, bu tedavilerin yaygın kullanımını ve hasta uyumunu engelleyen önemli engeller oluşturmakta ve bunun sonucunda ciddi tedavi eksiklikleri yaşanmaktadır. FXI seviyesinde intrinsik yolunun inhibe edilmesi, hemostaz ile tromboz arasındaki farkı ayırmayı amaçlayan yeni bir antikoagülasyon yaklaşımıdır. Eğer FXI inhibitörleri etkili olursa, VTE veya AF gibi hastalığı olan hassas hastalarda antikoagülasyon tedavisini mümkün kılabilir ve inme ve koroner arter hastalığı gibi antiplatelet tedavi gerektiren durumlar için antikoagülasyon kullanımını genişletebilir.

Genel olarak, FXI inhibitörlerinin tamamlanmış faz II çalışmaları, ASO'lar, monoklonal antikorlar ve küçük moleküllerle yapılan FXI konsantrasyonlarındaki ve trombotik komplikasyonlardaki doz bağımlı azalmaların, kanama riskindeki doz bağımlı artışlarla ilişkilendirilmediğini göstermektedir. Gelecekteki büyük ölçekli çalışmalar, FXI inhibitörlerinin klinik pratikteki rolünü nihayetinde netleştirecek ve yüksek tromboz, kanama veya her ikisiyle yüksek risk taşıyan hastalar için en uygun inhibitörü belirleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Nov;34(11):2363-71. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488. PMID: 25304324.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016 Apr 29;118(9):1340-7. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306841. PMID: 27126645.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429.
4. Roy PM, Douillet D, Penaloza A. Contemporary management of acute pulmonary embolism. *Trends Cardiovasc Med.* 2022 Jul;32(5):259-268. doi: 10.1016/j.tcm.2021.06.002. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34214598.
5. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 9;2(2):CD001100. doi: 10.1002/14651858.CD001100.pub4. PMID: 28182249; PMCID: PMC6464611.
6. Panahi L, Udeani G, Horseman M, et al. Review of Medical Therapies for the Management of Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas).* 2021 Jan 26;57(2):110. doi: 10.3390/medicina57020110. PMID: 33530544; PMCID: PMC7912594.
7. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am.* 2019 May;103(3):549-564. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.013. PMID: 30955521.
8. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3360-3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489. PMID: 30482768; PMCID: PMC6258919.
9. Mahan CE, Spyropoulos AC. ASHP therapeutic position statement on the role of pharmacotherapy in preventing venous thromboembolism in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2012 Dec 15;69(24):2174-90. doi: 10.2146/ajhp120236. PMID: 23289165.
10. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother.* 2010 Jun;44(6):994-1002. doi: 10.1345/aph.1M615. Epub 2010 May 4. PMID: 20442353.
11. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ.* 2020 Aug 5;370:m2177. doi: 10.1136/bmj.m2177. PMID: 32759284.
12. Sallah S, Thomas DP, Roberts HR. Warfarin and heparin-induced skin necrosis and the purple toe syndrome: infrequent complications of anticoagulant treatment. *Thromb Haemost.* 1997 Aug;78(2):785-90. PMID: 9268171.
13. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S. doi: 10.1378/chest.1412S3. Erratum in: *Chest.* 2012 Apr;141(4):1129. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest.* 2012 Dec;142(6):1698. Dosage error in article text. PMID: 22315257; PMCID: PMC3278060.
14. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PMID: 29562325.



15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24315724.
16. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830. PMID: 33007077; PMCID: PMC7556153.
17. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Dec;160(6):2247-2259. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.056. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34352279.
18. Pizzi R, Cimini LA, Ageno W, Becattini C. Direct Oral Anticoagulants for Pulmonary Embolism. *Hemos-taseologie*. 2024 Jun;44(3):206-217. doi: 10.1055/a-2105-8736. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38467144.
19. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anti-coagulants: Past, present and future. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 28;117(7):1283-1288. doi: 10.1160/TH16-10-0807. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28594426.
20. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug 10;78(6):625-631. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.010. PMID: 34353538; PMCID: PMC8552338.
21. Ashraf H, Agasthi P, Shanbhag A, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Underdosed Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *Am J Med*. 2021 Jun;134(6):788-796. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.12.022. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33444586.
22. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation*. 2023 Jan 24;147(4):296-309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36335915; PMCID: PMC9875840.
23. Presume J, Ferreira J, Ribeiros R. Factor XI Inhibitors: A New Horizon in Anticoagulation Therapy. *Cardiol Ther*. 2024 Mar;13(1):1-16. doi: 10.1007/s40119-024-00352-x. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38306010; PMCID: PMC10899133.
24. Georgi B, Mielke J, Chaffin M, et al. Leveraging Human Genetics to Estimate Clinical Risk Reductions Achievable by Inhibiting Factor XI. *Stroke*. 2019 Nov;50(11):3004-3012. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026545. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31558144; PMCID: PMC6824502.
25. Fredenburgh JC, Weitz JI. News at XI: moving beyond factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2023 Jul;21(7):1692-1702. doi: 10.1016/j.jth.2023.04.021. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37116752.
26. Greco A, Laudani C, Spagnolo M, et al. Pharmacology and Clinical Development of Factor XI Inhibitors. *Circulation*. 2023 Mar 14;147(11):897-913. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062353. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36913497.
27. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood*. 1995 Sep 1;86(5):1794-801. PMID: 7655009.
28. Angiolillo DJ, Capodanno D. Uncoupling Thrombosis and Hemostasis by Inhibiting Factor XI. *N Engl J Med*. 2025 Jan 23;392(4):400-403. doi: 10.1056/NEJMe2414209. PMID: 39842017.
29. Nolte CH. Factor XI inhibitors - Rising stars in anti-thrombotic therapy? *J Neurol Sci*. 2024 Sep 15;464:123157. doi: 10.1016/j.jns.2024.123157. Epub 2024 Jul 29. PMID: 39094433.
30. Thomas D, Thelen K, Kraff S, et al. BAY 1213790, a fully human IgG1 antibody targeting coagulation factor XIa: First evaluation of safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Feb 14;3(2):242-253. doi: 10.1002/rth.212186. PMID: 31011708; PMCID: PMC6462747.

31. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, et al. Abrelacimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2025 Jan 23;392(4):361-371. doi: 10.1056/NEJMoa2406674. PMID: 39842011.
32. Lorentz CU, Tucker EI, Verbovt NG, et al. The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021 Dec 2;138(22):2173-2184. doi: 10.1182/blood.2021011725. PMID: 34086880; PMCID: PMC8641100.
33. Verhamme P, Yi BA, Segers A, et al. Abrelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):609-617. doi: 10.1056/NEJMoa2105872. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34297496.
34. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jan 14;323(2):130-139. doi: 10.1001/jama.2019.20687. PMID: 31935028; PMCID: PMC6990695.
35. Capodanno D, Alexander JH, Bahit MC, et al. Factor XI inhibitors for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2025 Mar 31. doi: 10.1038/s41569-025-01144-z. Epub ahead of print. PMID: 40164778.
36. Crooke ST, Baker BF, Witztum JL, et al. The Effects of 2'-O-Methoxyethyl Containing Antisense Oligonucleotides on Platelets in Human Clinical Trials. *Nucleic Acid Ther*. 2017 Jun;27(3):121-129. doi: 10.1089/nat.2016.0650. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28145801; PMCID: PMC5467133.
37. Crooke ST, Wang S, Vickers TA, Shen W, Liang XH. Cellular uptake and trafficking of antisense oligonucleotides. *Nat Biotechnol*. 2017 Mar;35(3):230-237. doi: 10.1038/nbt.3779. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28244996.
38. Shemesh CS, Yu RZ, Warren MS, et al. Assessment of the Drug Interaction Potential of Unconjugated and GalNAc3-Conjugated 2'-MOE-ASOs. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017 Dec 15;9:34-47. doi: 10.1016/j.omtn.2017.08.012. Epub 2017 Aug 30. PMID: 29246313; PMCID: PMC5602538.
39. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):232-40. doi: 10.1056/NEJMoa1405760. Epub 2014 Dec 7. PMID: 25482425; PMCID: PMC4367537.
40. Heitmeier S, Visser M, Tersteegen A, et al. Pharmacological profile of asundexian, a novel, orally bioavailable inhibitor of factor XIa. *J Thromb Haemost*. 2022 Jun;20(6):1400-1411. doi: 10.1111/jth.15700. Epub 2022 Mar 25. Erratum in: *J Thromb Haemost*. 2022 Oct;20(10):2448. doi: 10.1111/jth.15845. PMID: 35289054; PMCID: PMC9313898.
41. Perera V, Wang Z, Luetzgen J, et al. First-in-human study of milvexian, an oral, direct, small molecule factor XIa inhibitor. *Clin Transl Sci*. 2022 Feb;15(2):330-342. doi: 10.1111/cts.13148. Epub 2021 Sep 24. Erratum in: *Clin Transl Sci*. 2022 Apr;15(4):1085. doi: 10.1111/cts.13258. PMID: 34558200; PMCID: PMC8841437.
42. Preis M, Hirsch J, Kotler A, et al. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood*. 2017 Mar 2;129(9):1210-1215. doi: 10.1182/blood-2016-09-742262. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28039189.
43. Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, Seligsohn U. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2011 Feb;105(2):269-73. doi: 10.1160/TH10-05-0307. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21057700.
44. Paszek E, Polak M, Undas A. Elevated factor XI is associated with increased risk of recurrent cerebral venous sinus thrombosis: a cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2024 Mar;57(3):402-407. doi: 10.1007/s11239-023-02935-2. Epub 2023 Dec 25. PMID: 38145433; PMCID: PMC10961281.
45. Yau JW, Liao P, Fredenburgh JC, et al. Selective depletion of factor XI or factor XII with antisense oligonucleotides attenuates catheter thrombosis in rabbits. *Blood*. 2014 Mar 27;123(13):2102-7. doi: 10.1182/blood-2013-12-540872. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24501216.



Prof. Dr. Fatma Merve TEPETAM

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



Dr. Nihal YILDIRIM

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

Ağır Astımda Bireyselleştirilmiş Tedavide 3 Biyolojik Ajan

Astım, dünya genelinde yaklaşık 260 milyon kişiyi etkileyen ve her yıl yaklaşık 450.000 ölümlle sonuçlanan önemli bir sağlık sorunudur. Çoğunlukla kronik hava yolu inflamasyonu ve bronş aşırı duyarlılığı ile ilişkili değişken solunumsal semptomlar ve değişken ekspiratuar hava akımı ile karakterize heterojen bir hastalıktır (1). Tedavi için genel yaklaşım sunan hem ulusal hem de uluslararası birçok rehber mevcut olmakla birlikte yaklaşık %5-10 oranında astım hastası uygun tedaviye rağmen kontrol sağlanamayan ve ağır astım olarak ele alınan bir hasta grubu vardır (2).



Global Initiative for Asthma (GINA) kontrolsüz astım, tedavisi zor astım ve ağır astımı ayrı ayrı tanımlamıştır.

Kontrolsüz astım: Aşağıdakilerden birini veya her ikisini içerir.

- Zayıf semptom kontrolü (sık semptomlar veya kurtarıcı kullanımı, astım nedeniyle aktivite kısıtlanması, astım nedeniyle gece uyanma)
- OKS gerektiren sık alevlenmeler (≥ 2 /yıl) veya hastane yatışı gerektiren ağır alevlenmeler (≥ 1 /yıl).

Tedavisi zor astım: İkinci bir kontrol edici; genellikle bir uzun etkili β_2 -agonist (LABA) veya idame OKS ile birlikte orta veya yüksek doz İKS reçete edilmesine rağmen kontrolsüz olan veya iyi semptom kontrolünü sürdürmek ve alevlenme riskini azaltmak için yüksek doz tedavi gerektiren astımdır (3).

Ağır astım: Tedavisi zor astımın bir alt kümesidir. Maksimum optimize edilmiş yüksek doz İKS-LABA tedavisine ve katkı eden faktörlerin optimize edilmesine rağmen kontrol edilemeyen veya yüksek doz tedavi azaltıldığında kötüleşen astım anlamına gelir (3). Astım tanısı doğrulanıp, inhaler teknik ve tedavi uyumu gözden geçirilmeli, tetikleyicilerden uzaklaşılması tavsiye edilmeli (sigara, alerjen, mesleki maruziyetler, beta bloker, nonsteroid antienflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı vb.), komorbiditeler tedavi edilerek olabilecek en iyi hale getirilmeli, farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarından; egzersiz, kilo verme tavsiyesi yapılmalı, influenza ve diğer aşı önerilerinde bulunulmalı ve biyolojik olmayan ilaçlardan lökotrien reseptör antagonisti (LTRA), uzun etkili muskarinik antagonist (LAMA) eklenmesine ve üç-altı ay süreyle yüksek doz İKS-LABA tedavisine rağmen kontrolsüzse ya da basamak düştüğünde kontrolden çıkıyorsa bu hasta grubu ağır astım olarak adlandırılır.

Ağır astım, astım hastalarının %10'undan daha azını etkilemesine rağmen, morbidite ve sağ-

lık hizmeti maliyetlerinin çoğundan sorumludur (3-5), geleneksel tedaviye nispeten dirençlidir ve daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (3,6,7).

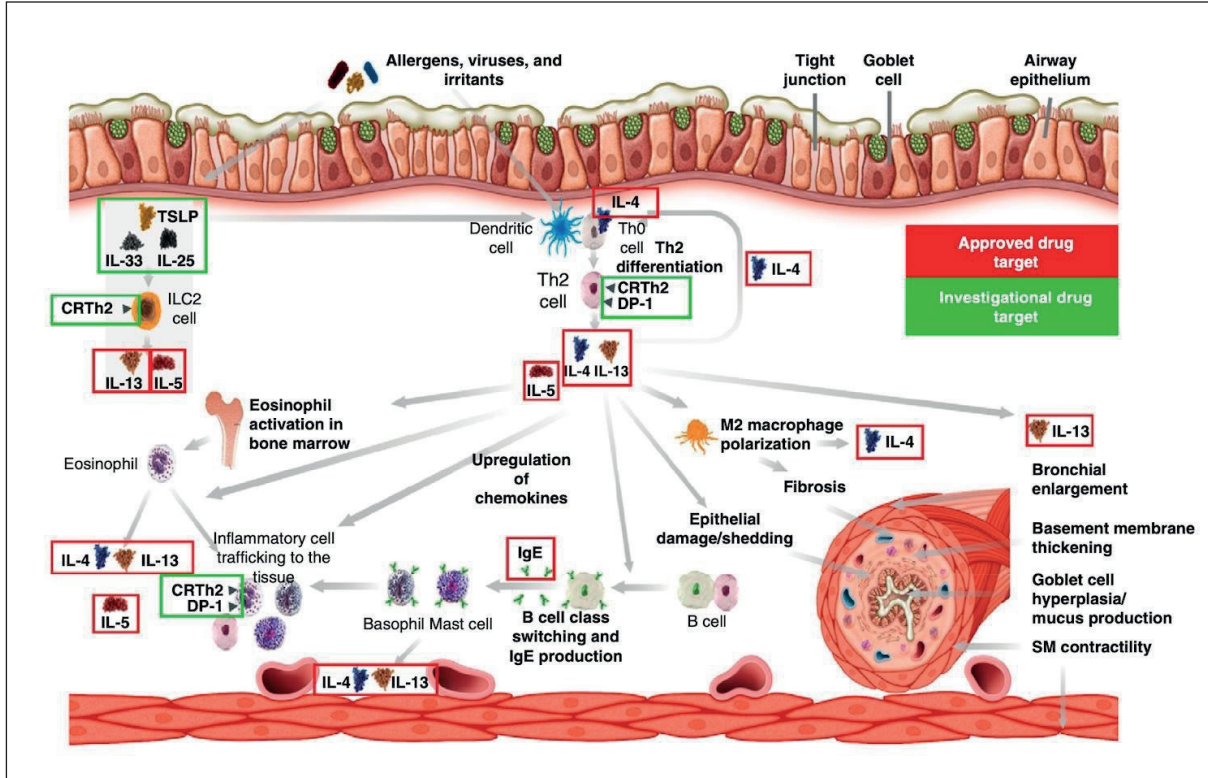
Ağır astım hastalarında tedavi altta yatan mekanizmaları deşifre etmek için hastaları klinik olarak fenotiplendirmeyi (hasta özelliklerine ve eşlik eden hastalıklara bakarak) ve objektif olarak endotiplendirmeyi (tip 2 inflamatuvar biyobelirteçleri ölçerek), astım atakları ve akciğer fonksiyonlarında azalma riskini tahmin etmeyi ve en önemlisi, doğru hasta için doğru tedaviyi seçerek hassas bir yaklaşım sunmayı içermektedir (8). Yapılan çalışmalarda astımda kullanılan biyolojik tedavilerin T2 astım fenotipinde etkili oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle ağır astımın yönetimine yaklaşımda alerjik, eozinofilik ve non-tip 2 fenotiplerin tanımlanmasına sebep olmuştur (Sadece 2021 yılının sonunda onaylanan tezepelumabın T2 astımda daha etkili olmakla birlikte astım fenotipinden bağımsız olarak da onayı bulunmaktadır). Biyolojik tedavi planlanırken başlıca T2 yüksek ve T2 düşük olmak üzere iki spesifik endotipe dikkat edilmelidir. Bu endotipler hücre tarafından salgılanan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin ekspresyon seviyelerine göre tanımlanır. Biyolojik ajanlar özellikle T2 yüksek olarak tanımlanan grupta yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (9).

TİP 2 YÜKSEK VE DÜŞÜK HAVA YOLU ENFLAMASYONU

Astım tedavisinde hastalık şiddetinden ziyade altta yatan endotipi hedefleyen kişiselleştirilmiş tedavi stratejisi giderek öne çıkmaktadır (Şekil 1).

TİP 2 YÜKSEK ASTIM

Tip 2 inflamasyon; astımlı hastaların yaklaşık yarısında görülmekle birlikte ağır astımla daha çok ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). T2 yüksek astımda, inhale edilen alerjenler, enfeksiyöz ajanlar ve hava kirliliğine sebep olan kirleticiler hava yolu epiteli ile etkileşime girer. Bu etkileşim sonucu alarminler dediğimiz timik stromal len-



Şekil 1. Onaylanmış veya araştırma aşamasındaki monoklonal antikörlerle işaretlenmiş tedavi hedef bölgeleri ile astımın immünopatolojisi : Astımda genetik yatkınlığın yanı sıra alerjenler, virüsler, hava kirliliği gibi çevresel maruziyetlerin etkileşimi sonucunda hava yolu enflamasyonu gelişir. T2 astımda, çevresel maruziyetlerin hava yolu epiteli ile etkileşimi sonucu IL-33, IL-25 ve TSLP salınımına yol açar. Ayrıca, alerjenler dendritik hücre tarafından naif T hücrelerine (Th0) ve T hücreleri Th2 hücrelerine farklılaşır. Th2 hücreleri IL 4, 5, 13 salınımı ve bu sitokinlerin etkileşimi sonrası B hücrelerinden IgE salgılanması, mast hücrelerinin, eozinofillerin ve bazofillerin aktivasyonu meydana gelir. FDA tarafından onaylanmış olan hedef blokörler kırmızı ile işaretlenmiş iken henüz çalışma aşamasında olanlar yeşil ile işaretlenmiştir.

CRTh2= Kemoatraktan reseptörü-T2, SM: Düz kas, M2 makrofaj= Alternatif olarak etkinleştirilmiş makrofaj, ILC2 = İnate lenfoid hücre tip 2, DP-1= Prostaglandin D2 reseptörü tip 1 (9).

fopoiyetin (TSLP), IL-25 ve IL-33 gibi sitokinlerin aktivasyonu ile sonuçlanır. Takip eden süreçte IL-4, IL-5 ve IL-13'ün aktive olması ile bazofiller, eozinofiller ve mast hücreleri uyarılır ve B hücreleri tarafından IgE salgılanır. Bunun kliniğe yansması ise hava yolu aşırı duyarlılığı, mukus sekresyonunda artış ve hava yolu yeniden şekillenmesi şeklinde olur (Şekil 1). Kan eozinofil düzeyinin ≥ 150 hücre/ μ L olması, balgam eozinofil

düzeyinin $> \%2$ olması, fraksiyone ekshalat edilen nitrik oksit (FeNO) düzeyinin ≥ 20 ppb olması ve alerjenlerin astmatik semptomlara neden olması T2 yüksek astım başlığı altında ele alınır (1). Her ne kadar alerjene özgü IgE'ye bağımlı bir süreç alerjik astımda önemli rol oynasa da Th2 sitokinler alerjik olmayan eozinofilik astımın inflamasyonunda da baskın rol oynar. Balgam ve kan eozinofil düzeyi, serum IgE, FeNO ve serum



periostin düzeyi biyolojik ajanlara yanıtı değerlendirmek için yardımcı olabilecek önemli biyobelirteçlerdir.

TİP 2 DÜŞÜK ASTIM

Nötrofilik, mikst veya pausigranülositik astımı içeren T2 düşük astım, nispeten patofizyolojisi daha az netlik kazanmış astım tipidir. Hem T1 hem de T17 hücrelerinin aktivasyonu IL-17 seviyesi daha hakim olan gruptur. Daha ileri yaşlarda tanı alan bu hastalar genellikle kortikosteroid tedavisine daha az yanıt verir ve daha az alerjik semptomlara sahiptirler. Bu grup T2 düşük astım hastalarında henüz onaylanmış herhangi bir biyolojik tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu nedenle bu gruptaki tedavi, kontrol edici ilaçlarla standart tedaviye ve olası bronşiyal termoplastiye dayanır (11).

BİYOLOJİK AJANLAR

T2 yüksek ağır astımlı hastalarda güncel literatürlerin önerisi doğrultusunda ABD FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından kullanım onayı alan biyolojik tedavilerden omalizumab; IgE'yi, mepolizumab ve reslizumab; IL-5'i, benralizumab; IL-5 reseptörünü (IL-5R α), dupilumab; anti-IL-4R α 'yı ve tezepelumab TSLP'yi hedeflemektedir. Mevcut biyolojik ajanlardan sadece omalizumab, mepolizumab ve benralizumab ülkemizde ruhsatlı olup Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından geri ödemesi yapılmaktadır (Tablo 1). Bu hastalarda biyolojik ajan belirlenirken biyolojiklerin ulaşılabilirliği, hastanın bulunduğu bölgedeki geri ödeme koşullarına uygunluğu, nazal polip ve atopik dermatit gibi T2 komorbiditelerin varlığı, biyolojiklere iyi yanıtın göstergeleri, maliyet, uygulama yolu, doz aralığı, hastanın tercihi gibi kriterler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Omalizumab

IGG1 yapısında hümanize bir anti-IgE monoklonal antikoru (mAb) olan omalizumab, perennial

aeroalerjenlere duyarlılık gösteren altı yaşından büyük hastalarda alerjik (atopik) ağır astım fenotipinin tedavisi için Amerika ve Avrupa'da onaylanan ilk biyolojik ajandır. Omalizumab IgE'nin mast hücreleri ve bazofillerde bulunan yüksek afiniteli reseptörüne (Fc ϵ RI) bağlanmasını önleyerek proenflamatuvar mediatörlerin salınmasını engellemiş olur (12). Omalizumab ayrıca mast hücreleri üzerindeki IgE reseptörünün ekspresyonunu down regüle ederek inflamasyonu da baskılar (13). 2003 yılından beri dünya genelinde ağır atopik astım tanılı hastalarda kullanılmaktadır. Ülkemizde 2006 yılında ruhsatını almış ve 2008 yılında geri ödeme kapsamına alınmıştır. Omalizumab, 15 yıldan uzun bir süredir alerjik astım tedavisinde kullanılması nedeniyle yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) oldukça etkin olduğunu gösteren sonuçlara sahiptir. Cochrane çalışmasında orta ila şiddetli astım hastalarında plaseboya kıyasla omalizumabın atakları %25 oranında azalttığı yine hastane başvurusu ve İKS dozunun azaltılmasını sağladığı gösterilmiştir (14).

Yine gerçek yaşam verilerinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (15,16). PROSPERO çalışmasında T2 yüksek ve düşük astımlı hastalarda (kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L ve < 300 hücre/ μ L olan hastalar ile FeNO ≥ 25 ppb veya < 25 ppb olanlar) atak açısından benzer etki düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada total IgE seviyesi 30 ile 700 IU/ml aralığının daha yüksek ve daha düşük olan hasta grubunda da benzer etkinlik bulunmuştur (16). INNOVATE çalışmasının post hoc analizinde ise eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L ve < 300 hücre/ μ L olanlarda ataklarda azalma yüzdesi sırasıyla %39 ve %15 iken; Total IgE > 75 IU/mL olan hastalar, aynı şekilde yüksek eozinofili ve düşük eozinofili olmak üzere alt kümelere analiz edildiklerinde atakları azaltma oranı her iki subgrubta da daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %54 ve %44) (15). Hanania ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek eozinofili düzeyine (≥ 260 hücre/uL) sahip grupta; 48. haftada, omalizumab



Tablo 1. Ağır astım tedavisinde kullanılan FDA ve EMA tarafından onaylanmış olup, Türkiye’de ruhsatlandırılmış olan biyolojik ajanlar.

Monoklonal antikor ve preparat adı	Üretici firma	FDA onay tarihi/ Ülkemizde ruhsatlanma tarihi	Hedef Bölgesi	Doz/Uygulama Yolu	Endikasyon
Omalizumab (Xolair)	Genentech / Novartis	Astım 2003/2008 KSÜ 2014/2014 NP* 2020/2023	IgE	SC, 2-4 hafta Kilo ve IgE düzeyine göre hesaplanır	Gebelik kategorisi: B ≥ 6 yaş, ağır alerjik astım (ülkemizde ≥ 12 yaş) NP: ≥ 18 yaş KSÜ: ≥ 12 yaş
Mepolizumab (Nucala)	Glaxo Smith Kline	Astım 2015/2019 EGPA* 2017/2023 HES* 2017/2023 NP* 2021/2023	IL-5	SC 100 mg/4 hafta (≥ 12 yaş) 40 mg/4 hafta (6-11 yaş)	Gebelik kategorisi: C Ağır eozinofilik astım ≥ 6 yaş EGPA, HES, NP ≥ 18 yaş
Benralizumab (Fasenra)	Astra Zeneca	Astım 2017/2023	IL-5Rα	SC İlk 3 doz 30 mg/4 hafta Devamı: 30 mg/8 hafta	Gebelik kategorisi: B Ağır eozinofilik astım ≥ 18 yaş

R: Reseptör, NP: Nazal polip, KSÜ: Kronik spontan ürtiker, EGPA: Polianjitis ile birlikte olan eozinofilik granülomatozis, HES: Hipereozinofilik sendrom, hf: hafta *Endikasyon dışı, katılım paylı.

ile ilk astım atağına kadar geçen sürenin plaseboya göre anlamlı olarak daha uzun olduğu, yüksek FeNO (≥ 19,5 ppb) grubunda; atak oranlarında anlamlı düşme, ilk atağa kadar geçen sürenin daha uzun olduğu ve Astım Yaşam Kalitesi Anket (AQLQ) skorlarında anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (18). Busse ve ark. tarafından yapılan bir başka RKÇ’de, eozinofil düzeylerine göre subgrup analizi yapıldığında, eozinofil düzeyinin yüksek olduğu grupta 24. haftada atak oranlarında belirgin düzelme olduğu raporlanmıştır (19). Yukarıdaki çalışmalar ve GINA raporu dikkate alındığında aşağıdaki kriterlere sahip olan ağır alerjik astımlı hastaların anti-IgE tedavisinden daha fazla fayda görebileceği beklenebilir.

- Kan eozinofil düzeyinin > 260 hücre/uL
- Çocukluk çağı başlangıçlı astım
- FENO > 20 ppb olması ve/veya,
- Alerjen ile güçlü maruziyet-semptom ilişkisi olması

Ülkemizde SGK Sağlık Uygulama Tebliğine göre “alerjik (atopik) ağır astım” tanılı hastalarda tedavide omalizumab ruhsatlandırılması;

- ≥ 12 yaş, (EMA, FDA ≥ 6 yaş),
- Vücut ağırlığı 20-150 kg arasında olan,



- Yüksek doz İKS-LABA ve/veya LTRA tedavisine rağmen semptomları kontrolde olmayan ve birden fazla astım atak öyküsü olan,
- Ev tozu akarı, kedi/köpek tüyü, hamamböceği ve mold sporları gibi en az bir perennial alerjenlere duyarlı olduğu gösterilmiş (deri prik testi veya spesifik IgE pozitifliği ile saptanan),
- Akciğer fonksiyonları kısıtlı ($FEV_1 < \%80$),
- Serum total IgE düzeyi 30-1500 IU/mL arasında olan hastalar olarak belirlenmiştir (17).

Hastanın kilosu ve total IgE düzeyine göre doz belirleme şemasına uygun bir şekilde doz miktarı ve sıklık süresi belirlenerek iki veya dört haftada bir subkutan (sc) olarak uygulanır. GINA raporunda, basamak 5 non-biyolojik tedavilere rağmen astımı kontrol altında olmayan ağır alerjik astımı olan hastalarda omalizumabın kullanması önerilmektedir.

Tedavi sırasında total IgE düzeyinin takibi önerilmez. Omalizumab, genellikle iyi bir güvenlik profiline sahip biyolojik ajan olmakla birlikte %0,1 ila %0,2 oranında anaflaksi riski belirtilmiştir (20).

Omalizumab gebelikte uzun bir güvenlik geçmişine sahip olup, EXPECT çalışmasında majör doğum kusurlarının prevalansında bir fark bulunmamıştır (21).

Mepolizumab

Mepolizumab ilk anti IL-5 antikoru olup "IgG1 kappa" sınıfındandır. 2015 yılında FDA onayı aldıktan sonra kontrolsüz ağır eozinofilik astım (AEA) olan hastalarda ekleme tedavide kullanılmaya başlanmıştır. IL-5, eozinofillerin aktivasyonu ve hayatta kalmasında rol oynayan en etkili sitokindir. Dolayısıyla anti-IL-5 biyolojikler bu yolu inhibe ederek eozinofilik hava yolu enflamasyonunu baskılar. Mepolizumab IL-5'i bağlayarak inhibe eden ve bu sayede eozinofillerin üretimi, kemik iliğinden sistemik dolaşıma translokasyonu, sağkalımı, maturasyon, migras-

yon, proliferasyon ve aktivasyonu sağlayan IL 5'in blokajı ile eozinofilik enflamasyonu baskılayan hümanize mAb'dir.

Mepolizumabın astım alevlenmelerini azalttığı, astım kontrolünü ve AC fonksiyonlarını iyileştirdiği ve OKS kullanma ihtiyacını azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (22-24).

GINA raporunda, AEA olup basamak 5 biyolojik dışı tedavilere rağmen hastalık kontrolü sağlanamayanlarda mepolizumab kullanımını önerilmektedir. Mepolizumab başlanan hastalardan farklı eozinofil düzeyine sahip olanların tedavi yanıtının karşılaştırıldığı pek çok çalışma vardır. DREAM çalışmasının post-hoc analizinde plaseboyla karşılaştırıldığında ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirirken, eozinofil sayısı en az 150 hücre/ μ L olan grupta astım atak sıklığını %52 azalttığı, 500 hücre/ μ L'den daha yüksek olan grupta ise astım atak sıklığını %70 azalttığı bildirilmiştir. FEV_1 düzeylerindeki artış ise eozinofil ≥ 150 hücre/ μ L ve ≥ 300 hücre/ μ L olan gruplarda benzer (64 mL ile 68 mL) saptanırken, eozinofil sayısı 500 hücre/ μ L'den yüksek olanlarda daha yüksek olduğu (106 mL), yani eozinofil düzeyi yükseldikçe tedavi başarısının arttığı gösterilmiştir (25). MENSA çalışmasında alevlenme azalması için benzer bir etki büyüklüğü gözlenmiştir (%47-53). Ayrıca, mepolizumab tedavisi FEV_1 ve tepe ekspiratuar akış hızında (PEF) (25,26) ve Saint George Solunum Anketi (SGRQ) ile ölçülen astımla ilgili yaşam kalitesinde iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir (25-27). Farklı kilo ve beden kitle endeksine (BMI) sahip hastaların karşılaştırıldığı bir post-hoc analiz çalışmasında ise kilo ve BMI'den bağımsız olarak tüm gruplarda mepolizumabın astım atak sayısında azalma ve astım kontrol ölçeği (ACQ) ve SGRQ'de anlamlı düzelmeye neden olduğu raporlanmıştır (28).

Mepolizumabın klinik faydaları çeşitli gerçek dünya çalışmalarında ve sistematik analizlerde doğrulanmıştır. Prospektif bir gözlemsel kohort



çalışması olan REALITI-A, klinik olarak anlamlı astım ataklarında %70 azalma, acil başvuru veya hastane yatışı gerektiren alevlenme oranında %77 azalma ve mOCS dozunda %75 azalma ile mepolizumabın gerçek dünyadaki etkinliğini göstermiştir (29,30). Uzun süreli kullanımdan sonra mepolizumabın kesilmesinin klinik etkisi COMET çalışmasında değerlendirilmiştir (31). Mepolizumabı kesen hastalar, biyolojik ilaca devam edenlere kıyasla astım kontrolünde kötüleşme ve klinik olarak anlamlı alevlenmelerde artış yaşamıştır (32). İki grup arasındaki etkinlik sonuçlarındaki fark, mepolizumabın kesilmesinin 12. haftasından itibaren gözlenmiştir (31).

Sık OKS ihtiyacı olması ve OKS bağımlı astımlı hastalarda OKS'nin uzun süre kullanımına bağlı yan etkilerin gelişebilmesi ağır astımda önemli sorunlardandır. SIRIUS çalışmasında en az 6 ay OKS kullanan AEA olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, günlük OKS dozunda ve astım atak sıklığında azalma, ACQ ve SGRQ'de anlamlı iyileşme izlenmiştir (33). Bu çalışma ile OKS bağımlı hastalarda mepolizumabın, OKS dozunun azaltılabilmesini hatta kesilebilmesini sağlayabildiği gösterilmiştir. Gerçek dünya çalışmaları, REALITI-A çalışmasındaki hastaların %34'ünde tamamen kesilmesi de dahil olmak üzere mOCS dozunda > %50 azalma göstererek bu bulguları tekrarlamıştır (29,30,34-36).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada hem atopik hem eozinofilik "overlap" ağır astım hastalarında omalizumab ve mepolizumabın astım kontrolünü iyileştirme ve alevlenmeleri azaltmadaki başarısı benzer bulunmuştur (37).

Yine ülkemizden yapılan başka bir çalışmada obez ve non-obez ağır astım hastaları omalizumab ve mepolizumabın tedavi etkileri yönünden incelenmiş, Omalizumab ve mepolizumab, hem obez hem de obez olmayan gruplarda astım kontrol testi skorunda ve astım ataklarının sayısının azaltılmasında benzer iyileşme sağlamıştır.

Omalizumabla karşılaştırıldığında, mepolizumab sadece obez olmayan grupta FEV₁'de daha büyük bir artışa neden olmuştur (38).

Mepolizumaba daha fazla yanıtla ilişkili klinik özellikler arasında yüksek balgam eozinofilleri, komorbid nazal polibin eşlik ettiği kronik rinosinüzit, daha yüksek bazal alevlenme sıklığı, daha geç başlangıç yaşı, daha düşük vücut kitle indeksi ve daha düşük mOCS dozu bulunmaktadır (35,39-42).

ABD FDA ve EMA 2015 yılında AEA tedavisi için her dört haftada bir 100 mg dozunda sc mepolizumabı onaylamıştır (43). Klinik yanıt genellikle ilk dört ay içerisinde görülür ve klinik yanıt alındığı takdirde mepolizumab tedavisine devam etmek gerekir.

RKÇ'lerde mepolizumabla herpes zoster enfeksiyonu insidansında artış gözlenmiştir. Takip süresini 4,5 yıla kadar uzatan COLUMBA çalışmasında hastaların %2'sinde herpes zoster enfeksiyonu meydana gelmiştir (44). ABD FDA, tıbbi olarak uygun olduğunda herpes zoster için aşılanmanın düşünülmesini önermektedir (45).

Gebelik sırasında mepolizumabın güvenliği bilinmemektedir.

Ülkemizde SGK SUT'a göre "eozinofilik ağır persistan astım" tanılı erişkin hastalarda mepolizumab uygunluk kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

- ≥ 6 yaş
- Kan eozinofil sayısının ≥ 300 hücre/μL olması (uzun süredir düzenli sistemik steroid kullanan hastalarda ise tedavi altında ≥ 150 hücre/μL olması)
- En az altı aydır düzenli sistemik steroid altında kontrollü veya kontrolsüz astımı olması ve/veya yüksek doz inhaler kortikosteroid (> 800 mcg/gün budesonid veya eşdeğeri, 6-11 yaş için > 400 μg/gün budesonid veya eşdeğeri) ve inhaler LABA kombinasyonunu en az bir yıldır kullanmakta olmasına rağmen kontrolsüz astımı olması (en



az üç gün sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren yılda en az 2 atağı olması) durumunda mepolizumab uygulanabilmektedir.

Benralizumab

Benralizumab, eozinofiller ve bazofiller üzerinde eksprese edilen IL-5 reseptörünün α alt birimine bağlanarak eozinofillerin aktive olmasını önleyen IGG1 yapısında olan hümanize bir mAb'dir. Fc alanında fukoz bulunmaması, immün efektör hücreler üzerindeki Fc γ RIII reseptörlerine bağlanmayı kolaylaştırarak antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiste yoluyla eozinofillerin apoptozuna yol açar (46). Diğer anti-IL-5 biyolojik ajanlar gibi kontrolsüz AEA olan hastalarda astım alevlenmelerini azaltır ve AC fonksiyonlarında iyileşme sağlar. 2017 Cochrane derlemesinde; astım alevlenmelerini kan eozinofil düzeyinden bağımsız olarak azalttığı gösterilmiştir. Ancak yaşam kalitesindeki iyileşme ve AC fonksiyonlarındaki iyileşme yüksek eozinofil gurubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Eozinofil ≥ 150 hücre/ μ l olan ve uzun süredir OKS kullananların %75'inde OKS kullanımını önemli ölçüde azalttığı ve aynı zamanda astım alevleme sayısını %70 oranında azalttığı ZONDA çalışmasında gösterilmiştir (47). Benralizumab ile tedavi edilen hastalar, plasebo ile %25'e kıyasla %75'lik bir mOCS doz azalması elde ederken, aynı zamanda daha düşük bir AER elde etmişlerdir (48). Ayrıca, benralizumabın etkinliğinin atopi varlığından bağımsız olduğu görülmüştür (48). Balgamda, periferik kanda ve hava yollarında eozinofil düzeyini azalttığı tespit edilmiştir. İlk 3 doz dört hafta ara ile 30 mg sc olarak uygulanırken daha sonraki uygulamalar sekiz hafta ara ile 30 mg sc olarak yapılır. Tedavi yanıtı gözlemllemek için dört aylık bir süreç gereklidir. SIROCCO ve CALIMA çalışmalarının birleştirilmiş post hoc analizi, daha yüksek bazal kan eozinofil sayısı, sık alevlenmeler, mOCS kullanımı, zayıf AC fonksiyonu (FEV₁ < %65) ve birlikte nazal polipleri olan AEA hastalarında benralizumabın daha yüksek etkinliğini göstermiştir (49,50). Benralizumab genellikle iyi tolere edilebilen bir ajan

olsa da anafilaksi, anjioödem ve ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (48). Klinik çalışmalardan elde edilen gebelik maruziyetine ilişkin veriler risk hakkında bilgi vermek için yetersizdir. ABD FDA ve EMA tarafından sırasıyla 2017 ve 2018 yıllarında onaylanmış olup ülkemizde 2023 yılında SGK geri ödeme kapsamına alınmıştır; SUT'a göre "eozinofilik ağır persistan astım" tanılı erişkin hastalarda benralizumab uygunluk kriterleri sadece yetişkinlerde kullanılması ve kan eozinofil sayısının ≥ 300 hücre/ μ l olması dışında mepolizumabla aynıdır.

Sonuç olarak; T2 yüksek ağır astım hastalarında hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunan biyolojik ajanlar kullanılmaktadır ve ülkemizde bu ajanlardan omalizumab, mepolizumab ve benralizumabın SGK tarafından geri ödemesi mevcuttur. Bu biyolojiklerin etki mekanizmalarının anlaşılması ve hastanın fenotipinin ve ilişkili komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesi, optimal hastalık kontrolünün sağlanması ve daha iyi bir genel uzun vadeli prognoz sağlanması için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2025 (Available from: www.ginasthma.org)
2. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross sectional world health survey. *BMCPublicHealth* 2012;12:204.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
4. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, et al. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123: 564-572.



5. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896–902.
6. Burnette A, Wang Y, Rane PB, et al. Incremental cost burden among patients with severe uncontrolled asthma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2023; 29: 825–834.
7. Engelkes M, de Ridder MA, Svensson E, et al. Multinational cohort study of mortality in patients with asthma and severe asthma. *Respir Med* 2020; 165: 105919.
8. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *Lancet*. 2023;401(10379):858–873.
9. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Feb 15;199(4):433–445. doi: 10.1164/rccm.201810-1944CI. PMID: 30525902; PMCID: PMC6835092.
10. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388–395.
11. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MAbs* 2018;10:34–45.
12. Manka LA, Wechsler ME. Selecting the right biologic for your patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:406–413.
13. McCracken JL, Tripple JW, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16: 375–382.
14. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1): CD003559.
15. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, Masoli M, Clifton I, Mansur AH, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open* 2016;6:e011857.
16. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract* [online ahead of print] 22 May 2018; DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.043.
17. Manga, V., Humbert, M., Djukanovic, R., et al. Blood eosinophils and serum IgE predict response to omalizumab in patients with severe allergic asthma: INNOVATE trial post-hoc analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016, 137(2), AB16.
18. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;15;187(8):804–11.
19. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(2):485–6.e11.
20. Yılmaz İ.(2021) Ağır Astım ve Biyolojik Tedaviler. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi
21. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407–412.
22. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39: 788–79
23. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973–984.
24. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985–993.
25. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9842):651–9.
26. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198–1207.

27. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 390–400.
28. Albers FC, Papi A, Taillé C, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res* 2019;20(1):1-10.
29. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000151.
30. Pilette C, Canonica GW, Chaudhuri R, et al. REALITI-a study: real-world oral corticosteroid-sparing effect of mepolizumab in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 2646–2656.
31. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J* 2022; 59: 2100396.
32. Lugogo NL, Bogart M, Corbridge T, et al. Impact of mepolizumab in patients with high-burden severe asthma within a managed care population. *J Asthma* 2023; 60: 811–823.
33. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Eng J Med* 2014;371(13):1189–97.
34. Kroes JA, Alfonso-Cristancho R, Bansal AT, et al. Evaluation of real-world mepolizumab use in severe asthma across Europe: the SHARP experience with privacy-preserving federated analysis. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00745–2022.
35. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902420.
36. Casale T, Molfino NA, Silver J, et al. Real-world effectiveness of mepolizumab in patients with severe asthma and associated comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 127: 354–362.
37. Tepetam FM, Akyildiz AB, Özden Ş, Örcen C, Yakut T, Atik Ö. Comparison of omalizumab and mepolizumab treatment efficacy in patients with atopic and eosinophilic “Overlap” severe asthma: Biological agent preference in atopic-eosinophilic severe asthma. *Medicine (Baltimore)*. 2023 May 5;102(18): e33660. doi: 10.1097/MD.00000000000033660. PMID: 37144999; PMCID: PMC10158900.
38. Özden Ş, Tepetam FM, Örcen C, Yakut T. The phenotypic heterogeneity of obese and non-obese patients with severe asthma and comparison of omalizumab-mepolizumab treatment efficiency in these patients. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Oct 27;102(43): e35247. doi: 10.1097/MD.00000000000035247. PMID: 37904405; PMCID: PMC10615449.
39. Kavanagh JE, d’Ancona G, Elstad M, et al. Real-world effectiveness and the characteristics of a “super-responder” to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest* 2020; 158: 491–500.
40. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549–556.
41. Liu MC, Bagnasco D, Matucci A, et al. Mepolizumab in patients with severe asthma and comorbidities: 1-year REALITI-A analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 3650–3661.
42. Gerday S, Graff S, Moermans C, et al. Super-responders to anti-IL-5/anti-IL-5R are characterised by high sputum eosinophil counts at baseline. *Thorax* 2023; 78: 1138–1141.
43. Mepolizumab (NUCALA) US prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/la_bel/2015/125526Orig1s000Lbl.pdf
44. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1742–1751.



45. GlaxoSmithKline. Highlights of prescribing information. Date last accessed: April 2024. Date last updated: March 2023. www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL-IFU-COMBINED.PDF
46. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med* 2022; 386: 157–171.
47. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016;150:789–798.
48. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugo go NL, Kuna P, et al.; ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448–2458.
49. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 51–64.
50. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800936.



Uzm. Dr. Murat KIYIK

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

Akciğer Kanseri Taraması: Yeni Çalışmalar ve Yeni Öneriler

Etyolojide %90 kadar sigara ve tütün ürünlerinin sorumlu tutulduğu akciğer kanseri (AK), 2022 yılı verilerine göre tüm dünyada tahmini 1,8 milyon (%18,7) olan kanser sebepli ölümlerin ilk sırasında yer almaktadır. Bunu kolorektal kanserler (%9,3), karaciğer kanseri (%7,8), kadınlarda meme kanseri (%6,9) ve mide (%6,8) kanserleri takip etmektedir. Tüm dünyada AK insidensi 2022 yılında her iki cinsiyet için tüm kanserler arasında birinci sırada %12.4 (insidens erkeklerde %15.2 kadınlarda %9.4) bildirilmektedir. Türkiye'de de her iki cinsiyette 2022 yılında 41032 (%17.1) yeni vaka ile kanser insidensinde AK'nin birinci sırada olduğu görülmektedir (1,2). Ayrıca, ülkemiz maalesef dünyada AK insidansında da 65/100.000 (yaşa standardize oran) ile birinci sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri taramasının birincil amacı hastalığı erken evrede ve henüz semptomatik olmayan preklinik dönemde yakalamak ve mortaliteyi düşürmektir (Şekil 1). AK'de erken tanı ile mortalitenin azalması ilişkisi gösterilmiştir (3). Taramanın ikincil amacı da taramaya katılan aktif sigara içicileri sigara bırakma programlarına dahil etmektir (9,12,14,15).



Şekil 1. Akciğer kanseri taramasında hastalık zaman çizelgesi.

AKCİĞER KANSERİ TARAMA ÇALIŞMALARI

AK taramasına yönelik ilk çalışmalar balgam sitolojisi ve/veya akciğer filmi (AF) çekilmesi ile mortaliteyi düşürme amaçlanarak yapıldı. Kontrol gruplu randomize Mayo Klinik (4,5), Johns Hopkins ve Çekoslovakya çalışmalarında (6,7) kontrol grubuna göre tarama grubunda daha fazla erken evre AK bulundu, fakat mortalitede fark yoktu.

1990'lı yıllarda düşük doz bilgisayarlı tomografi-nin (DDBT) geliştirilmesiyle ve AK taramasında AF ye göre daha yararlı olabileceği öngörüsü ile 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından bir fizibilite çalışması planlandı (8). Pilot çalışma olarak planlanan ve Lung Screening Study (LSS) olarak tanımlanan bu çalışma dizaynında, 55 ila 74 yaş-ları arasında, en az 30 paket-yıl sigara içmiş veya halen sigara içen ve bu şartlara haiz olup, sigara-yı bırakmışsa son 10 yıl içinde sigarayı bırakmış olması şartları arandı. 3318 katılımcı randomize olarak DDBT kolu ve AF kolu olmak üzere iki kola ayrıldı. Birinci yılda DDBT kolunda pozitif bulgu AF'ye göre %25.8'e karşın % 8.7 daha iyi bulundu. Tüm çalışma süresince DDBT ile 40, AF ile 20 olguya AK tanısı konuldu. Fizibilite çalışmasında AK taraması için DDBT lehine sonuçlar olumlu

gelmişti. AK taramasının asıl amacı ise DDBT'nin mortaliteyi azaltmadaki rolünü ortaya çıkarmaktı. İkibinli yılların başlarından itibaren ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde AK taraması için randomize çalışmalar planlandı ve yapıldı (Tablo 1).

National Lung Screening Trial (NLST) çalışmasında (9), akciğer kanseri için yüksek riskli 53.454 kişi çalışmaya alınmış. İki kola (DDBT ve AF kolları) randomize edilmiş. 55 ila 74 yaşları arasında, en az 30 paket/yıl sigara içmiş veya son 15 yıl içinde sigarayı bırakmış olan katılımcılar çalışmaya alınmış. Randomizasyon zamanında ve bir yıl arayla iki kez daha olmak üzere toplam üç tarama yapılmış. ≥ 4 mm nodül, lenf bezi ve plevral sıvı pozitif tarama sonucu (PTS) olarak kabul edilmiş. Tüm tarama süresince DDBT ile % 39.1'e karşılık AF ile %16 PTS elde edilmiş. DDBT kolunda toplam 1060 AK tanısı, AF kolunda ise 941 AK tanısı konulmuş. Medyan 6.5 yıllık takipte AF ile kıyaslandığında DDBT ile göreceli olarak akciğer kanserine özgü mortalitede %20 düşüş sağlandığı ($p=0.004$) gösterilmiş.

NELSON çalışmasında (11) toplam 15.789 kişi tarama grubu (DDBT) ve kontrol Grubu (KG) 1:1 randomize edilmiş. DDBT grubu randomizasyon zamanı, 1. yıl, 3. yıl ve 5.5. yılda dört defa DDBT çekilmiş. KG'da ise tarama yapılmamış. Çalışma-

**Tablo 1. Akciğer kanseri taramasında, düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile yapılan randomize çalışmalardan elde edilen bulgular.**

Çalışma	Karşılaştırma	N	Yaş	Sigara Paket/Yıl	Bulgular (DDBT)
NLST (9)	DDBT x PA	53.454	55-75	≥ 30	6,5 yıllık takipte mortalitede %20 (p= 0,004) azalma
NELSON (12)	DDBT X Takip	15.792	50-74	25 yıl ≥ 15 adet 30 yıl ≥ 10 adet	10 yıllık takipte mortalitede %24 azalma (p= 0,01)
MILD (18)	DDBT X Takip	4099	≥ 49	≥ 20	10 yıllık takipte mortalitede %39 (p= 0,02) azalma
LUSI (14)	DDBT X Takip	4052	50-69	≥ 15	Yalnızca kadınlarda akciğer kanseri mortalitede azalma (p= 0,04)
DANTE (15)	DDBT X Takip	2811	60-74	≥ 20	Akciğer kanseri mortalitesinde azalma bulunmadı
DLCST (16)	DDBT x PA	4104	50-70	≥ 20	Akciğer kanseri mortalitesinde azalma bulunmadı (p= 0,888)
ITALUNG (17)	DDBT X Takip	3206	55-69	≥ 20	Akciğer kanseri mortalitesinde azalma bulunmadı (p= 0,07)
UKLS (19)	DDBT X Takip	4055	50-75	LLPv2 ile beş yıllık AK risk skoru ≥ %4,5 olanlar taranmış. Akciğer kanseri mortalitesinde anlamlı azalma bulunmamış	

ya 50-75 yaş arasında olan ve sigara öyküsü: ≥ 25 yıl günde ≥ 15 sigara içmiş veya ≥ 30 yıl günde ≥ 10 sigara içmiş ve 10 yıldan daha az süre önce sigarayı bırakmış kişiler dahil edilmiş. NELSON çalışmasında DDBT’de tespit edilen nodüller volüme göre takip edilmiş. Solid ise 50-500 mm³, kısmi solid ise solid kısım 50-500 mm³, solid olmayan nodüllerde ise ≥ 8 mm olan nodüller takip edilmiş. Nodülde büyüme, hacimde en az %25 artış olarak değerlendirilmiş (12). Tüm katılımcılar için en az 10 yıl takip yapılmış. Erkek katılımcılarda çalışma sonunda yapılan 22600 DDBT’nin 467’si (%2.1) PTS olarak tespit edilmiş. PTS’nin AK öngörü değeri %43,5 bulunmuş. Tarama ile tespit edilen akciğer kanserlerinin %58,6’sı evre I olarak bildirilmiş. Evre I küçük hücre dışı akciğer kanserleri ABD ulusal istatistiklerine göre 2010’da %24 ve 2017’de %29 olarak bildirilmiştir (13). Bu oranlarla kıyaslandığında akciğer kanser taramasının erken evrede

yakalama başarısı ortaya çıkmaktadır. On yıllık takipte akciğer kanseri insidansı DDBT grubunda binde 5,58 vaka/yıl ve KG için binde 4,91/yıl bulunmuş ve DDBT grubunda 156 erkek ve kontrol grubunda 206 erkek akciğer kanserinden ölmüştür (DDBT grubunda binde 2.50 ölüm/yıl ve binde 3.30 ölüm/yıl), bu da akciğer kanserinden ölüm için kümülatif RR 0.76 (% 95 GA, 0,61 ila 0,94; p= 0.01) olup, DDBT grubunun kontrol grubuna göre mortaliteyi düşürdüğü anlamına gelmektedir.

MILD çalışması (The Multicentric Italian Lung Detection) 4099 katılımcı ile yapılan kontrol gruplu bir çalışma olup, ≥ 20 paket/yıl sigara içme öyküsü olan ve sigarayı bırakma süresi 10 yıldan fazla olmayan, 49-75 yaş kişiler çalışmaya alınmış. Yıllık veya iki yılda bir takiplerle medyan 6.2 yıl takip edilmiş. Katılımcıların %71 i 10 yıllık takip süresine ulaşmış. On yıllık takipte AK insidansı toplam



158 vaka (%3.9), kontrol grubunda 60 vaka (%3.5) DDBT grubunda 98 vaka (4.1%) $p=0.29$. Evre I AK yakalama oranı DDBT kolunda 49/98, %50 buna karşılık KG'da 13/60, 21.7%; $p=0.0004$. On yıllık AK mortalitesinin kümülatif riski, DDBT kolunda %1.7 ve KG da % 2.5 bulundu. DDBT taraması ile %39 mortalitede azalma (HR 0.61; $p=0.02$). Sonuç olarak MILD çalışmasında evre I AK yakalama ve mortalitede azalma bakımından istatistiki anlamlı sonuçlara ulaşılmış olduğu görülmektedir.

Alman Akciğer Kanseri Tarama (LUSI) (14), çalışması 50–69 yaşları arasındaki 4.052 uzun süreli sigara içen kişi arasında, beş yıllık DDBT taraması turunu karşılaştıran randomize bir çalışmadır. Tarama kolunda 2029 katılımcı ve kontrol kolunda 2.023 katılımcı ile yapılmıştır. Günde en az 15 sigara olmak üzere 25 yıl sigara içmiş ve en fazla 10 yıl önce sigarayı bırakmış olmak ya da günde en az 10 sigara içmek üzere en az 30 yıl sigara içmiş olanlar çalışmaya dahil edildi. Evre II ve daha ileri evre tümörlerin sayısı, tarama süresinin sonunda (randomizasyondan beş yıl sonra), kontrol kolunda 33 ileri akciğer kanseri vakası ve tarama kolunda 20 ileri akciğer kanseri vakası gözlemlendi ve tarama kolunda ileri akciğer kanseri insidans oranı yaklaşık %39 azaldı (HR= 0.61, $p=0.083$). Tüm gözlem süresi boyunca, sonraki tüm takip yılları dahil, ileri tümörlerin insidans oranı kontrol grubuna göre yaklaşık %39 daha düşüktü (HR= 0.61, $p=0.02$). Evre I tümörler için tarama kolunda, kontrol koluna kıyasla aktif tarama döneminde tanıda genel bir artışa neden oldu (randomizasyon sonrası ilk beş yıl için: HR= 14.1, $p<0.0001$); ayrıca erken ve ileri evre tümörler için kombine tümör tanısında önemli bir artışa yol açtı (HR= 1.76 [% 95 CI: 1.17–2.66], $p<0.01$). LUSI çalışması, kadınlar arasında akciğer kanseri mortalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (HR= 0.31, $p=0.04$), ancak erkekler arasında istatistiki anlamlı fark yoktu (HR= 0.94, $p=0.81$).

İtalya'da yapılan DANTE (15) çalışmasında 60 ila 74 yaş arası erkek, en az 20 paket-yıl sigara içen ve 10 yıldan daha az bir süre önce sigarayı

bırakmış eski sigara içicileri yer aldı. Medyan sigara içimi 45 paket/yıl bildirildi. DDBT koluna toplam 1.264 denek ve AF çekilen kontrol koluna 1.186 olmak üzere tümü 2450 denek dahil edilmiş. Tüm deneklere başlangıçta AF ve balgam sitolojisi bakılmış. DDBT kolunda 104 (%8.23), kontrol kolunda 72 (%6.07) akciğer kanseri bulunmuş ($p=0.0418$). Her iki kolda toplam 176 akciğer kanseri (%7.18) tespit edilmiş. Evre IA için DDBT kolunda 31 olgu (%2.45), kontrol grubunda ise 6 olgu (%0.50) $p<0.0001$ bulunmuş. DANTE çalışmasında DDBT kolu evre IA akciğer kanseri bulmakta kontrol grubuna göre daha iyi olmasına rağmen mortalitede azalma sağlayamamış. DLCST (Danish Lung Cancer Screening Trial) (16) çalışmasında 4104 katılımcı dahil edilmiş. 50–70 yaşları arasında, en az 20 paket/yıl sigara içmiş olan mevcut veya eski sigara içen erkekler ve kadınlar ya da 10 yıl içinde sigarayı bırakmış olanlar çalışmaya alınmış. Kontrol grubuna göre DDBT ile taramada mortalitede azalma sağlanamamış ($p=0.888$). İtalya ITALUNG (17) çalışmasında 55–69 yaş arası en az 20 paket/yıl sigara içmiş ve 10 yıldan daha az süre içinde sigarayı bırakmış olanlar çalışmaya alınmış. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla evre I AK bulunmuş (%36'ya karşı %11, $p<0.001$). Mortalitede istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p=0.07$) tarama grubunda azalma sağlanabilmiş. İngiltere'de yapılan UKLS çalışmasında 50–75 yaş ve LLPv2 (Liverpool Lung Project Version 2) akciğer kanseri risk skoru değerlendirmesi ile gelecek beş yılda en az ≥ 4.5 akciğer kanseri riski taşıdığı varsayılan olgular taramaya alınmış. Çalışma kriterlerine uyan 4055 kişi tarama ve kontrol gruplarına randomize edilmiş. Akciğer kanseri mortalitesinde anlamlı azalma bulunmadı ($p=0.062$) fakat erken evre AK anlamlı olarak tarama kolunda daha fazlaydı ($p<0.001$).

AKCİĞER KANSERİ TARAMASINDA KILAVUZ ÖNERİLERİ

Kılavuzlara bakıldığında ACCP (American College of Chest Physicians) 55–77 yaş, 30 paket/yıl



sigara içen veya 15 yıldan daha kısa süre önce sigarayı bırakmış olan kişilere tarama yapılmasını güçlü öneri olarak sunmaktadır (20). NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzuna (21) göre ≥ 50 yaş ve ≥ 20 paket/yıl sigara öyküsü olan kişilerin yüksek riskli kategoride yer aldığı ve tarama için seçilmesi gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca; radon, arsenik, asbest, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, kömür dumanı, egzoz dumanı, silika, hava kirliliği ve uranyum maruziyetleri de yüksek risk olarak kabul edilmektedir. Taramaya katılacak kişide herhangi bir kanser öyküsü olması ve/veya birinci derece yakınlarında akciğer kanseri anamnezi alınması da yüksek riskli olduğunun göstergesi olarak belirtilmektedir. NCCN akciğer kanseri risk değerlendirmesinde bir risk hesaplayıcı programın kullanılmasını da önermektedir.

AKCİĞER KANSERİ RİSK HESAPLAMA PROGRAMLARI

AK risk hesaplama programları taramaya katılacak kişilerin seçiminde yararlı olabilir. En çok önerilen programlardan biri olan Brock risk modelidir (22). Brock risk hesaplayıcısı; yaş, cinsiyet, ailede akciğer kanseri öyküsü, amfizem varlığı, nodülün büyüklüğü, nodülün şekli (solid, kısmi solid veya buzlu cam görünümü), nodülün lokalizasyonu, spikülasyonu olup olmadığı ve nodül sayısı gibi parametreler ile malignite riskini hesaplar. İki ayrı merkezde yapılan çalışmada malignite riski %10 ise, duyarlılık %75 ve % 81 (Pozitif prediktif değer= %10 ve %14), özgüllük ise % 86 ve % 84 (Negatif prediktif değer= %99 ve %99) bulunmuş. Liverpool akciğer kanseri risk modelinde (LLP v3) (23) yaş, cinsiyet, bir akciğer hastalığı öyküsü (pnömoni, KOAH, amfizem, TB, bronşit), kanser öyküsü, birinci derece yakınlarında akciğer kanseri olup olmadığı, asbest maruziyeti, 60 yaş üstü olup olmadığı, tütün ürünü kullanımı (sigara, pipo, puro) sorgulanarak gelecek beş yılda akciğer kanseri olma riski hesaplanmış. Risk dereceleri en yüksek risk 10 olmak üzere 1-10 arası risk grupları derecelendirilmiş.

75.958 kişi değerlendirilmiş toplam 599 (%0,8) akciğer kanseri tanısı konulmuş. Bu oran toplumda düşük bir değer olarak kabul edilebilir, fakat %10 kanser riski göz önüne alındığında 269 kanser tespiti ile tüm kanser olgularının %45'ini oluşturmaktadır.

BİYOBELİRTEÇLERİN AKCİĞER KANSERİ TARAMASINDAKİ ROLÜ

DDBT akciğer kanseri mortalitesinde önemli bir düşüş gösterse de tarama sırasında malign ve benign nodülleri ayıramama sonucunda aşırı tanı ve aşırı tedaviye sebep olabilmektedir. Bunun sonucunda da gerekmeyen biyopsi prosedürleri, PET-BT çekimi ve gerekmeyen cerrahi girişimler yapılabilmekte ve taramaya katılan kişilerde kaygı oluşturmaktadır. Güncel araştırmalar, invaziv olmayan akciğer kanseri erken tanısında görüntülemeyi tamamlayacak biyobelirteçler geliştirmeye odaklanmaktadır. Dolaşımdaki analitler arasında dolaşımdaki tümör hücreleri (CT-C'ler), dolaşımdaki nükleik asitler, ctDNA, hücre dışı RNA (cfRNA), mikroRNA, hücre dışı veziküller ve tümör eğitilmiş trombositler (TEP'ler) bulunur. Tümörlerden biyosıvılara (kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, tükürük veya plevra sıvısı) bırakılan hücre dışı, kapsüllenmemiş DNA parçalarından oluşur. Bunlardan mikroRNA ve ctDNA analizi erken evre akciğer kanserlerinde en fazla araştırılan tümör belirteçleridir.

BioMILD (24) çalışmasında, 50-75 yaşları arasında ≥ 30 paket/yıl sigara içen kişiler veya ≥ 30 paket/yıl sigara içen 10 yıldan önce bırakmış olan eski sigara içicileri çalışmaya alınmış. AK taramasında DDBT'ye microRNA (miRNA) imza sınıflayıcı (MSC)'nin katkısı araştırılmış. Medyan takip süresi 5.3 yıl olup, DDBT + MSC – 446 olgudan 48'i (%10.8)'inde AK tanısı konulurken DDBT + MSC + 209 olgunun 42'sinde (%20.1) AK tanısı konulmuş ($p=0.001$). Bu çalışma sonucuna göre MSC'nin AK taramasında kullanılabileceği düşünülmüş. Çok merkezli başka bir çalışmada (25), akciğer kanseri tarama testi geliştirmek amacıyla periferik kan-



daki sRNA (Small RNA) biyobelirteçlerinin kullanımı araştırılmış. Akciğer kanserli hastalardan elde edilen kapiller kanda bakılan 28S rRNA bin-162 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AK hastalarda önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde eksprese edildiği tespit gösterilmiş ($p= 0.0284$). Evre IA'da %78.9 oranında 28S rRNA bin-162 ekspresyonu tespit edilmiş. Malign pulmoner nodüllerin benign nodüllerden ayırımında yapılan bir plazma ctDNA çalışmasında (26), duyarlılık %91.9, özgüllük %67.3, PPV: %87.2 ve NPV: %77.8 bulunmuş. Bir derleme makalesinde (27) ise Yakın gelecekte ctDNA'nın akciğer kanseri tarama programlarında ve nüks riski yüksek hastaların tanınmasında etkili bir yöntem olabileceği belirtilmektedir. Fakat uygulanacak yöntemlerin standardizasyonunun sağlanması gerektiği ve yapılmakta olan randomize prospektif çalışma sonuçlarının beklenmesi gerektiği bildirilmektedir.

TARAMADA YAPAY ZEKÂ KULLANIMI

Yapay zekâ tanıma teknolojisinin DDBT'ye eklenmesi, akciğer kanserinin çok erken evrede tomografide tanınmasına yardımcı olmak için çok parametrelili kümeleme analizini mümkün kılar, hataları azaltır ve verimliliği artırır. Derin öğrenme algoritmalarının, insan radyologlara kıyasla daha küçük nodülleri tespit edebildiği ve özellikle yanlış pozitifleri ve yanlış negatifleri azaltmada yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bir meta analizde füzyon yapılmış değerlendirme sonuçlarına göre yapay zekâ yardımcı DDBT ile duyarlılık %87, özgüllük %87, pozitif olasılık oranı %6.5, negatif olasılık oranı %0.15, tanı oranı ise %43 olarak bulunmuş (28). Yapay zekanın DDBT'ye entegrasyonunun akciğer kanseri erken tanısında önemli rol oynayacağı görülmektedir.

Sonuç olarak akciğer kanseri taramasında gelecekte, hedef kitle risk parametrelerinin seçimi, yapay zekâ destekli DDBT ve biyobelirteçlerdeki gelişmelerin belirleyici olacağı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. eds, Global Cancer Observatory: Cancer Today (Version 1.0). International Agency for Research on Cancer; 2024 (Feb) <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Cancer J Clin. 2024;74:229–263. DOI: 10.3322/caac.21834
3. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2024;19(7):1007–1027
4. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. J Occup Med. 1986;28:746–50.
5. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. J Natl Cancer Inst. 2000;92(16):1308–1316.
6. Frost JK, Ball WC, Jr., Levin ML, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. Am Rev Respir Dis. 1984;130(4):549–554.
7. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. Cancer. 1986;57(12):2427–2437.
8. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. Lung Cancer (2005) 47, 9–15
9. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395–409.
10. Aberle DR, Black WC, Chiles C et al. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up

- in the National Lung Screening Trial National Lung Screening Trial Writing Team. *J Thorac Oncol* 2019;14:1732-1742
11. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382:503-513
 12. Zhaoa YR , Xiea X, de Koning HJ et al. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011 ;11:S79-S84.
 13. Ganti AK , Klein AB ,Cotarla I et al.Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2021;7(12): 1-9
 14. Becker N , Motsch E , Trotter A et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020; 146: 1503-13
 15. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1166-75.
 16. Wille MMW, Dirksen A ,Ashraf H,et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med* 2016 (193):542-551
 17. Paci E,Puliti D, Pegna AL et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax* 2017;72:825-831.
 18. Pastorino U, Silva M, Sestini S et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Annals of Oncology* 30: 1162-1169, 2019.
 19. Field JKa , Vulkan D,Davies MPAb et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *The Lancet Regional Health - Europe* 2021;10:1-10.
 20. Mazzone JP, Silvestri GA, Souter HL et al. Screening for Lung Cancer CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2021; 160(5):e427-e494.
 21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ; Lung Cancer Screening.Version 1(2025) :01-60.
 22. Chung K, Mets OM, Gerke PK et al. Brock malignancy risk calculator for pulmonary nodules: validation outside a lung cancer screening population. *Thorax* 2018;0:1-7.
 23. Field JK,Vulkan D,Davies MPA et al. Liverpool Lung Project lung cancer risk stratification model: calibration and prospective validation. *Thorax* 2021;76:161-168.
 24. Pastorino U,Boeri M, Sestini S et al. Baseline computed tomography screening and blood microRNA predict lung cancer risk and define adequate intervals in the BioMILD trial.*Ann Oncol* 2022;33:395-405.
 25. Sikosek T,Horos R,Trudzinski F et al. Early Detection of Lung Cancer Using Small RNAs.*J Thorac Oncol* 2023;18:1504-1523.
 26. He L , Zhang B , Zhou C et al. A combined model of circulating tumor DNA methylated SHOX2/SCT/HOXA7 and clinical features facilitates the discrimination of malignant from benign pulmonary nodules.*Lung Cancer* 2025;199:108064.
 27. Sassorossi C , Evangelista J, Stefani A et al. The Role of ctDNAfor Diagnosis and Histological Prediction in Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *Diagnostics* 2025;15,904:1-14.
 28. Liu M , Wu J, Wang N et al. Thevalue of artificial intelligence in the diagnosis of lung cancer: A systematic review andmeta-analysis. *Plos One* 2023;18: e0273445.



Doç. Dr. Selma AYDOĞAN EROĞLU

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

Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz Tedavisi

Sarkoidoz nedeni tam olarak bilinmeyen, vücutta hemen hemen her organı etkileyebilen bir hastalıktır. Olguların %90'ından fazlasında torasik lenf nodları ve/veya akciğer parenkim tutulumu ile karakterize pulmoner tutulum görülmektedir (1,2). Cilt lezyonları, üveit, karaciğer veya dalak tutulumu, periferik ve abdominal lenfadenopati ve periferik artrit en sık görülen ekstrapulmoner tutulumlardır. Sarkoidozun ilk belirtisi olabilen kardiyak ve nörolojik tutulumla bağlı bulgular, bilateral parotit, nazosinüs veya laringeal bulgular, hiperkalsemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulguları hastaların %10'undan azını etkilemektedir (3).

Sarkoidozda semptomlar akut veya kronik formda ortaya çıkabilir. Akut formda hastalar genellikle iki yıl içinde tam remisyona ulaşır. Eritema nodozum, artrit ve bilateral lenfadenopati ile karakterize Löfgren sendromu, parotit, üveit ve facial sinir felcini içeren Heerfordt-Waldestrom sendromu akut sarkoidoz formlarındandır. Öte yandan kronik sarkoidoz, semptomların iki yıldan uzun süre devam etmesi, gizli başlangıç, yavaş ilerleme ve persistan akciğer tutulumu ile karakterizedir. Lupus pernio, kronik göz



tutulumu, kemik tutulumu ve başlangıçta çoklu organ tutulumu hastalığının kronik seyredeceğini gösteren bulgulardandır. Sarkoidoz genellikle tesadüfen keşfedilen sessiz, asemptomatik formda ortaya çıkar (4-7).

Pulmoner sarkoidozlu hastaların çoğunda asemptomatik veya ilerleyici olmayan hastalığa sahip olmaları nedeniyle tedaviye gerek yoktur (8,9). Sarkoidoz hastasını tedavi etme kararı, hastanın fonksiyonel durumu ve görüntüleme anormallikleri ile semptomların gelişimi ve hastalık ilerlemesine göre verilir. Hastalar uzun süreler boyunca takip edilebilir çünkü bu zaman diliminde kendiliğinden iyileşme meydana gelebilir (8). Fakat tedavinin başlanıp kesilemediği olgular, tedaviye dirençli refrakter olgular ya da fibrotik hastalığa ilerleyen ağır olgular da bulunmaktadır (10). Sarkoidoz hastalarının %5'inin bu hastalık nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Ölümle- rin en sık nedeni pulmoner hipertansiyonla ilişkili veya ilişkisiz şiddetli pulmoner fibrozis, ikinci nedeni ise hastalığa bağlı kalp tutulumudur. Japonya gibi Doğu Asya ülkelerinde ölüm en sık kalp tutulumu nedeniyle oluşmaktadır (11).

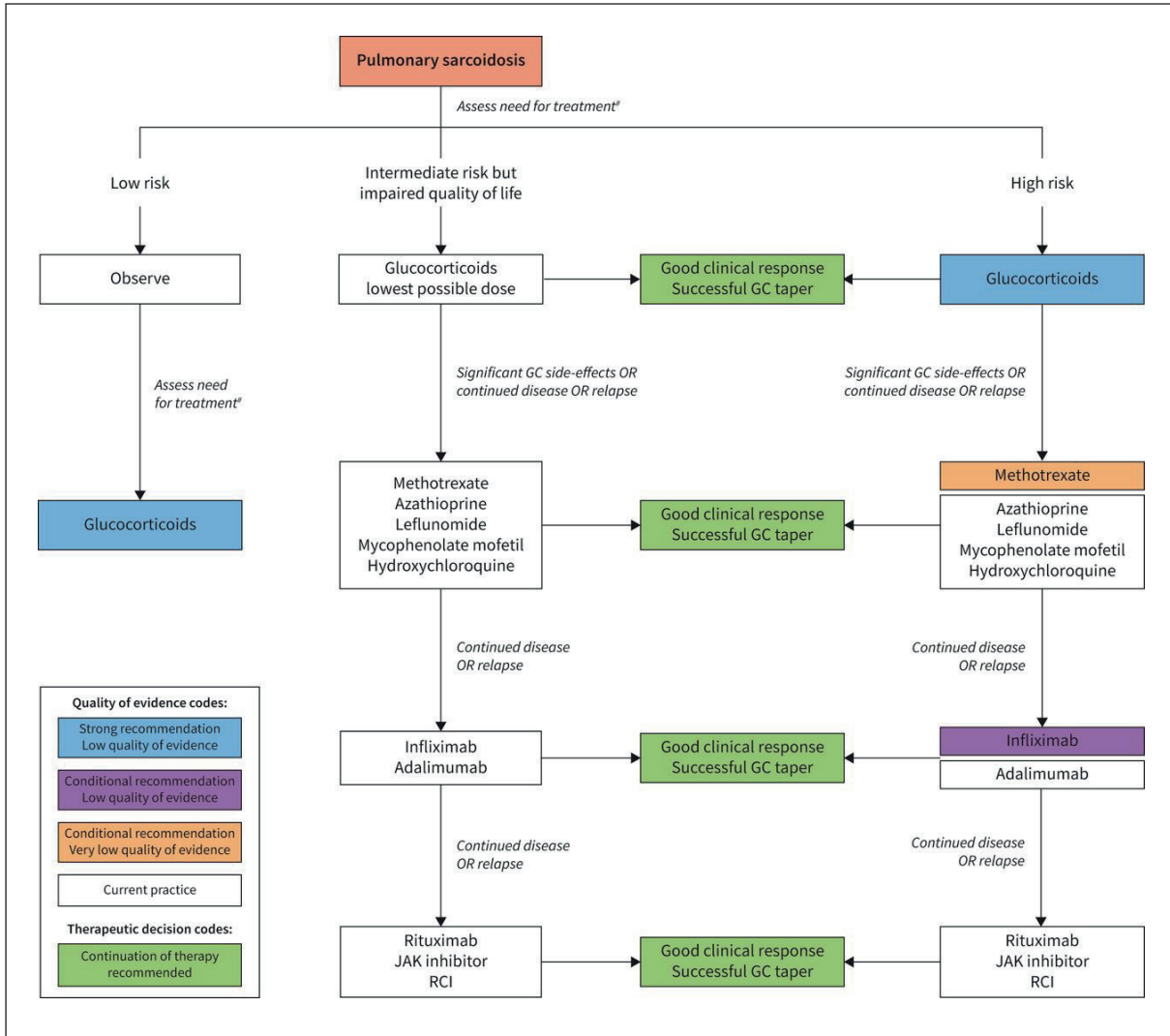
Hastaların yaklaşık %30'unda sistemik tedavi gerektiren kalıcı veya şiddetli kronik hastalık geliştiği belirtilmektedir. Bu bağlamda yetersiz tedavi, hastalığın daha da geri döndürülemez şekilde ilerlemesi riskini taşır. Bu hasta alt grubunda mortalite oranı %25'lere kadar çıkmaktadır (2,12). Bu nedenlerle sistemik tedaviye genellikle yaşamı tehdit eden organ tutulumu (ileri pulmoner fibroz, pulmoner hipertansiyon, merkezi sinir sistemi sarkoidozu, kardiyak sarkoidoz, portal hipertansiyon vb.) veya işlevsel tehdit (şiddetli cilt hastalığı, laringeal tutulum ve/veya posterior üveit vb.) gibi durumlarda başlanmaktadır (3). Yani hastalığı tedavi etme kararı semptomatik, devam eden ve giderek kötüleşen organ tutulumunun (pulmoner veya ekstrapulmoner) yanı sıra kardiyak sarkoidoz, nörosarkoidoz, posterior üveit ve hiperkalsemi gibi ciddi ekstrapulmoner organ tutulumlarının varlığını gerektirir (4,12,13).

İngiliz Toraks Derneği'nin (British Thoracic Society-BTS) 2020 yılında ve Avrupa Solunum Derneği'nin (European Respiratory Society-ERS) 2021 yılında yayınladığı iki klinik uygulama kılavuzunda da sarkoidozda tedaviye başlamak iki ana faktöre bağlanmıştır. Bunlardan ilki sarkoidoza bağlı ölüm veya kalıcı sakatlık riski olması, ikincisi ise yaşam kalitesinde ciddi kayıp bulunmasıdır (2,8,14). Pulmoner sarkoidozda tedavi bir yandan pulmoner tutulumdan ötürü ölüm veya sakatlık riskini ve yaşam kalitesi kaybını en aza indirmeye diğer yandan tedavide kullanılan ilaçlara bağlı yaşam kalitesi kaybı ve komorbiditeler arasındaki dengeyi sağlamaya yönelik planlanmalıdır (14,15). ERS ve BTS rehberleri birinci basamak tedavide ilk seçenek olarak sistemik steroid kullanımını önermektedir. ERS'nin tedavi kılavuzu Şekil 1'de görülmektedir.

Mevcut tedavi stratejileri, organ fonksiyonunu korumak ve semptomları hafifletmek için granülomların oluşumunu ve engellemeye odaklanır. Glukokortikoidler ve immünoşüpresif ajanların sarkoidozun yönetiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Umut vadeden terapötik ajanlar, anti tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi sitokin inhibitörleri ve Janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi sinyal yollarının inhibitörleridir (16).

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Sistemik kortikosteroidler makrofaj ve lenfosit aktivasyonunu ve granülomatöz inflamasyona katılan çeşitli sitokinleri inhibe ettikleri için pulmoner ve ekstrapulmoner sarkoidoz için birinci basamak tedavidir (17). Genel hastalık kontrolünü, semptomları, yaşam kalitesini ve pulmoner radyolojiyi iyileştirdikleri ve/veya semptomatik pulmoner sarkoidozlu hastalarda hastalığın kötüleşmesini geciktirdikleri kanıtlanmıştır (12). Ancak semptomların ve radyolojik infiltratların tekrar ortaya çıkmasıyla karakterize nüksler tedavinin kesilmesinden ya da doz azaltılmasından sonra sık görülür (4,12).



Şekil 1. Pulmoner sarkoidoz için yaklaşım ERS kılavuzu. Kaynak 14'den adapte edilmiştir.

ERS kılavuzuna göre ölüm ya da organ hasarı açısından yüksek riskli hastalara başlangıçta 20 mg prednizon ile tedaviye başlanmalı, hastalık kontrol altına alındıktan sonra idame dozu günde veya iki günde 5-10 mg prednizon olarak devam edilmelidir. Orta riskli hastalara ise yaşam kalitesinde bozulma varsa 5-10 mg prednizon başlanmalıdır. ERS kılavuzunda tedavi süresi ve steroid dozunu düşme süresi hakkında net bir bilgi yoktur. BTS kılavuzuna göre ise; tedaviye baş-

langıçta dört-altı hafta boyunca günde 20-40 mg prednizonla başlanıp, her iki haftada bir 5 mg azaltılarak günde 5-10 mg olan idame doza inilmelidir. Hastalık kontrol altına alındıktan en az 6-12 ay sonra tedaviyi sonlandırma düşünülmelidir. Doz azaltma sırasında nüks olursa tedavi süresi uzatılmalıdır. Yaşam kalitesinin kaybı durumunda ilaç seçimi ve dozuna hasta ile konuşulup karar verilmelidir. Her iki kılavuzda da inhaler steroid kullanımı önerilmemektedir (Tablo 1) (2,14,18).

**Tablo 1. ERS ve BTS yönergelerine göre birinci basamak tedavi.**

	ERS Yönergeleri 2021	BTS Açıklaması 2020
Prednizon	- Yüksek risk: Başlangıç tedavisi günde 20 mg Bakım dozu günde 5-10 mg veya iki günde bir inhale steroidler önerilmez. - Orta risk, ancak yaşam kalitesi bozulmuştur: günde 5 ila 10 mg	- Pulmoner sarkoidoz: Başlangıç tedavisi 4 ila 6 hafta boyunca günde 20-40 mg. İdame dozu günde 5-10 mg'a kadar yavaş yavaş azaltılır. İnhale steroidler önerilmez. - Yaşam kalitesinin kaybı: İlaç seçimi ve dozu hasta ile müzakere edilmelidir.

Yakın zamanda yapılan yüksek (40 mg) ve düşük doz (20 mg) prednizolonla başlanıp doz azaltılarak 10 mg idame dozla devam edilen randomize kontrollü bir çalışmada, randomizasyondan 18 ay sonra görülen relaps ve tedavi başarısızlığı, FVC'deki değişiklik ve yan etki insidansı benzer saptanmıştır. Yüksek doz prednizolonun etkisinin veya yaşam kalitesini iyileştirmedeki rolünün düşük dozdan daha üstün olmadığı gösterilmiştir (19).

Pulmoner sarkoidozu kortikosteroidlerle tedavi ederken, tedavi süresi etiyolojik antijenin temizlenmesine ve granümatöz reaksiyonun yeterli baskılanmasına izin verecek kadar uzun olmalı ve idame doz mümkün olan en düşük doz olmalıdır. Genel olarak akut hastalık ve kronik hastalığın alevlenmelerinde aynı steroid dozları yeterli olmaktadır (4,12,13). Hastalığın yeterli kontrolü sağlandığında, azaltılarak kesilmelidir. Tedavinin optimum süresi bilinmemektedir (12).

Kortikosteroid tedavi alırken hastalığın kontrol edilememesi ve semptomların devam etmesi, steroide bağlı yan etkiler oluşması, prednizonun günde 10-15 mg'ın altına düşürülememesi, kortikosteroidlerle ilişkili olabilecek eşlik eden hastalıkların bulunması durumunda ikinci basamak tedaviye geçilmesi önerilmektedir. İkinci basamak tedavide immunsupresif ajanlar bulunmaktadır. Hastanın steroidlere karşı güçlü bir isteksizliğinin olması durumunda bazen bu ilaçlar birinci basamak tedavide kullanılmaktadır (2).

İkinci basamak tedavide ERS metotrexat (MTX) eklenmesini önermektedir (koşullu öneri, çok düşük kanıt kalitesi). Azotioprin, mikofenolat mofetil (MMF) ve leflunomidin de pulmoner sarkoidozda etkili olduğu, klorokin hafif derecede yararlı olduğu vurgulanmaktadır (14,19). BTS ikinci basamak tedavide methotrexate (en sık kullanılan), MMF, leflunomid ve azatioprin kullanımını önermektedir (Tablo 2) (2,14,18).

METOTREXAT

MTX, dihidrofolik asit redüktaz inhibitörüdür. Pürin ve pirimidin metabolizmasını aminoasit ve poliamin sentezini inhibe eden bir folik asit antagonistidir. Ayrıca, T hücreleri üzerindeki adenosin a2a reseptörleri aracılığıyla sitokinlerin oluşumunu baskılayarak anti-inflamatuvar etkilere sahiptir (20,21).

MTX'in az sayıda hasta içeren biri randomize olan iki çalışmada, etkili bir steroid tasarrufu sağlayan ajan olduğu gösterilmiştir. Steroidlerle eş zamanlı olarak steroid azaltılırken vital kapasitede ve semptomatik organ disfonksiyonunda iyileşme sağlanmıştır (22-24). Yapılan çalışmalarda genel olarak MTX kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında daha yüksek, tek başına kullanıldığında daha düşük yanıt elde edildiği görülmüştür (16,25).

Çok yakın zamanda 2025 Mayıs ayında NEJM'de yayınlanan prednol ile MTX'in sarkoidozlu has-



Tablo 2. ERS ve BTS yönergelerine göre ikinci basamak tedavi.

	ERS Yönergeleri 2021	BTS Açıklaması 2020
Genel açıklama	Sarkoidaz nedeniyle gelecekte ölüm veya kalıcı sakatlık riski daha yüksek olduğuna inanılan semptomatik pulmoner sarkoidoz için, glukokortikoidlerle tedavi edilmiş ve glukokortikoidlerden kaynaklanan devam eden hastalık veya kabul edilemez yan etkiler görülen hastalıklar için MTX eklenmesi önerilir (koşullu öneri, çok düşük kanıt kalitesi). AZA, mikofenolat ve leflunomid de pulmoner sarkoidozda etkilidir; klorokin hafif derecede yararlıdır (GRADE metodolojisi-ne göre değerlendirilmemiştir).	İkinci basamak ilaçları uygulamaya başlamadan önce tanı ve tedavi uyumu gözden geçirin. İkinci basamak tedavi endikasyonları: 1. Kontrol edilemeyen hastalık veya kabul edilemez semptomlar, 2. Tahammül edilemeyen yan etkiler, 3. Prednizonun günde 10-15 mg'ın altına düşürülmemesi, 4. Muhtemelen kortikosteroidlerle ilişkili eşlik eden hastalıkların bulunmaması, 5. Hastanın steroidlere karşı güçlü bir isteksizliği olması (bazen birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir).

talarda tek başına birinci basamak tedavide kullanımını araştıran randomize kontrollü çalışmada, tedavinin altıncı ayında FVC'de oluşan iyileşmenin her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır. MTX grubunda FVC'de başlangıçta daha kademeli bir artış, prednol ile daha hızlı bir artış görülmüş, fakat altı ay sonunda her iki grupta görülen artış miktarı eşitlenmiştir. Ayrıca, her iki grupta sağlığı, yaşam kalitesini ve yorgunluğu ölçen anketler de benzer düzeyde düzelme göstermiştir. İlaçlarla yan etki görülme profili de benzer oranlardadır. Bu çalışma çok yakın zamana kadar genellikle ikinci basamak tedavide ilk tercih olarak kullandığımız MTX'in ilk basamak tedavide de kullanabileceğini göstermesi açısından önemlidir (26).

Kontrendikasyonları kronik böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği ve gebeliktir. Yan etkileri yorgunluk, anemi, gastrointestinal semptomlar ve böbrek/karaciğer fonksiyon bozukluğu ve pnömonit olarak sayılabilir (20,27). Miyelosupresyon riskini azaltmak için, haftada bir 5 mg dozunda folik asit takviyesi verilir. Bu sebeplerden dolayı, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile takibi gerekmektedir (2,19). ERS haftada bir kez 10-15 mg MTX kullanımını, BTS ise haf-

tada 5-10 mg ile başlayıp her iki haftada doz artırılarak 15-20 mg MTX kullanımını önermektedir.

Sarkoidoz, glukokortikoid tedavisine ve metotrek-sata rağmen hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemeye devam ederse veya organ fonksiyonunu tehdit ederse, mevcut diğer tedavi seçenekleri olan azatioprin, leflunomid ve MMF'nin pulmoner sarkoidozu tedavi etmede etkili olduğu gösterilmiştir. Genellikle renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerle MTX kullanılamıyorsa bu ilaçlardan biri kullanılır (14,21).

AZOTİOPRİN

Azatioprinin pulmoner sarkoidozu tedavi etmede MTX kadar etkili olduğu ve benzer steroid koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki T ve B hücrelerinin sayısını azaltarak ve dolaşımdaki lenfositlerin apoptozunu kolaylaştırarak etki etmektedir. Azatioprinin yan etkileri arasında dispepsi, ağızda ülserler, bulanık görme, miyalji, sarılık, miyelodisplazi ve maligniteler yer alır. Azotioprin kullanırken tedavinin kesilmesi MTX'ten daha sıktır. MTX ile karşılaştırıldığında, azatioprinin daha yüksek oranda fırsatçı enfeksiyona neden olduğu görülmüştür (12,16,28).



LEFLUNOMİD

Leflunomid, sarkoidoz tedavisinde genellikle metotreksata alternatif olarak kullanılan lenfosit bölünmesini inhibe eden bir dihidroorotaz inhibitörüdür (16,29). Leflunomidin, romatoid artrit tedavisinde MTX ile birlikte kullanıldığında sinerjistik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Romatoid artrit ve sarkoidoz tanısı birlikte olan hastalarda leflunomid ve metotreksat kombinasyonun başarılı olduğu gösterilmiştir. Fakat sadece sarkoidozda başarılı olduğunu gösteren veri sayısı sınırlıdır (30). Küçük seriler, pulmoner ve ekstrapulmoner sarkoidozda leflunomidin pulmoner fizyolojiyi, yaşam kalitesini, ekstrapulmoner organ yanıtını iyileştirdiğini ve steroid tasarrufu sağlayan bir ajan olarak etkinliğini göstermiştir (29,31). Leflunomid genellikle MTX'ten daha iyi bir güvenlik profiline sahip ikinci bir ajana ihtiyaç duyulduğunda kullanılır. Leflunomidin en önemli yan etkileri interstisyel pnömoni ve periferik nöropatidir (32,33). Günde 10-20 mg kullanımı önerilmektedir (14).

MİKOFENOLAT MOFETİL

ERS rehberinde sarkoidoz tedavisinde MMF ile diğer ajanlara göre daha az deneyim olduğu belirtilmektedir. MMF, lenfositlerde purin sentezini inhibe ederek ve B hücreleri tarafından otoantikor üretimini azaltarak etki etmektedir. Çeşitli romatolojik ve interstisyel akciğer hastalıklarında immünosupresyon için yaygın olarak kullanılmaktadır (24,34).

Retrospektif çalışmalar, MMF'nin kronik sarkoidoz ve nörosarkoidozda steroid tasarrufu sağlayan bir etkiye sahip olduğunu, ancak muhtemelen MTX gibi diğer ikinci basamak ajanlardan daha az etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, daha yüksek nöks oranlarına sahip olduğu ve toksisite riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (12,35-37). BTS rehberinde MTX ve azotioprinden önce dikate alınmaması gerektiği belirtilmektedir. Nötropeni, diğer immünosüpresiflere göre daha az

da olsa oluşabilir. Bulantı ve ishal doz sınırlayıcı olabilir ve teratojenite riski vardır (2).

ERS gelecekte mortalite veya kalıcı sakatlık riski daha yüksek olduğu düşünülen semptomatik pulmoner sarkoidozlu hastalarda, glukokortikoidler veya diğer immünosüpresif ajanlarla tedavi edilmiş ve hastalığı devam eden ediyorsa üçüncü basamak tedavi olarak TNF- α inhibitörü olan infliximab eklenmesini önermektedir (koşullu öneri, düşük kanıt kalitesi) BTS'de üçüncü basamak tedavide başta infliximab olmak üzere biyolojik ajanları önermektedir (Tablo 3) (2,14,19).

TNF- α İNHİBİTÖRLERİ

TNF, granülom oluşumunun sürdürülmesindeki rolüyle sarkoidozdaki inflamatuvar süreci hızlandırdığı düşünülen proinflamatuvar bir sitokindir. Bu nedenle, TNF'nin etkisini bloke eden ajanların, özellikle CD4+ lenfopenisi olan hasta alt grubunda sarkoidoz tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (2,38).

Infliximab ile yapılan iki randomize kontrollü çalışmada FVC'de iyileşme görülmüş ve kortikosteroidle birlikte veya ikinci basamak bir ajan olmak-sızın refrakter pulmoner sarkoidozda kullanımı için koşullu öneri almıştır (12,39,40). Infliximab'ın lupus perniada, kutanöz sarkoidozda ve nörosarkoidozda etkili olduğu görülmüştür (12,41,42). Şu anda, infliximab en iyi çalışılmış üçüncü basamak ajandır. Dozaj önerileri ikinci doz 2 hafta sonra, takip eden dozlar her dört-altı haftada bir olmak üzere 3-5 mg/kg'dır (14,24). Adalimumab'ın refrakter pulmoner sarkoidozdaki etkinliği az sayıda hasta içeren küçük ölçekli bir çalışmada gösterilmiştir (43).

TNF inhibitörleri ile tedavinin süresi tam olarak bilinmemektedir. Bir yıldan kısa bir süre içinde infliximab tedavisinin kesilmesi durumunda, relaps olasılığının %50 veya daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Infliximab tedavisinin durdurulması ve yeniden başlatılmasının bu biyolojik maddeye karşı antikor oluşumuna neden olduğu ve bunun



Tablo 3. ERS ve BTS yönergelerine göre üçüncü basamak tedavi.

	ERS Yönergeleri 2021	BTS Açıklaması 2020
Genel açıklama	Sarkoidaz nedeniyle gelecekte ölüm veya kalıcı sakatlık riski daha yüksek olduğuna inanılan semptomatik pulmoner sarkoidoz için infliximab önerilir; bu hastalar glukokortikoidler veya diğer immünosüpresif ajanlarla tedavi edilmiş ve hastalığı devam etmektedir (koşullu öneri, çok düşük kanıt kalitesi). Adalimumab'ın da etkili olduğu bulunmuştur (GRADE metodolojisine göre değerlendirilmemiştir).	Biyolojik ajanlar, akciğer hastalığında yalnızca ikinci basamak tedavinin başarısız olmasından sonra başlatılması gereken üçüncü basamak tedavi ajanları olarak kabul edilir. Gizli tüberküloz enfeksiyonu için tarama yapın.
İnfliksımab	3-5 mg/kg dozunda başlayın, ikinci doz iki hafta sonra, daha sonra her dört-altı haftada bir	MTX ve AZA ile kombinasyon halinde hastalık kontrolünü iyileştirir. Başlangıçta her iki haftada bir ve ardından bakım tedavisinin bir parçası olarak her dört-sekiz haftada bir verilmelidir. Tedavi dozu hakkında tavsiye yok.
Adalimumab	Her bir-iki haftada bir 40 mg	Bahsedilmemiştir.

da uzun süreli idame tedavi ile önlenebileceği düşünülmektedir. İlacın nasıl kesileceği de belirsizdir. Bu nedenlerle doz aralıklarını artırarak ilacı kademeli olarak kesmek denenmektedir (30,44-47).

Hem infliximab hem de adalimumab, şiddetli konjestif kalp yetmezliği, daha önce malignite, demiyelinizan nörolojik hastalık, aktif tüberküloz ve mantar enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir (14). TNF- α inhibitörlerinin advers etkileri infüzyon bölgesi reaksiyonları, anafilaktik reaksiyonlar, enfeksiyon riskleri, latent enfeksiyonların (tüberküloz ve mantar enfeksiyonları gibi) aktivasyonu, otoimmün ve nörolojik etkiler ve olası maligniteler olarak sayılabilir. Bu nedenle, tedaviden önce hastalar tüberküloz, aspergilloz ve viral enfeksiyonlar açısından taranmalı ve tedavi sırasında oluşabilecek enfeksiyonlar açısından düzenli klinik ve laboratuvar kontrolleri yapılmalıdır (44,46) Paradoksal olarak, diğer hastalıklar için yapılan anti-TNF tedavisi sırasında sarkoidozla uyumlu kazeifikasyonsuz granülomların gelişimi de bildirilmiştir (2,48).

Üçüncü basamak tedaviden sonra hastalığın devam etmesi durumunda rituksimab, depo kortikotropin enjeksiyonu ve JAK inhibitörlerinin kullanımı düşünülebilir. Bu ajanlar, diğer tedavilerin etkisiz olması veya tolere edilememesi durumunda vaka bazında değerlendirilmektedir (14).

Ritüksimab CD20+ B hücrelerini tüketen bir monoklonal antikordur (44,49). Genellikle refrakter sarkoidoz için bir sonraki tedavi basamağı olarak kabul edilir, ancak kullanımını destekleyen veriler azdır (21). Progresif pulmoner sarkoidoz, göz ve nörosarkoidozun küçük vaka serilerinde kısmi etkinlik gösterdiği görülmüştür. Ritüksimab tedavisi sırasında viral reaktivasyon riski yüksektir; IgG eksikliğine yol açabilir. Bu nedenlerle kullanmadan önce viral hepatit taraması yapılmalı ve uzun süreli tedavide IgG düzeyi kontrol edilmelidir (14,49).

Depo kortikotropin enjeksiyonu 1950'lerde sarkoidoz için onaylanmıştır. Başlangıçta bir steroid analogu olarak düşünülen depo kortikotropin enjeksiyonu, ek immünolojik özelliklere ve steroid



tasarrufu sağlayan bir etkiye sahip olabilir, ancak etkisi sınırlıdır (12,50).

JAK inhibitörleri sarkoidoz tedavisinde yakın zamanda tanıtılan bir ilaç ailesidir. Beş hasta ile yapılan küçük ölçekli prospektif bir çalışmada Bir JAK inhibitörü olan tofasitinibin pulmoner sarkoidoz tedavisine eklenmiştir. Bu durum hastaların %60'ında kortikosteroidlerin başarılı bir şekilde azaltmasını sağlamıştır. Küçük retrospektif bir çalışmada da tocilizumaba yanıt saptanmıştır (12,14,51,52).

Sonuç olarak güncel bilgiler ışığında tedavi edilmesi gereken sarkoidoz hastalarında birinci basamak tedavide ilk seçenek kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidlere yeterli yanıt vermeyen olgularda ikinci basamak tedavide en sık MTX olmak üzere immunsupresif ajanlar kullanılmaktadır. İkinci basamak tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda tedaviye başta infliksimab olmak üzere TNF- α inhibitörlerinin eklenmesi tercih edilmektedir. Bu tedavilere rağmen yeterli yanıt alınamayan olgular vaka bazında ele alınmalı, rituksimab, depo kortikotropin enjeksiyonu ve JAK inhibitörleri kullanımı açısından değerlendirilmelidir (Tablo 1) (2). Çok yakın zamanda sonlanan bir çalışmada ilk basamak tedavide metotreksat kullanımının etkinliğinin altı aylık takip sonucunda kortikosteroidlerden daha düşük olmadığı gösterilmiştir. Bu durum yakın gelecekte birinci basamak tedavide metotreksat kullanımının artacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager HJr, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885-9.
2. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2020;0:1-17.
3. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells* 2021;10(4):766.
4. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Bois R du, et al. Statement on sarcoidosis. 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(2):149-73.
5. Grunewald J., Eklund A. Lofgren's syndrome: Human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:307-12.
6. Govender P, Berman JS. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015;36:585-602.
7. Stjepanovic M, Maric N, Belic S, Milin-Lazovic J, Djurdjevic N, Jankovic J. Characteristics of Patients with Sarcoidosis with Emphasis on Acute vs. Chronic Forms-A Single Center Experience. *J Pers Med* 2024;14(6):616.
8. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med* 2020;9(4):1081.
9. James WE, Judson MA. Therapeutic strategies for pulmonary sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med* 2020;14:391-403.
10. Kumbasar ÖÖ. Rehberlere göre sarkoidoz yönetimi. *Akciğer Bülten* 2024;12(1):5-10.
11. Culver DA, Wells AU. When to treat sarcoidosis. *European Respiratory Society* 2022; 316-27.
12. Papanikolaou IC, Antonakis E, Pandi A. State-of-the-Art Treatments for Sarcoidosis *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2022 Mar 14;18(2):94-105.
13. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(8): e26-e51.



14. 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.
15. Baughman RP, Judson MA, Wells A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells Law. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2017;34:280–82.
16. Xu D, Tao X, Fan Y, Teng Y. Sarcoidosis: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Mol Bio-med* 2025;6:6.
17. Polverino JF, Balestro E, Spagnolo P. Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. *Clin Med* 2020;9(8):2363.
18. Kahlmann V, Moor CC, Miödem JR, Wijzenbeek MS. Comparison of the treatment guidelines for sarcoidosis: common sense in the search for evidence. *European Respiratory Journal* 2022; 9: 2103114.
19. Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, Muthu V, Prasad KT, Dogra P. High-dose (40 mg) versus low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial). *Eur Respir J* 2023; 62(3):2300198.
20. Fang C, Zhang Q, Wang N, Jing X, Xu Z. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: A single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019;36:217–27.
21. Kable T, DuMontier S, Streiler C. Sarcoidosis: A Review of the Guidelines and What's To Come. *Mo Med* 2024 Sep-Oct;121(5):373–378.
22. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17(1):60–6.
23. Alt EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 846–51.
24. Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol* 2020;11:545413.
25. Goljan-Geremek A, Bednarek M, Franczuk M, Puścińska E, Nowiński A, Czystowska M, et al. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82(6):518–33.
26. Kahlmann V, Bonás MJ, Moor CC, Grutters JC, Mostard RLM, van Rijswijk HNAJ, et al. First-Line Treatment of Pulmonary Sarcoidosis with Prednisone or Methotrexate. *N Engl J Med* 2025;1-12.
27. Robert P Baughman, Jan C Grutters. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med* 2015;3 (10):813–22.
28. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013;144(3) :805–12.
29. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38:1145–50.
30. Kavas M. Refrakter Sarkoidoz. *Refrakter Sarkoidoz. Akciğer Bülten* 2024;12(2):17–28.
31. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21(1):43–8.
32. Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(6):580–5.
33. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013;30(3):167–76.
34. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med* (2014)2:4.
35. Hamzeh N, Voelker A, Forssén A, Gottschall B, Rose C, Mroz P, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med* 2014;108(11):1663–9.

36. Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology* 2009;72(4):337-40
37. Bitoun S, Bouvry D, Borie R, Mahevas M, Sacre K, Haroche J. Treatment of neurosarcoidosis: A comparative study of methotrexate and mycophenolate mofetil. *Neurology* 2016;87(24):2517-21.
38. Crouser ED, Lozanski G, Fox CC, Hauswirth DW, Raveendran R, Julian MW. The CD4+ lymphopenic sarcoidosis phenotype is highly responsive to anti- tumor necrosis factor- α therapy. *Chest* 2010;137:1432-5.
39. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Sarcoidosis Investigators. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):795-802.
40. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A, Weinberger SE, Miller WH Jr, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006 Oct;23(3):201-8.
41. Baughman RP, Judson MA, Lower EE, Drent M, Costabel U, Flavin S, et al. Infliximab for chronic cutaneous sarcoidosis: a subset analysis from a double-blind randomized clinical trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016;32(4):289-95.
42. Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, Clifford DB, Wang Y, Cho TA, et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: A multi-institutional series. *Neurology*;89(20):2092-100.
43. Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, Zhang W, Naureckas ET, Hogarth DK, et al. Efficacy Results of a 52-week Trial of Adalimumab in the Treatment of Refractory Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31(1):46-54.
44. Baughman RP, Lower EE. Treatment of Sarcoidosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015 49:79-92.
45. Vorselaars AD, Verwoerd A, Van Moorsel CH, Keijsers RG, Rijkers GT, Grutters JC. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014;43(2):602-9.
46. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF alpha inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31:91-107
47. Panselinas E, Rodgers JK, Judson MA. Clinical outcomes in sarcoidosis after cessation of infliximab treatment. *Respirology* 2009;14(4):522-8
48. Skoie IM, Wildhagen K, Omdal R. Development of sarcoidosis following etanercept treatment: a report of three cases. *Rheumatol Int* 2012;32:1049-53.
49. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, Dudek S, Garcia JGN, Perkins D, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014;43(5):1525-8.
50. Baughman RP, Sweiss N, Keijsers R, Birring SS, Shipley R, Saketkoo LA, et al. Repository corticotropin for Chronic Pulmonary Sarcoidosis. *Lung* 2017;195(3):313-22.
51. Friedman MA, Le B, Stevens J, Desmarais J, Seifer D, Ogle K, et al. Tofacitinib as a Steroid-Sparing Therapy in Pulmonary Sarcoidosis, an Open-Label Prospective Proof-of-Concept Study. *Lung* 2021;199(2):147-53.
52. Sharp M, Donnelly SC, Moller DR. Tocilizumab in sarcoidosis patients failing steroid sparing therapies and anti-TNF agents. *Respir Med X* 2019; 1: 100004.



Prof. Dr. Yücel AKKAŞ

SBÜ, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi
Kliniği, Ankara

Hiperhidroz Cerrahi Tedavisi: Kime ve Ne Zaman?

GİRİŞ

İlk kez Hippocrates tarafından “Hidroa” terimi terleme anlamında kullanılmıştır. Günümüzde ise “hidrozis” olarak kullanılmaktadır (1). Hiperhidrozis aşırı terleme ile karakterize insanların yaşam kalitesini bozan ve sosyokültürel ilişkileri etkileyip kısıtlayan bir rahatsızlıktır. Toplumda tahmin edildiğinden daha fazla görülmekle birlikte %0,72-16,3 oranında görülmektedir. Anksiyeteli kişilerde semptomlar daha belirgindir. Çoğunlukla hiperhidrozis erken çocuklukta başlayıp puberteye doğru giderek artar ve yaşla birlikte azalmaktadır (2-4). Hiperhidrozis primer (idiopatik) ve sekonder olmak üzere 2 tiptir (5). Birincil fokal (esansiyel) hiperhidroz, bu durumun en yaygın türüdür. Ter bezlerine sinyal göndermekten sorumlu sinirlerin kendiliğinden aşırı aktivitesiyle karakterizedir. Birincil hiperhidroz idiopatik olmasına rağmen, büyük olasılıkla kalıtsal bir yatkınlıkla bağlantılıdır. İkincil hiperhidroz, menopoz ve hipertiroidizm gibi altta yatan bir tıbbi duruma bağlı olarak gelişir veya genellikle tüm vücudu etkileyen ilaçlardan kaynaklanır (5). Ayrıca, sekonder hiperhidroze, genetik sendromlar, kardiyovasküler



hastalıklar, spinal kord hasarı, madde bağımlılığı enfeksiyonlar, malignansiler, nörolojik, metabolik ve endokrin bozukluklar gibi durumlar neden olur. Primer hiperhidrozisin cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi türleri vardır (6). Cerrahi olmayan tedavi, topikal ter önleyicileri (örneğin, alüminyum klorür), topikal losyonu, oral ilaçları (örneğin; ter bezlerinin muskarinik reseptörleri üzerinde etkili antikolinergik ilaçlar, psikotrop ilaçlar), ellere veya ayaklara düşük yoğunluklu elektrik akımı uygulanırken elektrolit solüsyonuna batırılmış iyontoforesi ve botoksu içerir (4,7,8).

PRİMER (İDİOPATİK) HİPERHİDROZİS

Primer idiyopatik hiperhidrozis, altta yatan bir hastalık olmadan aktivitesi fazla olan sempatik gangliyonun ilişkili dermatom alanlarında lokalize alanlarda (el avuç içi, ayak tabanı ve//veya aksiller bölge) aşırı terleme olarak tanımlanan bir rahatsızlıktır. Adelosan ve geç erişkinlikte sık görülür. Terleme otonom sinir sisteminin sempatik dalları ile merkezi sinir sisteminden gelen sinyalleri ileterek düzenlenir. Terleme uyarısı gelince post ganglionik sinir uçlarındaki asetilkolin salgılanarak ektrin ter bezlerinde bol miktarda bulunan muskarinik reseptörlere bağlanarak terleme gerçekleşir (9). Bu hastalarda sempatik zincir ve ektrin ter bezlerinin yapısı normaldir. Emosyonel durum ve stresle bu durumun tetiklendiği ve bu duruma limbik sistem ve korteksten emosyonel uyarılar alan hipotalamustaki bir dengesizliğin neden olduğu görüşü mevcuttur (1,10).

Fizik Muayene

Bu hastalarda fizik muayenede eller ve ayaklar soğuk, nemli, ıslak ve parlaktır. Ellerdeki terleme ayaklara göre daha fazladır. Sürekli ıslaklıktan dolayı ciltte yumuşama ile beraber bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık daha fazladır. Aşırı anksiyete durumlarında aşırı terleme tetiklenir ve bununla birlikte anksiyete artar. Böylece tekrarlayan anksiyete ile birlikte kısır döngü oluşur. Bu hastalar tokalaşmak istemezler, yazı

yazmak, bilgisayar klavyesi kullanmak onlar için dayanılmaz bir hal alır. Bu da bu kişilerin sosyal ve mesleki hayatlarını olumsuz etkiler (11).

Tanı

Tanıda ilk yapılacak şey primer ve sekonder ayrımının yapılmasıdır. Tanı anamnez ve fizik muayene bulguları ile konur. Hikâyede terlemenin lokalizasyonu, süresi, tetikleyen nedenler, aile hikayesi, semptomların sıklığı, egzersiz ve beslenme ile ilişkisi ve sistemik hastalıkları (poliüri, taşikardi, polidipsi) ekarte edecek durumlar değerlendirilir (8).

Anamnez, fizik muayene bulguları, laboratuvar testlerinde açlık glikozu, EKG, ekokardiyografi, tiroid fonksiyon testleri tanıda yardımcı olur (11).

Hiperhidroziste kesin tanı koydurucu testler yoktur, ancak terleme miktarını ölçen nişasta-iyot testi, ninhidrin testi, gravimetrik ölçüm, transepidermal su kaybı miktarı ölçümleri ve cilt alternatif akım ölçümleri (terleme aktivitesini ölçmek için) gibi ölçüm yöntemleri mevcuttur (12).

Primer hiperhidrozis kesin tanısını koymak için altı aydan fazla süren aşırı terlemenin olmasının yanında aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığının bulunması gerekir (13). Bunlar:

1. Bilateral ve simetrik olması,
2. Günlük yaşam aktivitelerini bozması,
3. Semptomların haftada en az 1 kez olması,
4. Uykuda görülmemesi,
5. Yirmibeş yaşından önce başlaması,
6. Aile hikayesinin olması.

Tedavi

Hiperhidrozis tedavisinde cerrahi olmayan ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedaviler medikal tedaviden cerrahi tedaviye doğru kademeli olarak yapılır. Çoğunlukla cerrahi olma-



yan yöntemlerle tedaviden başarı alınamayan dirençli vakalarda cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavinin şekli hastalığın şiddeti yanısıra kişisel tercihler veya koşullara göre planlanmaktadır.

Medikal tedaviler; topikal tedaviler [aluminyum tuzları, astrejanlar (gluteraldehit, formaldehit, tannik asit), topikal antikolinerjikler (oksibutinin, glikopirolat)], sistemik ilaçlar (anksiyolitikler, beta bloker ajanlar), iyontofrez uygulaması, torasik sempatik zincire radyofrekans ablasyon uygulaması, psikoterapi, botulinum toksin tip A uygulaması, mikrodalga cihazı, diyet lazer tedavileri kullanılır (14).

Cerrahi tedavi yöntemleri ise; ter bezlerinin lokal eksizyonu, kürete edilmesi, torakal sempatektomi (Videotorakoskopik ve robotik torakoskopik yaklaşım, torakoskopik yaklaşım, transtorasik yaklaşım, transaksiller yaklaşım, servikal supraklaviküler yaklaşım ve posterior torasik yaklaşım)'dır (7). Günümüzde en popüler yaklaşım endoskopik torakal sempatektomidir (ETS). VATS yaklaşımları uniportal bilateral VATS, uyanık VATS yöntemleri ile yapılmaktadır.

ETS'de ideal hasta seçimi şu kriterlere göre yapılır: hiperhidrozis yakınması 16 yaşından önce başlayanlar, başvuru esnasında 25 yaştan küçük olanlar, vücut kitle indeksi < 28 olanlar, uyku sırasında terlemeyenler, başka önemli bir komorbiditesi ve bradikardisi olmayan hastalardır (15).

ETS'nin hiperhidrozis dışındaki endikasyonları ise şunlardır: Flushing, Raynoud Sendromu, üst extremite iskemisi, refraktör anjina pektoris, uzun QT sendromu, kompleks bölgesel ağrı sendromları, kronik pankreatit veya pankreas karsinomu, nökseden torasik outlet sendromları ve Prion hastalıklarıdır (15).

Cerrahi Teknik

Torasik sempatektomi operasyonu ilk kez 1920 yılında Dr. Kotzareff tarafından yapılmıştır (16).

Torakoskopik operasyonu ilk kez Hughes 1942'de yapmıştır (17). Son 20 yılda ise videotorakoskopik olarak minimal invaziv bir şekilde yapılmaktadır.

Cerrahini amacı hiperhidrozise neden olan bölgeye ulaşan sempatik liflerin kesilmesidir. Ameliyat hasta genel anestezi altında çift lümenli entübasyon tüpü ile uyutulur. Hastaya kolları açık yarı oturur şekilde pozisyon verilir. Yatakbaşı akciğerin aşağı düşmesi için biraz yükseltilir. Ardından sıra ile bir taraftan başlanarak 3. interkostal aralık orta axiller hattan yapılan 0,5 cm'lik insizyonla akciğerler söndürülerek toraksa girilir. Uygun sempatik sinir seviyelerinden sempatik zincir parietal plevra açılarak askıya alınır ve sempatik sinir bloke edilir. Bu blokaj cerrahın tercihinine göre hook ile koterizasyon, klipsleme veya raminektomi yöntemleri kullanılır. Sempatektomi uygulandıktan sonra sempatik zincir seviyelerindeki kostaların üstü 2-3 cm kadar Kuntz siniri gibi alternatif yollara bağlı rekürrensleri önlemek için koterize edilir. Kanama ve hava kaçağı kontrolü sonrası anestezi tarafından akciğerler şişirilir ve bu arada aspirasyon sondası ile bir tase konan izotonik yardımı ile sualtı drenaj sistemi oluşturulup sonda çekilir ve operasyondan tüpsüz olarak çıkarılır.

ETS'de 2011 konsensus raporuna göre en uygun blokaj seviyeleri şunlardır:

- İzole palmar hiperhidroziste R3,
- Aksiller, palmar-aksiller ve palmar-aksiller-plantar hiperhidroziste R4 ve R5,
- Kraniofasial hiperhidroziste R3 seviyelerinin blokajı önerilmiştir (15).

Koterize işleminde R1 seviyesi özellikle stellat ganglion Horner Sendromu gelişimini önlemek için korunmalıdır. R2 seviyesi blokajı kompensatuar hiperhidrozis gelişimini önlemek için önerilmemektedir (15). Biz kliniğimizde palmar-aksiller hiperhidroziste daha çok R3 ve R4 seviyelerini koterize ederek önce sağ sonra sol taraftan blokaj yapmaktayız. Operasyondan tüpsüz olarak çıkmaktayız.



Son yıllarda ETS ameliyatları robotik olarak da yapılmaktadır. Robotik cerrahinin VATS'a göre daha az komplikasyonu olduğu ve kompensatuar hiperhidrozis oranlarının daha düşük olduğu literatürde bildirilmektedir. Ancak robotun hassasiyeti, el becerisi, büyütme, görüntü, kolay öğrenme eğrisi ve kompensatuar hiperhidroziste sinir anastomozlarını kolaylaştırması avantajları iken maliyetinin yüksek olması, her merkezde robota ulaşım zorluğu, perioperatif kurulum süresinin uzunluğu ve kesi sayısının fazla olması dezavantajlarıdır (18).

Cerrahiye Bağlı Komplikasyonlar

İntraoperatif ve postoperatif/uzun dönem komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır.

1. İntraoperatif komplikasyonlar: Vasküler yaralanmalar, akciğer parenkim yaralanmaları, akciğerin yetersiz ekspansiyonunun sağlanması, kardiyak aritmiler ve ölümcül komplikasyonlardır.

2. Postoperatif/uzun dönem komplikasyonları: Horner sendromu, rekürrens, pleksus brakialis hasarı (pozisyonel), pnömotoraks, ağrı, ateletazi ve şilotorakstır (19).

Operasyona Bağlı Yan Etkiler

ETS ameliyatına bağlı yan etkiler kompensatuar hiperhidrozis (KH) veya refleks terleme, rekürren hiperhidrozis (uygun olmayan cerrahiye bağlı), kalıcı ciddi bradikardiler, gustatuar terleme (asidik gıda tüketimiyle birlikte terleme) ve fantom terlemedir (gerçekte terleme yokken terleme olacmış hissi) (20-23).

KH, torasik sempatektominin en yaygın ve korkulan yan etkisidir. KH, sempatektomi seviyesinin distalinde terleme artışı ile karakterize bir olgudur. Sempatik blokaj sonrası gelişen anormal termoregülatuar cevaptır. Genellikle sırt ve/veya uyluk bölgesinde görülür (24). KH riski ileri yaş, yüksek vücut kitle indeksi ve sigara içen hastalarda fazladır.

T2 seviyesindeki blokajlarda KH riski daha fazla artar. T2 seviyesinde sempatektomi muhtemelen hipotalamusa negatif geri bildirimin kesintiye uğramasına neden olur ve bunun KH gelişimi açısından en fazla risk altında olan bölge olduğu gösterilmiştir (11,25). KH tedavisinde kilo kontrolü, termojenik olmayan diyet, düzenli fiziksel aktivite ile yaşam tarzı kontrolü, farmakolojik tedaviler arasında topikal ajanlar, botulinum toksin enjeksiyonları ve sistemik antikolinergikler ve cerrahi tedaviler vardır. Bu cerrahi teknikler üç kategoriye ayrılabilir:

- a. Klips açma,
- b. Genişletilmiş sempatektomi/sempatikotomi,
- c. Sempatik sinir rekonstrüksiyonudur (20).

SONUÇ

Hiperhidrozis kişilerin yaşam kalitesini bozan ve psikolojik sorunlara neden olan bir rahatsızlıktır. Medikal tedaviden cerrahiye kadar kademeli bir tedavi şekli mevcuttur. ETS ameliyatı birçok komplikasyon ve yan etkiye sahip olmasına rağmen altın standart tedavidir. Bundan dolayı bu komplikasyon ve yan etkiler hastalara anlatılarak cerrahi tedavi hala bu hastalığın tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Vorkamp T, Foo FJ, Khan S, Schmitto JD, Wilson P. Hyperhidrosis: evolving concepts and a comprehensive review. *Surgeon* 2010; 8:287-92.
2. Moraites E, Vauughn OA, Hill S. Incidence and prevalence of hyperhidrosis. *Dermatol Clin* 2014;32(4):457-65.
3. Hasimoto EN, Cataneo DC, dos Reis TA, Cataneo AJM. Hyperhidrosis prevalence and its impact on population. *Shanghai Chest* 2019; 3:30.
4. Callejas MA, Grimalt R, Cladellas E. Hyperhidrosis update. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101:110-18.



5. Brackenrich J, Fagg C: Hyperhidrosis. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL; 2022.
6. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-48.
7. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ* 2005;172(1):69-75.
8. Semerkant T. Primer palmar hiperhidroziste torakoskopik sempatektominin sonuçları. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.
9. Hu Y, Converse C, Lyons MC, Hsu WH. Neural control of sweat secretion: a review. *Br J Dermatol* 2018;178(6):1246-56.
10. Manca D, Valls-Sole J, Callejas MA. Excitability recovery curve of the sympathetic skin response in healthy volunteers and patients with palmar hyperhidrosis. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:1767-70.
11. Dogru MV, Sezen CB, Girgin O, Cansever L, Kocaturk CI, Metin M, et al. Is there any relationship between quality of life and the level of the sympathectomy in primary palmar hyperhidrosis? Single-center experience. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019;1-7.
12. Tronstad C, Helsing P, Alexander Tønseth KA, Grimnes S and Krogstad AL. Tumescence Suction Curettage vs. Curettage Only for Treatment of Axillary Hyperhidrosis Evaluated by Subjective and New Objective Methods. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 215-220.
13. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H et al. Multi-speciality working group on the recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:274-86.
14. Henning MAS, Bouazzi D, Jemec GBE. Treatment of Hyperhidrosis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(5):635-46.
15. Cerfolio RJ, De Campos JR, Bryant AS, Connery CP, Miller DL, DeCamp MM, et al. The society of thoracic surgeons experts consensus for the surgical treatment of hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1642-48.
16. Kotzaref A. Resection partielle de tronc sympathétique cervical droit pour hyperhidrose unilatérale. *Rev Med Suisse Romande* 1920;40:111-3.
17. Hughes J. Endothoracic Sympathectomy. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1942;35:585-6.
18. Ravendran K, Babu B, Madouros N, Panagioto-poulos N. Robotic Sympathectomy for Hyperhidrosis. *Cureus* 2023;15(1): e33885.
19. Dogru MV, Sezen CB, Girgin O. Sempatektomi. In: Metin M, Cansever L, Sezen CB (eds). *Göğüs Cerraisi*. 1. Baskı, Ankara: Akademişyen Kitabevi, 2022:307-316.
20. Loizzi D, Mongiello D, Bevilacqua MT, Raveglia F, Fiorelli A, Congedo MT, et al. Surgical management of compensatory sweating: A systematic review. *Front Surg* 2023;10:1160827.
21. Gossot D, Galetta D, Pascal A, Debrosse D, Calindro R, Girard P, et al. Long-term results of endoscopic thoracic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1075-79.
22. Yucel O, Sapmaz E, Guler A, Gozubuyuk A, Caylak H, Gurkok S, et al. The effects of bilateral thoracic sympathectomy on cardiovascular system [An experimental Study]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29:632-36.
23. Furlan AD, Mailis A, Papagapiou M. Are we paying a high price for surgical sympathectomy? A systematic literature review of late complications. *J Pain* 2000;1(4):245-57.
24. Lyra R de M, Campos JRM de, Kang DWW, Loureiro M de P, Furian MB, Costa MG, et al. Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of compensatory hyperhidrosis. *J Bras Pneumol* 2008;34(11):967-77.
25. Wolosker N, Milanez de Campos JR, Fukuda JM. Management of compensatory sweating after sympathetic surgery. *Thorac Surg Clin* 2016; 26(4):445-51.



**25-28 MART
2026**

UASK 2026 ANTALYA



Prof. Dr. Gülistan KARADENİZ
Kongre Başkanı



Prof. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN
Kongre Bilimsel Komite Başkanı